

FABAD

JOURNAL of

PHARMACEUTICAL

SCIENCES

ISSN 1300-4182
e-ISSN: 2651-4648
www.fabad.org.tr

Volume: 46 • Issue: 2 • June 2021

An Official Journal of The Society of Pharmaceutical Sciences of Ankara (FABAD)

CONTENTS

Research Articles

- 119 Protective Effects of Ferulic Acid Against Isoniazid- Induced Hepatotoxicity in Rats
Ahmad AHMADIPOUR, Fariba SHARIFIFAR, Hussein ANANI, Somayyeh KARAMI-MOHAJERI
- 129 Rice Bran Supplement Enhances GSH Levels in Testis and Liver of Carbon Tetrachloride-induced Rats
Dwirini Retno GUNARTI, Dewi SUKMAWATI, Mochammad Kamal NASSER, Teuku Abdi Zil IKRAM, Rizqi Nanda PRIBAWA, Dwi Anita SURYANDARI
- 139 Investigation of GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms in Obesity Patients Under Bariatric Surgery
Abdulkadir ÜNSAL, Hakan BULUŞ, Onur DİRİCAN, Serpil OĞUZTÜZÜN, Doğan ÖZTÜRK, Mehmethan CİHAN, Ahmet Oğuz ADA, Mümtaz İŞCAN
- 147 Hydroxychloroquine: Similarity Search and Structure-Based Virtual Screening for Identification of Potential Hits for Chemoprophylaxis Against SARS-CoV-2
Shravan Kumar PASWAN, Virendra NATH, Pritt VERMA, Arun Pratap SIKARWAR, Sudhir K. VERMA

Review Article

- 159 Tirozin Kinaz İnhibitörü Bileşiklerin Tasarımı ve Antikanser Etki Mekanizmaları
Süreyya ÖLGEN, Ahmet Mesut ŞENTÜRK
- 179 Varfarin ve Bitkisel Ürünlerle Etkileşimi: Vaka raporları, Preklinik ve Klinik Çalışmalar
İçim GÖKKAYA, Tuğba SUBAŞ, Gülin RENDA, Ufuk ÖZGEN
- 203 Laktasyon Döneminde Bitkisel Ürün Kullanımı
Ayperı PAYAS, Ayçe ÇELİKER
- 225 Bağımlılık Yapan Maddelerin Gebelik Döneminde Kullanımının Değerlendirilmesi
Ayçe ÇELİKER, Damla BOLAT

Protective Effects of Ferulic Acid Against Isoniazid-Induced Hepatotoxicity in Rats

Ahmad AHMADIPOUR^{*}, Fariba SHARIFIFAR^{**}, Hussein ANANI^{***}, Somayyeh KARAMI-MOHAJERI^{****}

Protective Effects of Ferulic Acid Against Isoniazid-Induced Hepatotoxicity in Rats

SUMMARY

Isoniazid (INH) is an antibiotic that is used for the prevention and treatment of tuberculosis. The most common side effect of INH is seemingly hepatotoxicity through the induction of oxidative damage. Ferulic acid (FA) is an organic compound with antioxidant properties that is found abundantly in plant cell walls. The aim of this study was to evaluate the hepatoprotective effects of FA against hepatotoxicity induced by INH in Wistar rats. The rats were injected with INH (100 mg/kg/d for 21 days) with and without co-administration of FA (10 and 20 mg/kg/d) or silymarin (100 mg/kg/d) from day 11 to day 21. Then, the animals were sacrificed to evaluate the serum level of aminotransferases and total bilirubin, and liver histopathology and oxidative stress parameters. Co-administration of FA prevented the hepatotoxicity of INH according to the biochemical and histology findings. FA dose-dependently decreased level of lipid peroxidation in liver tissue. The activities of catalase, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase in liver tissues of rats treated with FA were higher than those in non-treated INH-exposed rats. Taken together, the results demonstrated that FA could be used as a hepatoprotective supplement to prevent INH-induced hepatotoxicity.

Key Words: Isoniazid, ferulic acid, hepatotoxicity, antioxidant, oxidative stress, histopathology.

Ferulik Asidin Sıçanlarda İzoniazidle İndüklene Hepatotoksisiteye Karşı Koruyucu Etkileri

ÖZ

İzoniazid (INH), tüberkülozun önlenmesi ve tedavisinde kullanılan bir antibiyotiktir. INH'nin en yaygın yan etkisi, oksidatif hasarın indüksiyonu yoluyla görülen hepatotoksisitedir. Ferulik asit (FA), bitki hücre duvarlarında bol miktarda bulunan antioksidan özelliklere sahip organik bir bileşiktir. Bu çalışmanın amacı, FA'nın Wistar sıçanlarda INH'nin neden olduğu hepatotoksisiteye karşı hepatoprotektif etkilerini değerlendirmektir. Sıçanlara, 11. günden 21. güne kadar sadece INH (21 gün boyunca 100 mg / kg / gün) ya da INH ile birlikte FA (10 ve 20 mg / kg / gün) veya silymarin (100 mg / kg / gün) enjekte edilmiştir. Daha sonra hayvanlar, serum aminotransferazlar ile total bilirubinin seviyesini, karaciğer histopatolojisini ve oksidatif stres parametrelerini değerlendirmek için ötanazi edilmiştir. Biyokimya ve histoloji bulgularına göre FA'nın birlikte uygulanması INH'nin hepatotoksisitesini önlemiştir. FA, doza bağlı olarak karaciğer dokusunda lipid peroksidasyon seviyesini düşürmüştür. FA uygulanan sıçanların karaciğer dokularındaki katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri, FA uygulanmayan INH'ye maruz kalan sıçanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Birlikte ele alındığında sonuçlar, FA'nın INH'nin neden olduğu hepatotoksisiteyi önlemek için hepatoprotektif bir destek olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: İzoniazid, ferulik asit, hepatotoksisite, antioksidan, oksidatif stres, histopatoloji

Received: 09.05.2020

Revised: 15.01.2021

Accepted: 09.02.2021

^{*} ORCID: 0000-0001-7987-3872 Pharmaceutics Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran,

^{**} ORCID: 0000-0003-1792-3760 Herbal and Traditional Medicines Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran,

^{***} ORCID: 0000-0002-4770-3008 Faculty of Allied Medical Sciences, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran,

^{****} ORCID: 0000-0001-6256-6550 Department of Pharmacology and Toxicology, School of Pharmacy, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran,

INTRODUCTION

Isoniazid, also known as isonicotinylhydrazide (INH), is one of the first-line and the most commonly prescribed drugs for the treatment of active and latent forms of tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis* infection (Yue, 2009a). A major concern during treatment with INH is hepatotoxicity leading to even liver failure (Chang, 2018). INH hepatotoxicity is characterized by an increase in serum aminotransferases three times the normal upper limit as well as symptoms including abdominal pain, nausea, vomiting, or jaundice (Ramappa & Aithal, 2013). INH-induced liver toxicity is related to the production of reactive metabolites including hydrazine and acetyl hydrazine through N-acetyltransferase and amidohydrolase produced by hepatic metabolism of this drug (Tasduq, 2007; Yue, 2009b; Palanisamy & Manian, 2012; Metushi, 2014; Hassan, 2015; Hassan, 2016). Toxic and reactive metabolites of INH covalently bind to the liver macromolecules and induce oxidative damages (Raghu & Karthikeyan, 2016). It has been shown that the oxidative damage caused by INH is attributed to the formation of highly active oxygen species and alteration in various protective mechanisms, including enzymatic and non-enzymatic antioxidants (Sodhi, 1998; Wang, 1998; Bhadauria, 2007). Treatments of drug-induced hepatotoxicity are mainly based on supportive care and pharmacotherapy by hepatoprotective agents (Yu, 2017).

Regarding the role of oxidative stress in the hepatotoxicity of INH, dietary supplementation with antioxidants is proposed to prevent and treat liver toxicity (Viswanatha Swamy, 2010; Sankar, 2015; Raghu & Karthikeyan, 2016; Kargar Jahromi, 2018). Herbal medicine has a better acceptance than chemical drugs, especially in developing countries, for its better compatibility with the human body and fewer side effects (Pal & Shukla, 2003). Ferulic acid (FA, 4-hydroxy-3-methoxy cinnamic acid) is a phenolic compound found abundantly in plant cell walls (Graf, 1992; Mathew & Abraham, 2004; Prakash, 2011), commonly in fruits and vegetables (Zhao & Moghadasian, 2008; Prakash, 2011). This active ingredient can trap free radicals and is considered as one of the promising antioxidants (Kanski, 2002; Mathew & Abraham, 2004). This study aimed at investigating the effects of FA on INH-induced hepatotoxicity with an emphasis on its antioxidant properties.

MATERIALS AND METHODS

Chemicals

Silymarin was purchased from SEDICO Pharmaceuticals Company, 6th of October City, Egypt. All the other chemicals were bought from Sigma-Aldrich Company, St. Louis, MO, USA.

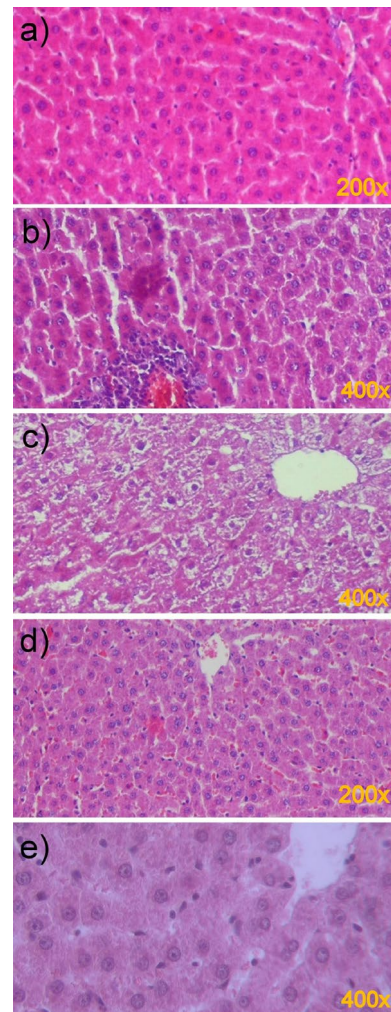


Figure 1. Histopathological analysis of liver tissue.

a) Negative (-) control group received distilled water showing normal hepatocytes; b) Positive (+) control group received isoniazid (INH, 100 mg/kg/d) showing moderate portal inflammation and congestion and lobular necrosis; c) INH-treated group supplemented with 10 mg/kg/d ferulic acid showing mild portal inflammation and moderate congestion of portal tract; d) INH-treated group supplemented with 20 mg/kg/d ferulic acid showing mild portal inflammation; e) INH-treated group supplemented with 100 mg/kg/d silymarin showing mild portal edema.

Animals

Male 8-week old Wistar rats with the mean weight of 200.0 ± 1.5 g were obtained from the Animal House of Neuroscience Research Center, Kerman, Iran. The animals were kept in a conditioned environment (12-hour dark-light cycle, room temperature $25 \pm 1^\circ\text{C}$) with free access to food and water *ad libitum*. All the procedures were in full accord with the Ethical Committee of the Kerman Neuroscience Research Center (ethical code: ir-79kmu.rec.1395-79).

Animals grouping and treatments

Thirty Wistar rats were randomized into five groups of six rats each. Hepatotoxicity was induced in rats according to the procedure described by Yue, J. (Yue, 2004). Briefly, the positive control group was intraperitoneally injected with 100 mg/kg body weight (b.w.) of INH once daily for 21 days. The animals in the negative control group received only distilled water intraperitoneally. The other groups were INH-treated groups which were co-administered with FA (10 and 20 mg/kg b.w.) (Rukkumani, 2004a) or silymarin (100 mg/kg b.w.) (Baradaran, 2019) by gavage once daily from day 11 to day 21.

Histopathological analysis of liver

The rats were anesthetized with ketamine/xylazine, and the liver specimens were removed, fixed in 10% phosphate-buffered formalin, and embedded in molten paraffin. The paraffin-embedded blocks with $5\mu\text{m}$ thickness were stained with hematoxylin and eosin (H and E), scored and graded using the Ishak score (Goodman, 2007).

Biochemical parameters

At the end of the treatment, blood samples (4 mL) of all the rats were collected by cardiac puncture and centrifuged at $3000 \times g$ for 10 min to separate serum. The serum samples were assayed for ALT, AST, and total bilirubin using the commercial diagnostic kits of Diagnostic Zrt Company Budapest, Hungary.

Oxidative stress parameters

The liver specimens from each group were weighed and homogenized in phosphate buffer saline (50 mM, pH 7.4) for estimation of superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) enzymes activities, and in potassium phosphate buffer (10 mM, pH 7.4) for estimation of malondialdehyde (MDA) level and glutathione peroxidase (GPx) activity with an ultrasonic homogenizer. Finally, the homogenized tissues were centrifuged, and the supernatants were used for the experiments. To measure the MDA level, Wasowicz's method was used in which MDA, the end product of lipid peroxidation, produces a colored complex

with thiobarbituric acid, whose absorbance is measured at 532 nm. Finally, MDA concentration was calculated according to the standard curve of MDA (Wasowicz, 1993). SOD activity was assessed based on the inhibitory effect of the xanthine-xanthine oxidase system on nitroblue tetrazolium reduction. The amount of enzyme which causes 50% inhibition in the NBT reduction rate is known as one unit (U) of SOD (Sun, 1988). GPx activity was measured by the Paglia and Valentine method by calculating the decrease in absorbance at 340 nm during the oxidation of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced to nicotinamide adenine dinucleotide phosphate + (Paglia & Valentine, 1967). The method described by Gerin was used for measuring CAT activity (Gerin, 2016).

Protein estimation

The homogenized tissues in phosphate buffer saline (50 mM, pH 7.4) were used to estimate protein content according to the Bradford method (Noble & Bailey, 2009).

Statistical analysis

The statistical analysis was performed using GraphPad Prism version 8 (California, USA). The obtained data were statistically analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA) test, and post comparison was carried out using Tukey's test. P values lower than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS AND DISCUSSION

Hepatotoxicity was successfully induced after the administration of INH for 21 days. Findings of histopathology (Figure 1.) of the livers were graded according to Table 1. The histopathology scores of the specimens in the negative control group showed normal liver tissue structure with normal liver cells and normal nuclei. However, the liver specimens in the positive control group receiving INH showed lobular necrosis, portal inflammation, and congestion of the portal tract, as well as mild hydropic degeneration and portal vein congestion. In histology examination of the liver specimens treated with 10 mg/kg/d of FA, congestion of portal tract with mild lobular necrosis was observed. However, except for mild lobular necrosis in some specimens, no pathological lesions were observed in the histological sections of the group treated with higher doses of FA, 20 mg/kg/d.

As shown in Table 2, ALT, AST, and bilirubin levels in the INH group were significantly higher than those in the negative control group, and co-administration with FA significantly reduced these biomedical biomarkers ($p < 0.001$).

As shown in Figure 2, there was a significant difference between the negative control group and INH according to the parameters of the oxidant/antioxidant system. INH group had lower CAT, SOD, and GPx activities and higher MDA levels than those in the control group ($p < 0.05$). Treatment with FA sig-

nificantly increased CAT, SOD, and GPx activities and significantly reduced MDA concentration ($P < 0.05$) in a dose-dependent manner. There was no significant difference between different doses of FA and silymarin-treated groups in the reduction of oxidative stress induced by INH.

Table 1. Histopathological scores in rat liver of different groups.

	Negative control	Positive control	Low dose FA	High dose FA	Silymarin
Portal inflammation	None	Moderate	None	None	Mild
Portal edema	None	None	None	None	None
Lobular necrosis	None	Moderate	Mild	Mild	None
Congestion of portal tract	None	Moderate	Moderate	None	None
Hydropic degeneration	None	mild	None	None	None
Congestion of central vein	None	mild	None	None	None

Table 2. Aminotransferases of total bilirubin level in serum of different groups.

	Negative control	Positive control	Low dose FA	High dose FA	Silymarin
ALT	39.89±2.57***	78.80±60.27	64.00±3.07***	55.15±1.64***	51.59±3.65***
AST	66.54±2.31***	145.6±3.94	95.31±3.34***	78.24±2.31***	69.69±1.9***
T. Billi	0.82± 0.08***	2.18± 0.05	1.55± 0.11***	1.13± 0.12***	0.92± 0.09***

Data were expressed as Mean ± SD; n = 8; *** p value < 0.001, were compared with the positive control group (one-way ANOVA followed by Tukey's multiple comparison test).

Negative (-) control group received distilled water and positive (+) control group received isoniazid (INH, 100 mg/kg/d) and INH-treated group supplemented with 10 and 20 mg/kg/d ferulic acid and 100 mg/kg/d silymarin. Abbreviation: aspartate aminotransferase (AST, U/L), alanine aminotransferase (ALT, U/L), Total bilirubin (T. Billi, mg/L), Ferulic acid (FA).

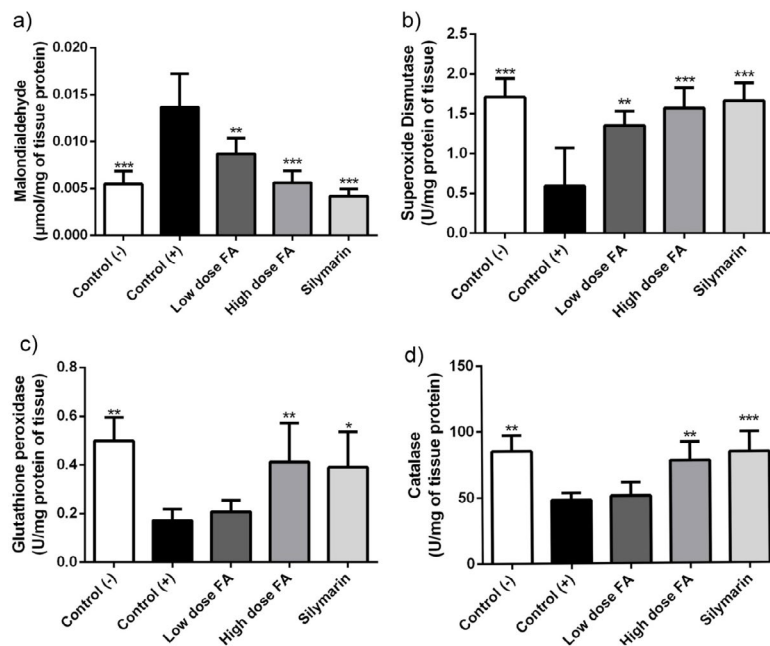


Figure 2. Oxidative stress biomarkers.

a) Lipid peroxidation as malondialdehyde level; b) Superoxide dismutase activity; c) Glutathione peroxidase activity; d) Catalase activity in liver tissue of negative (-) control group received distilled water and positive (+) control group received isoniazid (INH, 100 mg/kg/d) and INH-treated group supplemented with 10 and 20 mg/kg/d ferulic acid and 100 mg/kg/d silymarin. Values represent means ± SD; n=6. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ compared with control (+).

DISCUSSION

The results of this study showed that the hepatoprotective effects of FA against INH-induced hepatotoxicity were similar to those of silymarin. According to the histopathology findings, FA at the dose of 20 mg/kg/d was more effective than the dose of 10 mg/kg/d, but the differences were not significant in serum biochemical findings and oxidative stress biomarkers of the liver. Sudheer also reported that FA at the dose of 20 mg/kg/d was more effective than the doses of 10 and 40 mg/kg/d in the reduction of oxidative damages (Sudheer, 2005).

Elevation in serum aminotransferases and total bilirubin level, which was observed after 21 days of exposure to INH in the current study, indicated disruption of bile production and flow and hepatocyte degradation (Tonomura, 2015). INH is a potent inducer of cytochrome P450, and also it is metabolized by 2E1 isoenzyme to toxic derivatives (Yew, 2018). Biotransformation of INH by N-acetyltransferase 2 produces active metabolites, acetyl hydrazine, and hydrazine, that bind to macromolecules of hepatocytes (Hassan, 2015). It seems that reactive oxygen species derived from the reaction of INH metabolites with oxygen result in the peroxidation of membrane lipids, which lead to the formation of lipid peroxides, the loss of integrity of the cell membrane, and ultimately damage to the liver (Sodhi, 1997). INH induces hepatotoxicity in zebrafish by overproduction of reactive oxygen species, which further leads to endoplasmic reticulum stress and apoptosis (Jia, 2019). The findings of the present study showed an increase in lipid peroxidation in the liver tissue of the INH-treated group with the reduction of antioxidant enzymes. In this regard, many studies proposed the usefulness of chemical and natural antioxidants for the prevention of hepatotoxicity induced by INH (Kumar, 2014; Yang, 2016; Bhilare, 2020).

The results also demonstrated that both doses of FA elevated the activity of antioxidant enzymes and

subsequently reduced lipid peroxidation of the liver tissue. FA is a non-toxic compound with a wide range of therapeutic effects because of its strong antioxidant activity (Srinivasan, 2007). The antioxidant capacity of FA seems to depend on scavenging the radical species and reducing free radical-induced lipid peroxidation (Mancuso & Santangelo, 2014). Joshi (2006) showed that this lipophilic antioxidant phenolic compound could potentially be used in the treatment of oxidative stress-related neurodegenerative disorder (Joshi, 2006). As shown by Trombino in 2013, FA effectively inhibited lipid peroxidation induced by peroxy radicals or peroxy nitrite in rat brain microsomes (Trombino, 2013). It has been shown that FA enhances cell stress response by regulating several key enzymes that are mainly involved in counteracting free radical-induced damage, such as SOD and CAT (Rukkumani, 2004b; Wang, 2014). The study conducted by Dong (2003) reported an elevation in SOD activity and reduction in MDA level in the colon segment of a rat model of colitis by sodium ferulate (Dong, 2003). In a clinical study, FA (1g /day for 4 weeks) improved lipid profiles, oxidative stress, and inflammation in hyperlipidemic individuals, and thus reduced the risk of cardiovascular diseases (Bumrungpert, 2018). It was found that FA ameliorated lipid peroxidation and inflammation induced by methotrexate by elevation in the cellular antioxidant capacity and the activity of the antioxidant enzymes CAT, SOD, and GPx (Roghani, 2020). Another proposed hepatoprotective mechanism of FA against liver toxicity of acetaminophen is downregulation of P450 2E1 (Yuan, 2016), which 2E1 also is related to the metabolism of INH. In another study, a reduction in lipid peroxidation and improvement of liver histopathology after the administration of FA in diosbulbin B-treated mice occurred along with elevation in the activity of CAT and SOD (Wang, 2014). Also, in diosbulbin B-induced liver injury in mice, it was reported that the administration of FA at the high doses of 40 and 80 mg/kg inhibited the hepatic inflammation and apoptosis (Niu, 2016).

Hepatoprotective effects of FA was also revealed in the hepatotoxicity of formaldehyde in rats through an elevation in the activity of CAT, SOD, and GPx and also reduction of lipid peroxidation end products and serum cytokines (Gerin, 2016). The finding of the current study is in full accord with previous studies concerning the hepatoprotective effects of FA through the reduction of oxidative stress by elevation in the antioxidant capacity of the liver tissue.

CONCLUSION

We can conclude that FA could be a promising hepatoprotective supplement in hepatotoxicity induced by INH in male Wistar rats. However, very few clinical studies have been conducted regarding the effects of this compound as a drug or food supplement (Harder, 2004; Murray, 2008; Kimura, 2011; Bumrungpert, 2018). Therefore, further studies on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and the possible toxicity of FA are needed to evaluate its effects on human health.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors wish to thank Ehsan Mehrabi Kermani for English editing of the article.

CONFLICT OF INTEREST

All the authors of this article declared no conflict of interest.

AUTHOR CONTRIBUTION STATEMENT

Developing hypothesis, literature research, analysis and interpretation of the data, reviewing the text (Karami-Mohajeri, S., Shariffar, F.), literature research, experimenting, preparing the study text, analysis and interpretation of the data (Ahmadipour, A., Anani H.).

REFERENCES

Baradaran, A., Samadi, F., Ramezani, S. S., Yousefdoust, S. (2019). Hepatoprotective effects of silymarin on CCl₄-induced hepatic damage in broiler chickens model. *Toxicology Reports*, 6, 788-794. doi:10.1016/j.toxrep.2019.07.011

Bhadauria, S., Singh, G., Sinha, N., Srivastava, S. (2007). Isoniazid induces oxidative stress, mitochondrial dysfunction and apoptosis in Hep G2 cells. *Cellular and Molecular Biology (Noisy-le-grand)*, 53(1), 102-114.

Bhilare, N. V., Dhaneshwar, S. S., Mahadik, K. R., Dasgupta, A. (2020). Co-drug of isoniazid and sulfur containing antioxidant for attenuation of hepatotoxicity and treatment of tuberculosis. *Drug and Chemical Toxicology*, 1-11. doi:10.1080/01480545.2020.1778021

Bumrungpert, A., Lilitchan, S., Tuntipopipat, S., Tirawanchai, N., Komindr, S. (2018). Ferulic acid supplementation improves lipid profiles, oxidative stress, and inflammatory status in hyperlipidemic subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nutrients*, 10(6). doi:10.3390/nu10060713

Chang, T. E., Huang, Y. S., Chang, C. H., Perng, C. L., Huang, Y. H., Hou, M. C. (2018). The susceptibility of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and chronic hepatitis C infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Chinese Medical Association*, 81(2), 111-118. doi:10.1016/j.jcma.2017.10.002

Dong, W. G., Liu, S. P., Yu, B. P., Wu, D. F., Luo, H. S., Yu, J. P. (2003). Ameliorative effects of sodium ferulate on experimental colitis and their mechanisms in rats. *World Journal of Gastroenterology*, 9(11), 2533-2538. doi:10.3748/wjg.v9.i11.2533

Gerin, F., Erman, H., Erboga, M., Sener, U., Yilmaz, A., Seyhan, H., Gurel, A. (2016). The effects of ferulic acid against oxidative stress and inflammation in formaldehyde-Induced hepatotoxicity. *Inflammation*, 39(4), 1377-1386. doi:10.1007/s10753-016-0369-4

Goodman, Z. D. (2007). Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *Journal of Hepatology*, 47(4), 598-607. doi:10.1016/j.jhep.2007.07.006

- Graf, E. (1992). Antioxidant potential of ferulic acid. *Free Radical Biology and Medicine*, 13(4), 435-448.
- Harder, H., Tetens, I., Let, M. B., Meyer, A. S. (2004). Rye bran bread intake elevates urinary excretion of ferulic acid in humans, but does not affect the susceptibility of LDL to oxidation ex vivo. *European Journal of Nutrition*, 43(4), 230-236. doi:10.1007/s00394-004-0463-5
- Hassan, H. M., Guo, H. L., Yousef, B. A., Luyong, Z., Zhenzhou, J. (2015). Hepatotoxicity mechanisms of isoniazid: A mini-review. *Journal of Applied Toxicology*, 35(12), 1427-1432. doi:10.1002/jat.3175
- Hassan, H. M., Guo, H., Yousef, B. A., Guerram, M., Hamdi, A. M., Zhang, L., Jiang, Z. (2016). Role of inflammatory and oxidative stress, cytochrome P450 2E1, and bile acid disturbance in rat liver injury induced by isoniazid and lipopolysaccharide cotreatment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(9), 5285-5293. doi:10.1128/AAC.00854-16
- Jia, Z. L., Cen, J., Wang, J. B., Zhang, F., Xia, Q., Wang, X., ... Zhang, Y. (2019). Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity in zebrafish larvae: Activation of ROS-mediated ERS, apoptosis and the Nrf2 pathway. *Chemosphere*, 227, 541-550. doi:10.1016/j.chemosphere.2019.04.026
- Joshi, G., Perluigi, M., Sultana, R., Agrippino, R., Calabrese, V., Butterfield, D. A. (2006). In vivo protection of synaptosomes by ferulic acid ethyl ester (FAEE) from oxidative stress mediated by 2,2-azobis(2-amidino-propane)dihydrochloride (AAPH) or Fe(2+)/H(2)O(2): Insight into mechanisms of neuroprotection and relevance to oxidative stress-related neurodegenerative disorders. *Neurochemistry International*, 48(4), 318-327. doi:10.1016/j.neuint.2005.11.006
- Kanski, J., Aksenova, M., Stoyanova, A., Butterfield, D. A. (2002). Ferulic acid antioxidant protection against hydroxyl and peroxy radical oxidation in synaptosomal and neuronal cell culture systems in vitro: structure-activity studies. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 13(5), 273-281.
- Kargar Jahromi, H., Pourahmad, M., Abedi, H. A., Karimi, M., Kargar Jahromi, Z. (2018). Protective effects of saiep against isoniazid liver toxicity in wistar rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 8(1), 239-243. doi:10.1016/j.jtcme.2017.06.001
- Kimura, T., Hayashida, H., Murata, M., Takamatsu, J. (2011). Effect of ferulic acid and Angelica archangelica extract on behavioral and psychological symptoms of dementia in frontotemporal lobar degeneration and dementia with Lewy bodies. *Geriatrics & Gerontology International*, 11(3), 309-314. doi:10.1111/j.1447-0594.2010.00687.x
- Kumar, S., Kumar, R., Dwivedi, A., Pandey, A. K. (2014). In vitro antioxidant, antibacterial, and cytotoxic activity and in vivo effect of Syngonium podophyllum and Eichhornia crassipes leaf extracts on isoniazid induced oxidative stress and hepatic markers. *BioMed Research International*, 2014, 459452. doi:10.1155/2014/459452
- Mancuso, C., Santangelo, R. (2014). Ferulic acid: Pharmacological and toxicological aspects. *Food and Chemical Toxicology*, 65, 185-195. doi:10.1016/j.fct.2013.12.024
- Mathew, S., Abraham, T. E. (2004). Ferulic acid: An antioxidant found naturally in plant cell walls and feruloyl esterases involved in its release and their applications. *Critical Reviews in Biotechnology*, 24(2-3), 59-83. doi:10.1080/07388550490491467
- Metushi, I. G., Sanders, C., Acute Liver Study, G., Lee, W. M., Uetrecht, J. (2014). Detection of anti-isoniazid and anti-cytochrome P450 antibodies in patients with isoniazid-induced liver failure. *Hepatology*, 59(3), 1084-1093. doi:10.1002/hep.26564

- Murray, J. C., Burch, J. A., Streilein, R. D., Iannacchione, M. A., Hall, R. P., Pinnell, S. R. (2008). A topical antioxidant solution containing vitamins C and E stabilized by ferulic acid provides protection for human skin against damage caused by ultraviolet irradiation. *The Journal of the American Academy of Dermatology*, 59(3), 418-425. doi:10.1016/j.jaad.2008.05.004
- Niu, C., Sheng, Y., Zhu, E., Ji, L., Wang, Z. (2016). Ferulic acid prevents liver injury induced by Di-*osbulbin B* and its mechanism. *BioScience Trends*, 10(5), 386-391. doi:10.5582/bst.2016.01152
- Noble, J. E., Bailey, M. J. (2009). Quantitation of protein. *Methods in Enzymology*, 463, 73-95. doi:10.1016/s0076-6879(09)63008-1
- Paglia, D. E., Valentine, W. N. (1967). Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 70(1), 158-169.
- Pal, S. K., Shukla, Y. (2003). Herbal medicine: Current status and the future. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 4(4), 281-288.
- Palanisamy, N., Manian, S. (2012). Protective effects of *Asparagus racemosus* on oxidative damage in isoniazid-induced hepatotoxic rats: An in vivo study. *Toxicology & Industrial Health*, 28(3), 238-244. doi:10.1177/0748233711410911
- Prakash, D., Upadhyay, G., Pushpangadan, P., Gupta, C. (2011). Antioxidant and free radical scavenging activities of some fruits. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 8. doi:10.2202/1553-3840.1513
- Raghu, R., Karthikeyan, S. (2016). Zidovudine and isoniazid induced liver toxicity and oxidative stress: Evaluation of mitigating properties of silibinin. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 46, 217-226. doi:10.1016/j.etap.2016.07.014
- Ramappa, V., Aithal, G. P. (2013). Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: Mechanisms and management. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 3(1), 37-49. doi:10.1016/j.jceh.2012.12.001
- Roghani, M., Kalantari, H., Khodayar, M. J., Khorsandi, L., Kalantar, M., Goudarzi, M., Kalantar, H. (2020). Alleviation of liver dysfunction, oxidative stress and inflammation underlies the protective effect of ferulic acid in methotrexate-induced hepatotoxicity. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 1933-1941. doi:10.2147/DDDT.S237107
- Rukkumani, R., Aruna, K., Suresh Varma, P., Padmanabhan Menon, V. (2004a). Hepatoprotective role of ferulic acid: A dose-dependent study. *Journal of Medicinal Food*, 7(4), 456-461. doi:10.1089/jmf.2004.7.456
- Rukkumani, R., Aruna, K., Varma, P. S., Menon, V. P. (2004b). Influence of ferulic acid on circulatory prooxidant-antioxidant status during alcohol and PUFA induced toxicity. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 55(3), 551-561.
- Sankar, M., Rajkumar, J., Sridhar, D. (2015). Hepatoprotective activity of heptoplus on isoniazid and rifampicin induced liver damage in rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77(5), 556-562. doi:10.4103/0250-474x.169028
- Sodhi, C. P., Rana, S. F., Attri, S., Mehta, S., Yai-*phei, K., Mehta, S. K.* (1998). Oxidative-hepatic injury of isoniazid-rifampicin in young rats subjected to protein and energy malnutrition. *Drug and Chemical Toxicology*, 21(3), 305-317. doi:10.3109/01480549809002207
- Sodhi, C. P., Rana, S. V., Mehta, S. K., Vaiphei, K., At-*tari, S., Mehta, S.* (1997). Study of oxidative-stress in isoniazid-rifampicin induced hepatic injury in young rats. *Drug Chem Toxicol*, 20(3), 255-269. doi:10.3109/01480549709003881

- Srinivasan, M., Sudheer, A. R., Menon, V. P. (2007). Ferulic Acid: therapeutic potential through its antioxidant property. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 40(2), 92-100. doi:10.3164/jcfn.40.92
- Sudheer, A. R., Chandran, K., Marimuthu, S., Menon, V. P. (2005). Ferulic Acid modulates altered lipid profiles and prooxidant/antioxidant status in circulation during nicotine-induced toxicity: A dose-dependent study. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 15(6), 375-381. doi:10.1080/15376520500194783
- Sun, Y., Oberley, L. W., Li, Y. (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical Chemistry*, 34(3), 497-500.
- Tasduq, S. A., Kaiser, P., Sharma, S. C., Johri, R. K. (2007). Potentiation of isoniazid-induced liver toxicity by rifampicin in a combinational therapy of antitubercular drugs (rifampicin, isoniazid and pyrazinamide) in Wistar rats: A toxicity profile study. *Hepatology Research*, 37(10), 845-853. doi:10.1111/j.1872-034X.2007.00129.x
- Tonomura, Y., Kato, Y., Hanafusa, H., Morikawa, Y., Matsuyama, K., Uehara, T., ... Torii, M. (2015). Diagnostic and predictive performance and standardized threshold of traditional biomarkers for drug-induced liver injury in rats. *Journal of Applied Toxicology*, 35(2), 165-172. doi:10.1002/jat.3053
- Trombino, S., Cassano, R., Ferrarelli, T., Barone, E., Picci, N., Mancuso, C. (2013). Trans-ferulic acid-based solid lipid nanoparticles and their antioxidant effect in rat brain microsomes. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 109, 273-279. doi:10.1016/j.colsurfb.2013.04.005
- Viswanatha Swamy, A. H., Kulkarni, R. V., Thippeswamy, A. H., Koti, B. C., Gore, A. (2010). Evaluation of hepatoprotective activity of *Cissus quadrangularis* stem extract against isoniazid-induced liver damage in rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 42(6), 397-400. doi:10.4103/0253-7613.71920
- Wang, J. M., Sheng, Y. C., Ji, L. L., Wang, Z. T. (2014). Ferulic acid prevents liver injury and increases the anti-tumor effect of diosbulbin B in vivo. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*, 15(6), 540-547. doi:10.1631/jzus.B1300250
- Wang, J. Y., Burger, R. M., Drlica, K. (1998). Role of superoxide in catalase-peroxidase-mediated isoniazid action against mycobacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 42(3), 709-711.
- Wasowicz, W., Neve, J., Peretz, A. (1993). Optimized steps in fluorometric determination of thiobarbituric acid-reactive substances in serum: importance of extraction pH and influence of sample preservation and storage. *Clinical Chemistry*, 39(12), 2522-2526.
- Yang, Y., Jiang, L., Wang, S., Zeng, T., Xie, K. (2016). Diallyl trisulfide protects the liver against hepatotoxicity induced by isoniazid and rifampin in mice by reducing oxidative stress and activating Kupffer cells. *Toxicological Research (Camb)*, 5(3), 954-962. doi:10.1039/c5tx00440c
- Yew, W. W., Chang, K. C., Chan, D. P. (2018). Oxidative stress and first-line antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(8), e02637-02617. doi:10.1128/aac.02637-17
- Yu, Y. C., Mao, Y. M., Chen, C. W., Chen, J. J., Chen, J., Cong, W. M., . . . Chinese Medical, A. (2017). CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatology International*, 11(3), 221-241. doi:10.1007/s12072-017-9793-2
- Yuan, J., Ge, K., Mu, J., Rong, J., Zhang, L., Wang, B., . . . Xia, G. (2016). Ferulic acid attenuated acetaminophen-induced hepatotoxicity through down-regulating the cytochrome P 2E1 and inhibiting toll-like receptor 4 signaling-mediated inflammation in mice. *American Journal of Translational Research*, 8(10), 4205-4214.

- Yue, J., Dong, G., He, C., Chen, J., Liu, Y., Peng, R. (2009b). Protective effects of thiopronin against isoniazid-induced hepatotoxicity in rats. *Toxicology*, 264(3), 185-191. doi:10.1016/j.tox.2009.08.006
- Yue, J., Peng, R. X., Yang, J., Kong, R., Liu, J. (2004). CYP2E1 mediated isoniazid-induced hepatotoxicity in rats. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 25(5), 699-704.
- Yue, J., Peng, R., Chen, J., Liu, Y., Dong, G. (2009a). Effects of rifampin on CYP2E1-dependent hepatotoxicity of isoniazid in rats. *Pharmacological Research*, 59(2), 112-119. doi:10.1016/j.phrs.2008.10.006
- Zhao, Z., Moghadasian, M. H. (2008). Chemistry, natural sources, dietary intake and pharmacokinetic properties of ferulic acid: A review. *Food Chemistry*, 109(4), 691-702. doi:10.1016/j.foodchem.2008.02.039

Rice Bran Supplement Enhances GSH Levels in Testis and Liver of Carbon Tetrachloride-induced Rats

Dwirini Retno GUNARTI^{*}, Dewi SUKMAWATI^{**°},
Mochammad Kamal NASSER^{***}, Teuku Abdi Zil IKRAM^{****},
Rizqi Nanda PRIBAWA^{*****}, Dwi Anita SURYANDARI^{*****}

Rice Bran Supplement Enhances GSH Levels in Testis and Liver of Carbon Tetrachloride-induced Rats

SUMMARY

In the present study, the potency of rice bran as an antioxidant was examined. Rice bran is a by-product of the rice milling process, despite being a rich nutrient, it has limitations in food application. In this study, we used carbon tetrachloride-induced rats (CCl₄) as a model of oxidative stress and examined the effect of extract IPB 3S rice bran supplement (RBS) on testis and liver endogenous antioxidant. The testis and liver were used as the representative organs which prone to exposure to reactive oxygen species (ROS). We used 150 and 300 mg.kg⁻¹ Body weight (BW) of RBS. The Concentration of glutathione (GSH) in both organs was measured. All groups administered by RBS had significantly higher GSH levels compared to the CCl₄ group, both in testis and liver. The dose of 300 mg.kg⁻¹ BW RBS had a significantly higher GSH level in testis, while 150 mg.kg⁻¹ VA RBS had a significantly higher GSH level in the liver tissue compared to the control group accordingly. Thus, the rice bran supplement enhances GSH levels in rat's liver and testis which potentially has protective effects.

Key Words: Rice bran, IPB 3S, antioxidants, glutathione, CCl₄, liver, testis.

Pirinç Kepeği Takviyesi, Karbon Tetraklorürle İndüklenen Sıçanların Testis ve Karaciğerinde GSH Seviyelerini Artırır

ÖZ

Bu çalışmada pirinç kepeğinin antioksidan olarak etkisi incelenmiştir. Pirinç kepeği, pirinç öğütme işleminin bir yan ürünüdür, zengin bir besin olmasına rağmen, gıda uygulamasında sınırlamaları vardır. Bu çalışmada, oksidatif stres modeli olarak karbon tetraklorür indüklenmiş sıçanlar (CCl₄) kullanılmış ve IPB 3S pirinç kepeği takviyesinin (PKT) testis ve karaciğer glutatyon (GSH) düzeyleri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Testis ve karaciğer, reaktif oksijen türlerine (ROT) maruz kalmaya eğilimli temsili organlar olarak kullanılmıştır. 150 ve 300 mg.kg⁻¹ vücut ağırlığı (VA) PKT kullanılmıştır. Her iki organda GSH konsantrasyonu belirlenmiştir. PKT uygulanan tüm gruplarda, hem testis hem de karaciğerde CCl₄ grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek GSH düzeyleri görülmüştür. 300 mg.kg⁻¹ VA PKT dozunda testiste GSH düzeyi kontrole göre anlamlı derecede yüksek iken 150 mg.kg⁻¹ VA PKT dozunda karaciğer dokusunda GSH düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla, pirinç kepeği takviyesi, potansiyel olarak koruyucu etkileri olan GSH seviyelerini sıçan karaciğer ve testis dokusunda artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Pirinç kepeği, IPB 3S, antioksidanlar, glutatyon, CCl₄, karaciğer, testis.

Received: 27.07.2020

Revised: 15.02.2021

Accepted: 27.03.2021

^{*} ORCID ID: 0000-0002-1990-0098, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

^{**} ORCID ID: 0000-0003-3777-8118, Department of Histology, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

^{***} ORCID ID: 0000-0002-9895-8019, Undergraduate student, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

^{****} ORCID ID: 0000-0003-1109-4893, Undergraduate student, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

^{*****} ORCID ID: 0000-0002-0984-925X, Undergraduate student, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

^{*****} ORCID ID: 0000-0003-2711-8335, Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

[°] Corresponding Author; Dewi Sukmawati, MD., Ph.D.

Phone: +62 21 3146129, e-mail: ds_histoui@outlook.com; dewi.sukmawati@ui.ac.id

INTRODUCTION

Reactive oxygen species (ROS) have broad deleterious effects on the human body and play an important role in the aging process, cardiovascular disease, cancer, cataracts, immune system disorders, brain dysfunction, and infertility. ROS reacts with proteins, lipids, carbohydrates, and nucleic acids cause oxidative damage which leads to impair cell function and apoptosis (Bender, 2009). To protect cells from oxidative damage, the human body produces defense mechanisms including enzymatic antioxidants (catalase, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase) and non-enzymatic antioxidants (glutathione). The antioxidant can also be gained from food, such as fruits, vegetables, and rice (Carlsen, 2010; Lobo, 2010; Mottillo, 2010). One of the important endogenous antioxidants in our body is glutathione. Glutathione is a low-molecular-mass, thiol-containing tripeptide, which has two forms, glutamic acid-cysteine-glycine (GSH) in its reduced form and GSSG in its oxidized form. The GSH/GSSG is considered as an important player in the cellular redox system since it reacts directly with the free radicals and donates an electron to remove the hydrogen peroxide (H_2O_2) to prevent oxidative stress damage within the cell (Kohen & Nyska, 2002; Szymonik-Lesiuk, 2003; Bender, 2009). Therefore, any impairment of GSH in living organisms may lead to tissue disorder or injury.

Testis and liver are organs that prone to have ROS exposure. The increased generation of free radicals such as ROS plays an important role in testicular damage. The sperms are generated within the testes and are known as the spermatogenesis process. This process is a very active replication process and produces around 1000 sperm per second (Turner & Lysiak, 2008). The high cell division rate in spermatogenesis causes an increase in mitochondrial oxygen consumption by the germinates epithelium (Turner & Lysiak, 2008; Ourique, 2016). It makes the testis as an organ that susceptible to oxidative stress resulting in infertility. Nowadays, the increase of environmental exposure to pollutants, such as pollution, metal

exposure, pesticides, and unhealthy lifestyles such as smoking and alcohol consumption, leads to high free radical production in all body tissues, including the testis (Turner & Lysiak, 2008). Thus, increased the testis risk for oxidative stress damage.

As the main metabolic organ, the liver is also prone to exposure to ROS. ROS is known to be primarily produced in the mitochondria and the endoplasmic reticulum of hepatocytes through cytochrome P450 enzymes. Thus, the cellular components of hepatocytes such as lipids, proteins, and DNA are susceptible and primarily affected by ROS. Under normal conditions, the cells in our body are armored with special molecular mechanisms that manage the oxidative stress level and maintain the homeostasis between pro-oxidant and anti-oxidant molecules. The liver is therefore armored with a special defense mechanism to eliminate the ROS. Increased levels of ROS will cause the release of nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) and it will translocate to the nucleus to promote the transcription of cytoprotective genes such as GSH (Cichoz-Lach & Michalak, 2014). GSH is a major endogenous antioxidant in hepatocytes. The homeostasis of GSH/GSSG plays an important role in maintaining the functions of cellular proteins and enzymes involved in the pathway of cell death and survival (Yuan & Kaplowitz, 2009). The GSH is therefore crucial for defense mechanisms against ROS in hepatocytes.

Studies have reported that the response of endogenous antioxidants is varied in different tissues during oxidative stress. Moreover, both enzymatic and non-enzymatic antioxidant systems are limited, therefore in prolonged pathologic conditions, the damages can be irreversible. GSH is known to play a crucial role in the liver, while in testis it is also crucial for the maturation and storage of the spermatozoa (Kaneko, 2002; Szymonik-Lesiuk, 2003; Turner & Lysiak, 2008; Yuan & Kaplowitz, 2009; Cichoz-Lach & Michalak, 2014). To create the condition which has oxidative stress in several tissues/ organs, in this study we used carbon tetrachloride (CCl_4) induction in the

animal model. Moreover, CCl₄ induction is proven to have other oxidative damage effects despite the hepatotoxicity known effect (Szymonik-Lesiuk, 2003; Dalton, 2009).

Rice bran is a by-product of the rice milling process responsible for 10% of rice constitutes. In Indonesia, rice as staple food continues to increase in consumption. To improve rice productivity and accelerate to food self-sufficiency in Indonesia, the IPB 3S as a new variety of rice was introduced by Bogor Agriculture University, in Indonesia (Aswidinnoor, 2017; Anisa Tika Padar Wati, 2019). The increase in rice-producing activities will also cause an increase in its side products including rice bran. Studies have reported that rice bran is rich in B and E vitamins, and also *γ-oryzanol* which is beneficial to protect cells from oxidative stress (Xu, 2001; Arab, 2011; Islam, 2014). The previous study by Spiazzi (2013) showed that *γ-oryzanol* prevents oxidative damage in mice testis (Spiazzi, 2013). While the study by Al-Okbi (2014), found that rice bran oil showed a hepato-protective effect against non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in rat liver (Al-Okbi, 2014). The potential advantages of rice bran which is rich in nutrients and vitamins have been shown in researches, however, most of its usage is as animal feed or even discarded as waste materials. The utilization of rice bran as an antioxidant supplement is still also very limited. Considering the beneficial effect of rice bran, in this study we aimed to evaluate the potential antioxidant effect of IPB 3S rice bran supplement in the testis and liver of CCl₄-induced rats through measurement of GSH level.

MATERIALS AND METHODS

Experimental animals and design

This study was held in the Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Medicine Universitas Indonesia. All experiments in this study were performed by following the guidelines for animal research from the National Institutes of Health and were approved by the Ethical Committee Faculty of Medicine Universitas Indonesia (No.514/UN2.F1/ETIK/2016). We used *Sprague-Dawley* male rats aged 6-8 weeks from PT Bio Farma, Bandung Indonesia.

The rat's body weights are close to each other with an average (206.67 ± 11.14) gram. The rats were housed in cages with a 12-h light/dark cycle and were had free access to the food and drinking water throughout the experiment. They were acclimatized for 1-week before the experiment. We used 24 rats which randomly divided into 6 groups including control; induction of CCl₄ 0.55 mg.kg⁻¹ body weight (BW); 150 mg.kg⁻¹ BW rice bran brain supplement (RBS); 150 mg.kg⁻¹ BW RBS + CCl₄; 300 mg.kg⁻¹ BW RBS; and 300 mg.kg⁻¹ BW RBS + CCl₄. The rationale of the doses of CCl₄ and RBS was based on the previous study (Oktavinda & Dwirini Retno Gunarti, 2021).

Rice bran extract preparation and CCl₄ induction

IPB 3S rice bran was sifted and grind. Then, 100 ml NaCl 0.9% was added to 10 g of bran. The animals were fed with the rice bran once a day following the instructed dose for each group, and performed in a week. On the last day of the intervention, 0.55 mg.kg⁻¹ BW of CCl₄ was induced once in the determined groups. Rats were sacrificed at the end of the treatment series. The testis and liver were taken as samples and placed on the test tube, stored at -80 °C before use.

GSH measurement

First, we prepared for tissue homogenates. Small portions of tissues were excised from liver and testis organs as much as 100 mg; they were then homogenated by adding 1 ml of phosphate buffer saline (PBS) and crushed using a manual homogenizer, the process was performed on ice. The solutions were then centrifuged at 2096 x g for 10 minutes. The supernatants were taken as samples.

GSH levels were measured using the modification of *Ellman's method* as previously described (Rahman, 2007; Nurrochmad, 2010). We prepared for 3 groups of tubes, consisted of blank, standard, and test tubes, each was duple. The blank tube was fulfilled by distilled water 50 µl, while the standard tubes were fulfilled with 2 mg/ml of glutathione in PBS and divided into 1 µl, 2 µl, 4 µl, 5 µl, and 10 µl. While the test tube was fulfilled by 50 µl sample. All tubes were added with 200 µl trichloroacetic acid (TCA) 5%. Then, they were centrifuged for 10 minutes at the speed of 1027

x g. The supernatant was taken and added 25 µl of 5, 5'-dithio bis(2-nitrobenzoic acid (DTNB/ Ellman's reagent) 0.1M for all of the tubes. All of the test tubes were finally made up of a volume of 2 ml by added PBS pH 8.0. They all then incubated in the darkroom for 60 minutes, then the absorbance was read using a spectrophotometer ($\lambda = 412 \text{ nm}$).

Statistical Analysis

We used Microsoft Excel to set the linear equation with the determinant coefficient for measuring the level of GSH. Data analysis was done by using SPSS version 20. Shapiro-Wilk test was used to determine the normality data, while Levene's test was used to determine the homogeneity of data. The mean difference of GSH levels in each group was analyzed using

the one-way ANOVA test, p -value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS AND DISCUSSIONS

The effect of IPB 3S rice bran supplement on GSH concentrations in testis

To calculate the GSH level in testis, the GSH standard curve was needed. GSH standard curve was obtained by measuring the absorbance values at various standardized GSH concentrations. The x-axis showed the substrate concentration and the y-axis showed the absorbance results. The equation was $y = 0.0349x + 0.0056$, which was obtained from the GSH standard curve (Figure 1). With this equation, using the formula of $x = (y - 0.0056) / 0.0349$ we then calculate the value of GSH concentration.

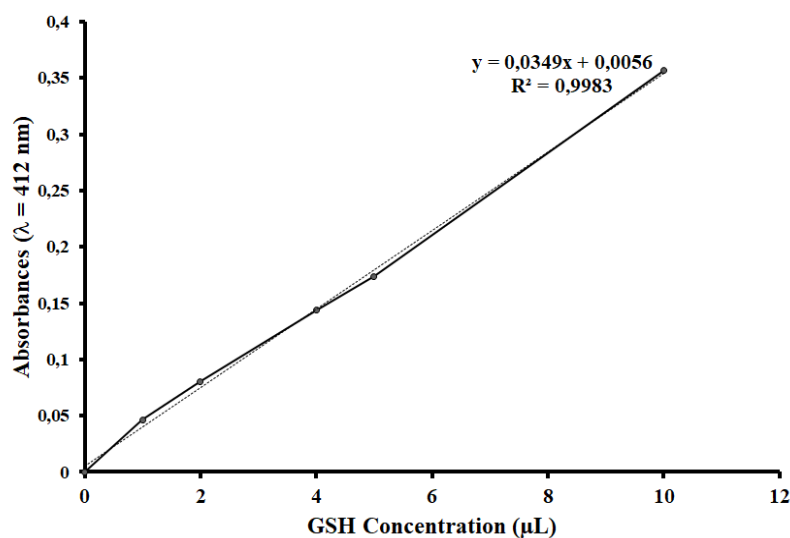


Figure 1. Standard curve of GSH concentration.

The mean of GSH level in all groups administered by RBS, either with or without the induction of CCl_4 , tend to have a higher level than the group induced by CCl_4 only. The dose of RBS $300 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ BW}$ significantly has higher GSH level ($4.41 \pm 0.53 \text{ pmol.mg}^{-1} \text{ tissue}$) compared to control ($3.28 \pm 0.12 \text{ pmol.mg}^{-1} \text{ tissue}$) group and CCl_4 only group ($3.01 \pm 0.49 \text{ pmol.mg}^{-1} \text{ tissue}$) ($p < 0.05$). While the GSH level in the group administered by a dose of $150 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ BW}$ of RBS ($3.86 \pm 0.34 \text{ pmol.mg}^{-1} \text{ tissue}$) was not significantly different to control ($p > 0.05$) (Figure 2).

The mean of GSH level in all groups administered by RBS, either with or without the induction of CCl_4 , tend to have a higher level than the group induced by CCl_4 only. The dose of RBS $300 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ BW}$ significantly has higher GSH level ($4.41 \pm 0.53 \text{ pmol.mg}^{-1} \text{ tissue}$) compared to control ($3.28 \pm 0.12 \text{ pmol.mg}^{-1} \text{ tissue}$) group and CCl_4 only group ($3.01 \pm 0.49 \text{ pmol.mg}^{-1} \text{ tissue}$) ($p < 0.05$). While the GSH level in the group administered by a dose of $150 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ BW}$ of RBS ($3.86 \pm 0.34 \text{ pmol.mg}^{-1} \text{ tissue}$) was not significantly different to control ($p > 0.05$) (Figure 2).

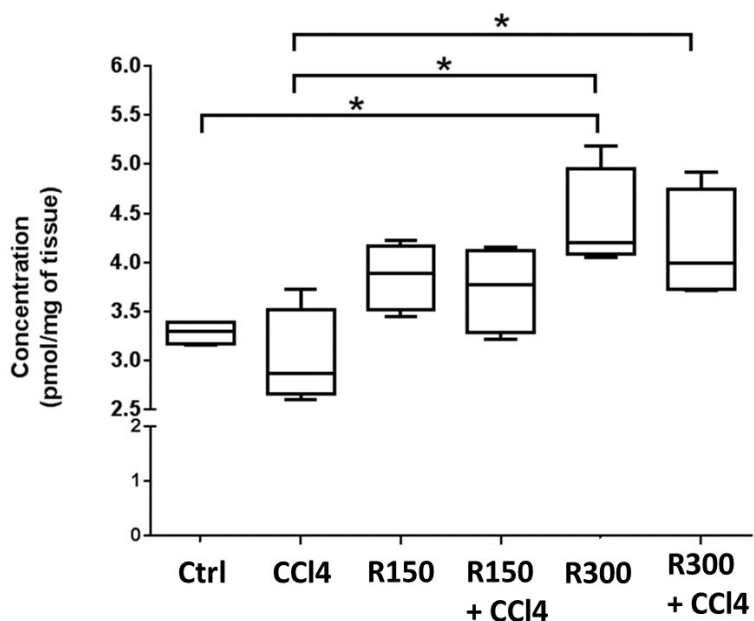


Figure 2. GSH concentration in testis tissue between each groups.

Ctrl – control, R– rice bran supplement, CCl₄ – carbon tetrachloride. The values denoted by an asterisk (*) is differ significantly at $p \leq 0.05$.

The CCl₄ is known to cause testicular toxicity through biotransformation by the cytochrome P-450 system to form trichloromethyl radical (CCl₃) which then turns into trichloromethyl peroxy radical (CCl₃O₂) (Szymonik-Lesiuk, 2003). The CCl₄ metabolites reacted with unsaturated fatty acids forming covalent bonds with lipids and proteins resulting in the formation of lipid peroxidase and destruction of cell membranes that caused injury to the testis tissue (Szymonik-Lesiuk, 2003). In this study, we have demonstrated that the induction of CCl₄ in rats caused low GSH levels in testis tissue. Our study was in line with the previous study by Al-Olayan (2014) Which demonstrated that CCl₄ induction caused a significant reduction in GSH levels of testis compared to control. In that study, the CCl₄ was given for a long time (every week for 10 weeks) with a higher dose (2 ml.kg⁻¹). Moreover, the CCl₄ induction showed its deleterious effect on testis tissue as it causes the degeneration of seminiferous tubules and germ cells, and some parts

of the interstitial tissues were filled in with fibroblasts and inflammatory cells.

Spermatozoa are very susceptible to oxidative damage due to high levels of unsaturated lipids in the plasma membrane (Spiazzi, 2013). A study by Xu (2001) showed that γ -oryzanol was the main antioxidant compound in rice bran, followed by vitamin E. The γ -oryzanol was able to prevent lipid peroxidase in the testis of rat-induced Cadmium intoxication. Moreover, the γ -oryzanol ingredients also demonstrated to increase superoxide dismutase (SOD) and glutathione S-transferases (GST) activity to fight the oxidative stress (Spiazzi, 2013). In addition, the study conducted by Adriani (2012) reported that adding the doses of rice bran to Swiss Webster mice improved the quality of spermatogenesis by increasing the diameter of the seminiferous tubules.

Other studies also support that testis is the organ that is susceptible enough against oxidative stress-in-

duced valproic acid. The administration of vitamin E on rats treated with valproic acids showed to prevent valproic acid-induced oxidative damage in testes and epididymis which rescues sperm motility and enhances antioxidant defenses compared to the control group. The antioxidant of vitamin E provided a protective effect against lipid peroxidase and increased enzymatic antioxidants such as SOD, CAT, GSH-Px, and GST in rat testis (Ognjanović, 2010; N. Wang, 2012; Ourique, 2016). Our study was in line with those previous studies, where administration of RBS with a dose of 300 mg.kg⁻¹ BW showed to promote higher GSH levels in testis more than the dose of 150 mg.kg⁻¹ BW. Moreover, the addition of CCl₄ in conjunction with 300 mg.kg⁻¹ BW RBS showed to have significantly higher GSH levels in testis tissue compared to CCl₄ only. This result supports the preventive effect of RBS to fight the oxidative stress induced by CCl₄.

The effect of IPB 3S rice bran supplement on GSH concentrations in liver

Using a similar standard curve as in testis, we calculated the GSH concentration. The treatment group of 150 mg.kg⁻¹ BW RBS significantly has the highest GSH levels (3.75 ± 0.10 pmol.mg⁻¹ tissue) compared to the other groups (p<0.05). The CCl₄ group has significantly the lowest GSH level (2.73 ± 0.08 pmol.mg⁻¹ tissue) compared to the other groups (p<0.05). Moreover, the level of GSH in the treatment groups of 150 mg.kg⁻¹ BW RBS, either with or without the induction of CCl₄, were significantly higher than control (3.17 ± 0.10 pmol.mg⁻¹ tissue) group (p = 0.001 and p = 0.046) and the CCl₄ group (p <0.001). Meanwhile, the GSH levels in the group treated by a higher dose of RBS (300 mg.kg⁻¹ BW) show comparable levels (3.41 ± 0.16 pmol. mg⁻¹ tissue) to the control group (p >0.05) (Figure 3).

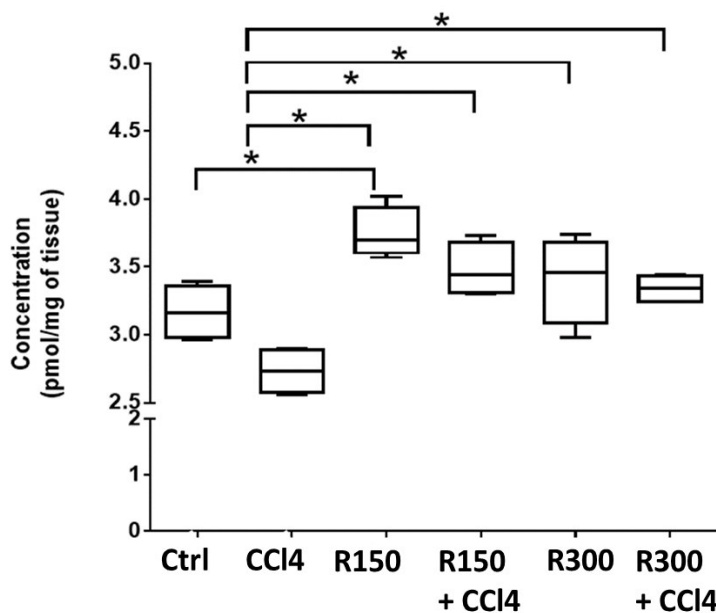


Figure 3. GSH concentration in liver tissue between each groups.

Ctrl – control, R– rice bran supplement, CCl₄ – carbon tetrachloride. The values denoted by an asterisk (*) is differ significantly at p ≤ 0.05.

The liver injury induced by hepatotoxic agents such as paracetamol and CCl_4 is known to be correlated with low tissue levels of GSH (Leeuwenburgh & Ji, 1995). The toxicity of CCl_4 was the result of CCl_4 bio-activation producing trichloromethyl free radical by CYP450 in the hepatic microsome. It led to lipid peroxidation in the membrane cell causing the damage of hepatocytes (Szymonik-Lesiuk, 2003; Lobo, 2010). Therefore, in our study, we did not determine lipid peroxidation. The induction of CCl_4 showed a significant increase in hepatic enzymes (AST, ALT, and ALP) and bilirubin levels, indicating the damage of liver organ structure (Adewale, 2014; Singh, 2014; Li, 2016). Moreover, the study by Li, also proved that fibrosis of liver organs was developed in the subjects induced by CCl_4 based on histology examination of the liver (Li, 2016). Our results also showed that the CCl_4 group has the lowest GSH levels in liver tissue compared to the control group ($p < 0.05$), which supported the oxidative stress animal model by induction of CCl_4 .

As mentioned before, the γ -oryzanol and vitamin E ingredients within RBS are thought as the main function of the antioxidant property of RBS. Sengupta (2014) have shown that rice bran (oil) administration increased GSH and glutathione peroxidase levels in Wistar rats induced by sodium arsenite. Wang (2014) also found that the aqueous enzymatic extract of rice bran (AEERB) in the dose of 750 mg.kg^{-1} significantly increased the level of glutathione peroxide compared to the subjects administered by hyperlipidemic diet. Our study also in line with those previous studies, the RBS administration shows a significant effect in promoting higher GSH levels compared to the control and CCl_4 groups in both doses of 150 mg.kg^{-1} and 300 mg.kg^{-1} BW. However, the prominent benefit was shown by the dose of RBS 150 mg.kg^{-1} BW. Under the normal or untreated condition, the dose of 300 mg.kg^{-1} BW RBS significantly promotes the increase of GSH levels in testicles, while in the liver it only promotes a slight increase of GSH levels. These differences may due to tissue-specific reactions to the

RBS, and the facts that each tissue or organ may have different levels of GSH as shown by several studies (Hariharakrishnan, 2009; Wang, 2014). Moreover, the addition of CCl_4 in conjunction with RBS still showed significantly higher levels of GSH compared to CCl_4 only group. This indicates the benefit of RBS for preventive action against oxidative stress. The increased GSH level is known to have a crucial role in the protection of hepatocytes (Yuan & Kaplowitz, 2009; Y. X. Wang, 2014).

In the present study, the GSH levels in both testis and liver were higher with the administration of RBS in both control and CCl_4 treated groups. GSH is one of the first-line endogenous antioxidant defense systems. GSH protects the cells from oxidative stress by converting the ROS to less reactive species through direct scavenging of superoxide radicals and hydrogen peroxide (Sengupta, 2014). The restoration of GSH levels in both testis and liver tissues with RBS may due to an increase of intracellular concentration of the glutathione reductase (GR). The GR will then regenerate GSH from GSSG with NADPH as a source of hydrogen (Sengupta, 2014). The main possible reason for the improvement of GSH levels is that γ -oryzanol as the main antioxidant component of rice bran promotes the intracellular SH-group-containing compounds including glutathione (Spiazzi, 2013). Moreover, a study by (Rungratanawanich, 2018) has demonstrated that the underlying antioxidant mechanism of γ -oryzanol is in part through the initiation of Nrf2 translocation followed by an increase of the expression of Nrf2 dependent genes at both mRNA and protein levels. Another proposed mechanism action of γ -oryzanol is suggested by its capacity as ROS scavengers and prevent lipid peroxidation, leads to a complex network of interactions, and heightens in organ-cell specific responses (Minatel, 2016). Further studies may require to confirm these beneficial effects in histopathological changes and the expression of Nrf2 in both testis and liver tissues.

CONCLUSIONS

Our study suggested the antioxidant effects of rice bran supplement of IPB 3S (RBS) against the oxidative stress-induced with CCl_4 in testis and liver of male rats. The depletion of GSH levels in the CCl_4 group was reversed back to a similar level as in control by co-administration of RBS. Moreover, the eminent effect of RBS alone on male rats was the enhanced level of GSH in both testis and liver tissues. Further studies are required to explore the biochemical and histological parameters to support the protective effect of IPB 3S bran supplement in organs to prevent oxidative damage.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there are no conflicts of interest.

AUTHOR CONTRIBUTION STATEMENT

Conception and design (Gunarti, D.R.), collection and/or assembly of the data (Nasser, M. K., Ikram, T. A. Z., Pribawa, R. N., Gunarti, D.R.), literature research (Sukmawati, D., Suryandari, D. A.), preparing the study text (Sukmawati, D., Nasser, M. K., Ikram, T. A. Z., Pribawa, R. N.), statistical analysis and interpretation of the data (Nasser, M. K., Ikram, T. A. Z., Pribawa, R. N.), reviewing the text (Sukmawati, D., Gunarti, D. R., Suryandari, D. A.), funding/grants application (Sukmawati, D., Gunarti, D. R., Suryandari, D. A.)

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by a research grant (Hibah PITTA B 2019, No. NKB-0530/UN2.R3.1/HKP.05.00/2019) funded by the Directorate of Research and Community Engagement, Universitas Indonesia. Authors convey their appreciation to laboratory staff in the Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia for technical assistance during the experiments.

REFERENCES

- Adewale, O., Adekeye, A., Akintayo, C., A Onikanani, & Saheed, S. (2014). Carbon tetrachloride (CCl_4)-induced hepatic damage in experimental Sprague Dawley rats: Antioxidant potential of *Xylopiya aethiopica*. *The Journal of Phytopharmacology*, 3(2), 118–123.
- Adriani, S. (2012). *Pengaruh pemberian pakan dengan tambahan bekatul terhadap spermatogenesis mencit (Mus musculus L.) galur swiss Webster* [Universitas Pendidikan Indonesia]. <http://repository.upi.edu/1371/>
- Al-Okbi, S. Y., Mohamed, D. A., Hamed, T. E., & Esmail, R. S. H. (2014). Rice bran oil and pumpkin seed oil alleviate oxidative injury and fatty liver in rats fed high fructose diet. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 64(2), 127–133. <https://doi.org/10.2478/pjfn-2013-0002>
- Al-Olayan, E. M., El-Khadragy, M. F., Metwally, D. M., & Abdel Moneim, A. E. (2014). Protective effects of pomegranate (*Punica granatum*) juice on testes against carbon tetrachloride intoxication in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(1), 164. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-164>
- Anisa Tika Padar Wati, Aswidinnoor, H., Surahman, M., & Nugroho, D. A. (2019). Demonstration Rice Plot Of IPB 3S and IPB 9G in an Effort Farmers' Knowledge in Mekarharja Village, Purwahasri District Banjar City. *Jurnal Pusat Inovasi Masyarakat*, 1(1), 37–43.
- Arab, F., Alemzadeh, I., & Maghsoudi, V. (2011). Determination of antioxidant component and activity of rice bran extract. *Scientia Iranica*, 18(6), 1402–1406. <https://doi.org/10.1016/j.scient.2011.09.014>
- Aswidinnoor, H., Guntoro, D., Sugiyanta, Wiyono, S., Widodo, Wijaya, H., Nindita, A., & Furqoni, H. (2017). Rice variety IPB 3S and IPB prima production technology to support food self-sufficiency in Indonesia. *Proceedings of the Korean Society of Crop Science Conference*, 61. <https://www.koreascience.or.kr/article/CFKO201734662507889.page>

- Bender, D. A. (2009). Free Radicals and Antioxidant Nutrients. In R. Murray, P. Kennelly, D. Bender, V. Rodwell, K. Botham, & P. A. Weil (Eds.), *Harper's Illustrated Biochemistry* (28th ed., pp. 482–486). The McGraw-Hill Companies Inc. [https://doi.org/10.1016/s0307-4412\(97\)80776-5](https://doi.org/10.1016/s0307-4412(97)80776-5)
- Carlsen, M. H., Halvorsen, B. L., Holte, K., Bøhn, S. K., Dragland, S., Sampson, L., Willey, C., Senoo, H., Umezono, Y., Sanada, C., Barikmo, I., Berhe, N., Willett, W. C., Phillips, K. M., Jacobs, D. R., & Blomhoff, R. (2010). The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. *Nutrition Journal*, 9(3), 1–12. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-9-3>
- Cichoz-Lach, H., & Michalak, A. (2014). Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 20(25), 8082–8091. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i25.8082>
- Dalton, S. R., Lee, S. M. L., King, R. N., Nanji, A. A., Kharbanda, K. K., Casey, C. A., & McVicker, B. L. (2009). Carbon tetrachloride-induced liver damage in asialoglycoprotein receptor-deficient mice. *Biochemical Pharmacology*, 77(7), 1283–1290. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.12.023>
- Hariharakrishnan, J., Anand, T., Satpute, R. M., Jayaraj, R., Prasad, G. B. K. S., & Bhattacharya, R. (2009). Activity and gene expression profile of certain antioxidant enzymes in different organs of rats after subacute cyanide exposure: Effect of alpha-ketoglutarate. *Drug and Chemical Toxicology*, 32(3), 268–276. <https://doi.org/10.1080/01480540902882218>
- Islam, M. S., Matsuki, N., Nagasaka, R., Ohara, K., Takamitsu Hosoya, Ozaki, H., Ushio, H., & Hori, M. (2014). Rice Bran Antioxidants in Health and Wellness. In *Wheat and Rice in Disease Prevention and Health* (pp. 441–449). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-401716-0.00034-9>
- Kaneko, T., Iuchi, Y., Kobayashi, T., Fujii, T., Saito, H., Kurachi, H., & Fujii, J. (2002). The expression of glutathione reductase in the male reproductive system of rats supports the enzymatic basis of glutathione function in spermatogenesis. *European Journal of Biochemistry*, 269(5), 1570–1578. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2002.02809.x>
- Kohen, R., & Nyska, A. (2002). Oxidation of Biological Systems: Oxidative Stress Phenomena, Antioxidants, Redox Reactions, and Methods for Their Quantification. *Toxicologic Pathology*, 30(6), 620–650. <https://doi.org/10.1080/0192623029016672>
- Leeuwenburgh, C., & Ji, L. L. (1995). Glutathione Depletion in Rested and Exercised Mice: Biochemical Consequences and Adaptation.pdf. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 316(2), 941–949.
- Li, Z., Wei, W., Chen, B., Cai, G., Li, X., Wang, P., Tang, J., & Dong, W. (2016). The Effect of rhCygb on CCl4-Induced Hepatic Fibrogenesis in Rat. *Scientific Reports*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/srep23508>
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*, 4(8), 118–126. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.70902>
- Minatel, I. O., Francisqueti, F. V., Corrêa, C. R., & Pereira Lima, G. P. (2016). Antioxidant activity of Y-oryzanol: A complex network of interactions. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(1107), 1–15. <https://doi.org/10.3390/ijms17081107>
- Mottillo, S., Filion, K. B., Genest, J., Joseph, L., Pirote, L., Poirier, P., Rinfret, S., Schiffrin, E. L., & Eisenberg, M. J. (2010). The metabolic syndrome and cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(14), 1113–1132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.034>
- Nurrochmad, A., Hakim, A. R., Margono, S. A., & Yuniarti, N. (2010). Evaluation of hepatoprotective and antioxidant activity of hexagamavunon-1 against carbon tetrachloride-induced hepatic injury in rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2(3), 45–48.
- Ognjanović, B. I., Marković, S. D., Dordević, N. Z., Trbojević, I. S., Štajn, A. Š., & Saičić, Z. S. (2010). Cadmium-induced lipid peroxidation and changes in antioxidant defense system in the rat testes: Protective role of coenzyme Q10 and Vitamin E. *Reproductive Toxicology*, 29(2), 191–197. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.11.009>

- Oktavinda, D. Y., & Dwirini Retno Gunarti. (2021). The antioxidant effects of IPB-3S strain oryza sativa bran extract towards malondialdehyde and glutathione peroxidase levels in rats brain induced by carbon tetrachloride. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 121(2), 1002–1008. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.12\(2\).1002-08](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.12(2).1002-08)
- Ourique, G. M., Saccol, E. M. H., Pês, T. S., Glanzner, W. G., Schiefelbein, S. H., Woehl, V. M., Baldissotto, B., Pavanato, M. A., Gonçalves, P. B. D., & Barreto, K. P. (2016). Protective effect of vitamin E on sperm motility and oxidative stress in valproic acid treated rats. *Food and Chemical Toxicology*, 95, 159–167. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.07.011>
- Rahman, I., Kode, A., & Biswas, S. K. (2007). Assay for quantitative determination of glutathione and glutathione disulfide levels using enzymatic recycling method. *Nature Protocols*, 1(6), 3159–3165. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.378>
- Rungratanawanich, W., Abate, G., Serafini, M. M., Guarienti, M., Catanzaro, M., Marziano, M., Memo, M., Lanni, C., & Uberti, D. (2018). Characterization of the antioxidant effects of γ -oryzanol: Involvement of the Nrf2 Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2018/2987249>
- Sengupta, A., Ghosh, M., & Bhattacharyya, D. K. (2014). Antioxidative Effect of Rice Bran Oil and Medium Chain Fatty Acid Rich Rice Bran Oil in Arsenite Induced Oxidative Stress in Rats. *Journal of Oleo Science*, 63(11), 1117–1124. <https://doi.org/10.5650/jos.ess14128>
- Singh, D., Arya, P. V., Sharma, A., Aggarwal, V. P., Dobhal, M. P., & Gupta, R. S. (2014). Antioxidant potential of plumieride against CCL4-induced peroxidative damage in rats. *Antioxidants*, 3(4), 798–813. <https://doi.org/10.3390/antiox3040798>
- Spiazzi, C. C., Manfredini, V., Barcellos da Silva, F. E., Flores, érico M. M., Izaguirry, A. P., Vargas, L. M., Soares, M. B., & Santos, F. W. (2013). γ -Oryzanol protects against acute cadmium-induced oxidative damage in mice testes. *Food and Chemical Toxicology*, 55, 526–532. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.01.048>
- Szymonik-Lesiuk, S., Czechowska, G., Stryjcka-Zimmer, M., Słomka, M., Mađro, A., Celiński, K., & Wielosz, M. (2003). Catalase, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase activities in various rat tissues after carbon tetrachloride intoxication. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 10(4), 309–315. <https://doi.org/10.1007/s00534-002-0824-5>
- Turner, T. T., & Lysiak, J. J. (2008). Oxidative stress: A common factor in testicular dysfunction. *Journal of Andrology*, 29(5), 488–498. <https://doi.org/10.2164/jandrol.108.005132>
- Wang, N., Qian, H. Y., Zhou, X. Q., Li, Y. B., & Sun, Z. W. (2012). Mitochondrial energy metabolism dysfunction involved in reproductive toxicity of mice caused by endosulfan and protective effects of vitamin E. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 82, 96–103. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2012.05.014>
- Wang, Y.-X. X., Li, Y., Sun, A.-M. M., Wang, F.-J. J., & Yu, G.-P. P. (2014). Hypolipidemic and anti-oxidative effects of aqueous enzymatic extract from rice bran in rats fed a high-fat and -cholesterol diet. *Nutrients*, 6(9), 3696–3710. <https://doi.org/10.3390/nu6093696>
- Xu, Z., Hua, N., & Godber, J. S. (2001). Antioxidant activity of tocopherols, tocotrienols, and γ -oryzanol components from rice bran against cholesterol oxidation accelerated by 2,2'-azobis(2-methylpropionamide) dihydrochloride. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(4), 2077–2081. <https://doi.org/10.1021/jf0012852>
- Yuan, L., & Kaplowitz, N. (2009). Glutathione in liver diseases and hepatotoxicity. *Molecular Aspects of Medicine*, 30(1–2), 29–41. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.08.003>

Investigation of GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms in Obesity Patients Under Bariatric Surgery

Abdulkadir ÜNSAL* , Hakan BULUŞ** , Onur DİRİCAN*** ,
Serpil OĞUZTÜZÜN**** , Doğan ÖZTÜRK***** , Mehmedhan CİHAN***** ,
Ahmet Oğuz ADA***** , Mümtaz İŞCAN*****

Investigation of GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms in Obesity Patients Under Bariatric Surgery

Bariatrik Cerrahi Olmuş Obezite Hastalarında GSTM1 ve GSTT1 Polimorfizmlerinin Araştırılması

SUMMARY

Obesity is a chronic disorder with increasing prevalence worldwide and occurs when energy intake is more than energy expenditure. Obesity is one of the factors that cause oxidative stress and arises from an imbalance between the reactive oxygen species ROS and the cell's antioxidant defense system. Increasing ROS in obesity, influencing the hypothalamic neurons, affect hunger and satiety control, so correspondingly on body weight control. When ROS amount increases, through DNA, protein, and lipid oxidation, cell damage, necrosis, and apoptosis take place. Oxidative stress increment in adipose tissue causes the development of metabolic syndrome in obese people. Also, weight loss due to calorie restriction or exercise reduces oxidative stress. Mitochondria is the essential source for ROS formation. In the electron transfer system, reactive oxygen species forming due to oxidative phosphorylation reactions are involved in various physiological processes such as cell proliferation and differentiation. Glutathione S-transferase M1 and T1 genes encode enzymes that have oxidant-scavenging activities. Deletion polymorphisms in these genes cause the absence of their corresponding enzymes. In this study, we investigated the parameters associated with obesity such as body mass index (BMI), TSH, glucose, satiety blood glucose, triglyceride, and cholesterol levels, and deletion polymorphisms of GSTM1 and GSTT1 genes in 152 patients diagnosed with obesity in a Turkish population. No statistically significant relationship was found between the parameters studied in obese patients and GSTM1 and GSTT1 polymorphisms. More studies are needed to elucidate the relationship of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms with obesity.

Key Words: Obesity, GSTM1, GSTT1, Oxidative stress, Polymorphism, Multiplex PCR.

ÖZ

Obezite, alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan, tüm dünyada prevalansı endişe verici şekilde artan kronik bir hastalıktır. Obezite, oksidatif strese neden olan faktörlerden biridir ve oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROT) ile hücrenin antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Obezitede artış gösteren ROT hipotalamik nöronlar üzerinde etkili olarak, açlık ve tokluğun kontrolünde ve buna bağlı olarak vücut ağırlığının kontrolünde etkili olurlar. ROT arttığında, DNA, protein ve lipidlerin oksidasyonu yoluyla hücre zedelenmesi, nekroz ve apoptoz oluşur. Adipoz dokuda oksidatif stresin artışı obez kişilerde metabolik sendrom gelişmesine neden olur. Diğer yandan kalori kısıtlaması veya egzersiz nedeniyle kilo kaybı oksidatif stresi azaltır. Mitokondri ROT oluşumunun en önemli kaynağıdır. Elektron transfer sisteminde, oksidatif fosforilasyon tepkimeleri sonucu oluşan ROT'lar, hücre sinyal mekanizması, hücre çoğalması ve farklılaşması gibi çeşitli fizyolojik olaylarda rol alırlar. Glutatyon S transferaz M1 ve T1 genleri, oksidan süpürücü aktivitelere sahip enzimleri kodlar. Bu genlerdeki delesyon polimorfizmleri, karşılık gelen enzimlerinin olmamasına neden olur. Bu çalışmada, Türk toplumunda obezite tanısı almış 152 hastada vücut kitle indeksi (VKİ), TSH, glikoz, tokluk kan şekeri, trigliserit ve kolesterol düzeyleri gibi obezite ile ilişki parametreler ile GSTM1 ve GSTT1 polimorfizmleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Obezite hastalarında çalışılan parametreler ile GSTM1 ve GSTT1 polimorfizmleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. GSTM1 ve GSTT1 polimorfizimlerinin obezite ile ilişkisinin aydınlatılması açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Obezite, GSTM1, GSTT1, Oksidatif stres, Polimorfizm, Multiplex PCR.

Received: 29.07.2020

Revised: 27.09.2020

Accepted: 14.03.2021

* ORCID: 0000-0002-7989-4232, University of Health Sciences; Keçiören Training and Research Hospital; General Surgery Department; Ankara/Turkey

** ORCID: 0000-0001-7439-8099, University of Health Sciences; Keçiören Training and Research Hospital; General Surgery Department; Ankara/Turkey

*** ORCID: 0000-0003-0511-6611, Kırıkkale University Faculty of Science; Department of Biology; Kırıkkale/Turkey

**** ORCID: 0000-0002-5892-3735, Kırıkkale University Faculty of Science; Department of Biology; Kırıkkale/Turkey

***** ORCID: 0000-0003-1754-9246, University of Health Sciences; Keçiören Training and Research Hospital; General Surgery Department; Ankara/Turkey

***** ORCID: 0000-0001-8701-754X, University of Health Sciences; Keçiören Training and Research Hospital; General Surgery Department; Ankara/Turkey

***** ORCID: 0000-0001-9987-0572, Ankara University Faculty of Pharmacy Department of Toxicology; Ankara/Turkey.

***** ORCID: 0000-0001-5839-4987, Cyprus International University, Faculty of Pharmacy, Lefkoşe, Turkish Republic of Northern Cyprus.

° Corresponding Author; Hakan BULUŞ

Tel.: +90-312 356 90 00 / 1158, e-mail : hakan_bulus6@hotmail.com

INTRODUCTION

A complex condition that is closely associated with many diseases such as obesity, hypertension, cardiovascular disease, diabetes, degenerative arthritis, thrombophlebitis, which are defined by the World Health Organization (WHO) as “abnormal or excessive fat accumulation in the body to the extent that it impairs health.” It is considered a disease that concerns all age and socioeconomic groups with its severe social and psychological effects (Hofbauer, 2007). Obesity; both reduce the quality of life and shortens its duration. Overweight and obesity rank 5th among the causes of death worldwide. Obesity is reported that at least 2.8 million people die every year due to overweight or obesity. The prevalence of obesity has been increasing in almost all countries in the last 20-30 years. According to the WHO data, in 2016, there are over 1.9 billion overweight individuals aged 18 and over in the world. In 2016, 39% of adults aged 18 years and over (39% of men and 40% of women) were overweight. Overall, about 13% of the world’s adult population (11% of men and 15% of women) were obese in 2016. Obesity, which was originally defined as the problem of high-income countries, is increasing in low and middle-income countries, especially in urban areas. Diet and exercise and medical treatments have been applied, and the lack of success has become the focus of researches on hormones and mediators, and genes that may be the source of obesity with surgical interventions. The need to apply surgical options has become inevitable in morbidly obese patients who do not have any additional diseases that can cause obesity and cannot lose weight with other methods. Although surgical procedures for obesity have been investigated in terms of their benefits and harms for years, unity has not yet been established on a globally accepted gold standard surgical procedure. There is a lot of evidence that many comorbid conditions such as hypertension, dyslipidemia, and type 2 diabetes can improve after obesity surgery (Buchwald, 2009). Bariatric surgery, also known as metabolic surgery, is

a long-term, successful, and recently popular surgical method in obesity patients (Scherthaner and Morton, 2008). Although there are many bariatric surgery procedures, Laparoscopic Sleeve Gastrectomy LSG and Gastric Bypass (GBP) are the most preferred methods today. In some studies, LSG is advantageous in that it is less invasive than other operations, and weight loss is as successful as other procedures (Daskalakis and Weiner, 2009). Studies show that which of the 244 candidate genes were reported for obesity to obesity because a large number of genes leading to multifactorial characteristics are associated with different biological functions (nutrient intake regulation, energy expenditure, lipid, and sugar metabolism) (Rankinen, 2006). While multiple genes may affect the formation of a single disease, polymorphic variants of a single gene can also be effective in disease development. These genetic polymorphisms occur over time and are largely responsible for the diversity of the population. Some single nucleotide polymorphisms may have significant biological consequences, although they appear to be largely harmless (De Iulii, 2015).

Oxidative stress occurs as a result of disruption between the formation of reactive oxygen species (ROS) and the inactivation of these products by the antioxidant defense system and plays an important role in the pathogenesis of many diseases, including inflammation, endothelial dysfunction, and atherosclerotic vascular diseases (Finaud 2006; Bhattacharyya, 2014). Adipose tissue is one of the main sources for ROS formation, and fat accumulation is closely related to increased oxidative stress through nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH), reduced form oxidase activation. In obese people, the metabolic load increases due to overfeeding, and as a result, the free radical formation increases due to the overload of metabolic pathways (Roskams, 2003; Ceconi C., 2003; Qatanani M. and Lazar M.A., 2007; Manna, 2015). Increasing ROS in obese individuals causes oxidative stress (Fernandez-Sanchez, 2011).

The adverse effects of free radicals are eliminated with the cell's antioxidant defense system and antioxidants taken through the food. However, in long-term obesity, antioxidant system enzymes are lower (Lobo, 2010). Obesity causes cell injury and various diseases such as type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and cancer (Senoner, 2019; Barone, 2020). Oxidative stress, which causes many diseases, can cause significant damage to the organism with its cellular effects (Uttara, 2009).

The antioxidant defense system, used by the organism to overcome oxidative stress caused by increased ROS, consists of enzymes and small molecules. Antioxidant enzymes such as superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GPx) play a direct role in detoxifying ROS (Valko, 2006; Valko, 2007). In general, aerobic organisms constantly produce ROS (Perez Campo, 1993; Halliwell and Gutteridge, 1999). The most important source of ROS production in mitochondria is the cell content (Boveris and Cadenas, 1982; Chance, 1979; Turrens, 1985), microsomes (Staats, 1988), and peroxisomes (Dhaunsi, 2004). ROS causes many cellular disorders with the depolymerization of polysaccharides and nucleic acids. They are involved in the oxidation and peroxidation of protein sulfhydryl groups. (Stohs, 2000). Known as classical, the antioxidant defense system is enzymatically composed of the following components; SOD, CAT, GSH-Px, glutathione reductase (GR), and glutathione-S-transferase (GST). Non-enzymatic components such as reduced glutathione (GSH) are also involved in detoxification in the process (Cadenas, 1989). One of the antioxidant defense mechanism components, GST, serves as a phase II enzyme in biotransformation. Besides, phase II enzymes used in the detoxification mechanism are thought to be important factors in some types of cancer (Oguztuzun, 2016). For example, in the thyroid tissue, which plays a key role in ensuring redox balance in the cell and responding to oxidative stress, all this is affected by the disruption of metabolic balance

in possible cancer development (Haddad and Land, 2000; Haddad, 2000). Obesity is also associated with oxidative stress. In obese individuals, oxidative stress appears to be increased. GST enzymes are synthesized enzymes for protection against oxidative stress in the body. In the absence of these enzymes, the cell is exposed to oxidative stress. Genotypes of these enzymes may play a role in the formation of obesity. This study aims to investigate the relationship between the genetic polymorphisms of *GSTM1* and *GSTT1*, body mass index (BMI), TSH, blood glucose, satiety blood glucose, triglyceride, and cholesterol levels in obese patients who have undergone bariatric surgery.

MATERIALS AND METHODS

Our study group was 152 obese patients (24 men and 128 women) operated in Keçiören Training and Research Hospital General Surgery Clinic in 2017-2018. Each individual's peripheral blood for DNA extraction was 5-6 mL into EDTA-containing tubes. Individuals were informed, and their consent was obtained before participating in the study. This study's ethics committee approval was provided from the Ethics Committee of Keçiören Education and Research Hospital, with the decision numbered 2012-KA-15/1135.

DNA isolation from blood samples was performed according to the PROMEGA® DNA isolation kit protocol. *GSTM1* and *GSTT1* polymorphisms were determined by the multiplex PCR method described by Abdel Rahman et al. (1996). The primers and their sequences used in multiplex PCR are shown in Table 1. For the optimization and standardization of PCR conditions, the AptaTaqFast PCR master ROCHE® mixture containing all these components except primers and template DNA was used. The pre-PCR step was carried out using the recommended optimization rates found in the AptaTaqFast PCR master ROCHE® mixture protocol. While preparing the PCR mixture, the following ratios were used; Template DNA 3uL, AptaTaqFast PCR master ROCHE® mix 10uL, *GSTM1* primer (forward) 0.5uL, *GSTM1* primer (reverse)

0.5uL, internal control primer (forward) 0.5uL, *CYP1* internal control primer (reverse) 0, 5 µL, *GSTT1* primer (forward) 0.5 µL, *GSTT1* primer (reverse) 0.5 µL in a total volume of 25 µL final PCR mixture. PCR steps were performed as follows; Initial Denaturation at 95 °C for 2 minutes (for 1 cycle); the initialing is 2 minutes at 94 °C, 1 minute at 59 °C, 2 minutes at 72 °C (for 5 cycles); the annealing is 30 seconds at 94 °C, 45 seconds at 59 °C, 90 seconds at 72 °C (for 30 cycles); The final extension is 10 minutes at 72 °C (for 1 cycle).

Table 1. Primers used in the study

Primer	Sequence
<i>GSTM1</i> (Forward)	GAATCCCTGAAAAGCTAAAGC
<i>GSTM1</i> (Reverse)	GTTGGGCTCAAATATACGGTGG
Internal control (Forward)	GAATGCCACTTCAGCTGTCT
Internal control (Reverse)	CAGCTGCATTGGAAGTGCTC
<i>GSTT1</i> (Forward)	TTCCTTACTGGTCCTCACATCTC
<i>GSTT1</i> (Reverse)	TCACCGGATCATGGCCAGCA

Gel electrophoresis was used to visualize and analysis of PCR products. TBE (Tris-Borate-EDTA) was used as the electrolyte solution. The solution was prepared as a 10-fold concentrate, and this stock solution was diluted with 10-fold distilled water and used as an electrolyte solution. In our study, 1.7% agarose gel was used. 0.5 µg / mL ethidium bromide was added into the gel during preparation. The samples were tested in the applied electrophoresis technique and carried out at 110 volts for 60 minutes. The gels were observed on the SYNGENE (Gene Genius Bio Imaging System) UV device stand. Images obtained with the gel imaging system were transferred to the computer and interpreted and photographed in black and white. The bands belonging to a single sample and base sizes formed in the gel image were observed as *GSTM1*, internal control, and *GSTT1*. The base sizes of the PCR products were shown in Figure 1. In the gel image, the relevant sample bands were evaluated as positive (+), and the bands that did not appear were evaluated as negative (-) for their corresponding genes. Based on this situation, the values given in the excel file format

were given by giving “1” (one) value to the bands and “0” (zero) value to the absent bands. By using this table, the results were evaluated in terms of statistical analysis. The *GSTM1* and *GSTT1* genotypes and all other data of the patients from which the sample was taken into consideration for statistical analysis. One-way ANOVA analysis was used to test the significance of the data. The significance level is accepted as <0.05.

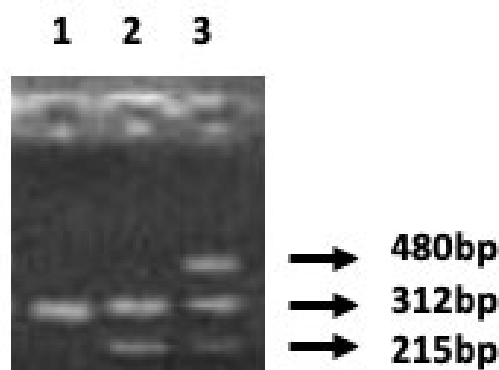


Figure 1. Base sizes of the PCR products in the electrophoresis gel image. Bands at 215bp and 480bp show *GSTM1* and *GSTT1* respectively and the band at 312bp should be always present as internal control that indicates the success of PCR. The sample in Lane 1 is both *GSTM1* and *GSTT1* negative. The sample in Lane 2 is *GSTM1* positive and *GSTT1* negative. The sample in Lane 3 is both *GSTM1* and *GSTT1* positive.

ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Ethics committee approval of this study was provided by the decision of the Ethics Committee of Keçiören Education and Research Hospital with the decision numbered 2012-KA-15/1135.

RESULTS AND DISCUSSION

The distributions of the *GSTT1* and *GSTM1* polymorphisms are shown in Table 2. The frequency of *GSTM1*- and *GSTT1*- null genotypes were 72.37% and 53.29%, respectively. The average age of the patients is 40, the BMI of the patients is 46.5 kg/m², the average of TSH levels is 2.5, the average of insulin levels is 19.5, the average of satiety blood glucose levels is 111, the average of postprandial blood glucose levels is 137.6, the mean of triglycerides is 176, and the

cholesterol level averages are 215.6 (data not shown). When the correlation between *GSTT1* and *GSTM1* polymorphisms and BMI, TSH, satiety blood glucose, postprandial blood glucose, triglyceride, and chole-

sterol levels of the patients was examined statistically by variance analysis and ANOVA, it was observed that the results were not significant with the clinical data ($p>0.05$) (Table 3).

Table 2. Distribution of polymorphic status related to *GSTM1* and *GSTT1* genes in obesity patients.

Genotype	<i>GSTM1</i>	<i>GSTT1</i>
	n (%)	n (%)
Positive	42 (27.63%)	71 (46.71%)
Negative	110 (72.37%)	81 (53.29%)

Table 3. Correlation between blood parameters and *GSTT1* and *GSTM1* polymorphisms.

<i>GSTT1</i>	Variance Analysis		ANOVA	
	Levene Statistic	Significance	F	Significance
Body mass index	3.694	0.057	0.472	0.494
TSH	0.662	0.418	0.034	0.855
Insulin	1.096	0.298	0.373	0.543
Satiety blood glucose	2.213	0.14	1.79	0.184
Postprandial blood glucose	0.508	0.478	0.457	0.501
Triglyceride	0.007	0.936	0.01	0.922
Cholesterol	1.953	0.165	1.122	0.292
<i>GSTM1</i>	Levene Statistic	Significance	F	Significance
Body mass index	1.748	0.189	0.022	0.883
TSH	0.492	0.485	0.018	0.895
Insulin	0.924	0.339	0.436	0.51
Satiety blood glucose	0.08	0.778	0.052	0.821
Postprandial blood glucose	0.775	0.382	1.231	0.271
Triglyceride	0.417	0.52	0.316	0.575
Cholesterol	4.212	0.043	1.645	0.203

Although there were no statistically significant relationships between *GSTM1* and *GSTT1* mutations and obesity parameters, the *GSTM1*- and *GSTT1*-null genotypes in our study were very high (72.37% and 53.29% respectively) compared with previous studies performed in control populations. For example, Garte et al. (2001) reported *GSTM1* and *GSTT1* deletion frequencies ranging 42%-60% and 13%-26%, respectively, in healthy Caucasians. Likewise, Ada et al. (2012) reported *GSTT1* and *GSTM1* null frequencies 53.68% and 18.61%, respectively in a healthy Turkish population. Since *GSTT1* and *GSTM1* are deleted from the gene region due to mutation, their corresponding enzyme activities would be absent. Oxidative stress increases in the absence of these en-

zymes. (Da Fonseca, 2010). In obese individuals, oxidant/antioxidant balance is observed to be impaired, and the presence of oxidative stress appears (Savini, 2013). The absence of these enzymes supports the formation of obesity and the susceptibility to obesity (Manna, 2015). The results seen in all these studies indicate that oxidative stress increases with *GSTM1* and *GSTT1* mutations in obesity. Significant changes occur in *GSTM1* and *GSTT1* polymorphisms in obese individuals.

According to our results, *GSTM1* and *GSTT1* deletions might be associated with obesity. Further studies are needed to clarify the possible association between *GST* polymorphisms and obesity.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

AUTHOR CONTRIBUTION STATEMENT

Designed the concept and drafted the manuscript (Ünsal, A., Buluş, H., Oğuztüzün, S.), Prepared the figures (Oğuztüzün, S., Öztürk D.), held ethical approval and collected relevant samples and clinical data (Ü, HB, DÖ, and MC), carried out the laboratory applications of this study (AÜ and OD), reviewed the existing journal policy (Ada, A. O., Dirican, O.), contributed to the writing of the final version of the manuscript (Dirican, O., Ünsal, A., Buluş, H., Oğuztüzün, S., Öztürk, D., Cihan, Ada, O. A., İşcan, M.).

REFERENCES

- Abdel-Rahman, S. Z., el-Zein, R. A., Anwar, W. A., Au, W. W. (1996). A multiplex PCR procedure for polymorphic analysis of GSTM1 and GSTT1 genes in population studies. *Cancer Letters*, 107(2), 229–233. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(96\)04832-x](https://doi.org/10.1016/0304-3835(96)04832-x)
- Ada, A.O., Kunak, S. C., Hancer, F., Soydas, E., Alpar, S., Gulhan, M., İscan, M. (2012). Association between GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and lung cancer risk in a Turkish population. *Molecular Biology Reports*, 39(5):5985-5993. <https://doi.org/10.1007/s11033-011-1411-0>. Epub 2011 Dec 30.
- Barone, I., Giordano, C., Bonofiglio, D., Andò, S., Catalano, S. (2020). The weight of obesity in breast cancer progression and metastasis: Clinical and molecular perspectives. *Seminars in Cancer Biology*, 60, 274–284. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.09.001>
- Bhattacharyya, A., Chattopadhyay, R., Mitra, S., Crowe, S. E. (2014). Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiological Reviews*, 94(2), 329–354. <https://doi.org/10.1152/physrev.00040.2012>
- Boveris, A., & Cadenas, E. (1982). In: Oberley, L.W. (Ed.), *Production of Superoxide Radicals and Hydrogen Peroxide in Mitochondria*. CRC Press, Boca Raton, pp. 159 – 168.
- Buchwald, H., Estok, R., Fahrenbach, K., Banel, D., Jensen, M. D., Pories, W. J., Bantle, J. P., Sledge, I. (2009). Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Medicine*, 122(3), 248–256.e5. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.041>
- Cadenas, E. (1989). Biochemistry of oxygen toxicity. *Annual Review of Biochemistry*. 58, 79 – 110.
- Ceconi, C., Boraso, A., Cargnoni, A., Ferrari, R. (2003). Oxidative stress in cardiovascular disease: myth or fact?. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 420(2), 217–221. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2003.06.002>
- Chance, B., Sies, H., Boveris, A. (1979). Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiological Reviews*, 59(3), 527–605. <https://doi.org/10.1152/physrev.1979.59.3.527>
- da Fonseca, R. R., Johnson, W. E., O'Brien, S. J., Vasconcelos, V., Antunes, A. (2010). Molecular evolution and the role of oxidative stress in the expansion and functional diversification of cytosolic glutathione transferases. *BMC Evolutionary Biology*, 10, 281. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-10-281>
- Dhaunsi, G.S., & Bitar, M.S. (2004). Antioxidants attenuate diabetes-induced activation of peroxisomal functions in the rat kidney. *Journal of Biomedical Science*. 11, 566–570. <https://doi.org/10.1007/BF02256120>
- Daskalakis, M., Weiner, R. A. (2009). Sleeve gastrectomy as a single-stage bariatric operation: indications and limitations. *Obesity Facts*, 2(Suppl. 1), 8–10. <https://doi.org/10.1159/000198239>
- De Iuliis, F., Salerno, G., Taglieri, L., Scarpa, S. (2015). Are pharmacogenomic biomarkers an effective tool to predict taxane toxicity and outcome in breast cancer patients? Literature review. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 76(4), 679–690. <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2818-4>

- Fernández-Sánchez, A., Madrigal-Santillán, E., Bautista, M., Esquivel-Soto, J., Morales-González, A., Esquivel-Chirino, C., ... Morales-González, J. A. (2011). Inflammation, oxidative stress, and obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 12(5), 3117–3132. <https://doi.org/10.3390/ijms12053117>
- Finaud, J., Lac, G., Filaire, E. (2006). Oxidative stress: Relationship with exercise and training. *Sports Medicine*, 36(4), 327–358. <https://doi.org/10.2165/00007256-200636040-00004>
- Garte, S., Gaspari, L., Alexandrie, A. K., Ambrosone, C., Autrup, H., Autrup, J. L., ... Taioli, E. (2001). Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer epidemiology, biomarkers prevention: A publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 10(12), 1239–1248.
- Haddad, J. J., Land, S. C. (2000). O(2)-evoked regulation of HIF-1 α and NF-kappaB in perinatal lung epithelium requires glutathione biosynthesis. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 278(3), L492–L503. <https://doi.org/10.1152/ajplung.2000.278.3.L492>
- Haddad, J. J., Olver, R. E., Land, S. C. (2000). Antioxidant/pro-oxidant equilibrium regulates HIF-1 α and NF-kappa B redox sensitivity. Evidence for inhibition by glutathione oxidation in alveolar epithelial cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 275(28), 21130–21139. <https://doi.org/10.1074/jbc.M000737200>
- Halliwell, B., & Gutteridge, J.M.C. (1999). *Free Radicals in Biology and Medicine*, 3rd edR Oxford University Press, Oxford, 980.
- Hofbauer, K. G., Nicholson, J. R., Boss, O. (2007). The obesity epidemic: current and future pharmacological treatments. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47, 565–592. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105256>
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*, 4(8), 118–126. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.70902>
- Manna, P., Jain, S. K. (2015). Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 13(10), 423–444. <https://doi.org/10.1089/met.2015.0095>
- Oguztuzun, S., Ada, A.O., Kılıç, M., Cakir, E., Yilmaz, A. (2016). Prognostic significance of Caspase- 3, Bcl-2, P53 and GSTPI expressions in lung adenocarcinoma. *FABAD J.Pharm. Sci.*, 38(2), 83-89, 2013
- Qatanani, M., Lazar, M. A. (2007). Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: Many choices on the menu. *Genes Development*, 21(12), 1443–1455. <https://doi.org/10.1101/gad.1550907>
- Pérez-Campo, R., López-Torres, M., Rojas, C., Cadenas, S., Barja, G. (1993). A comparative study of free radicals in vertebrates--I. Antioxidant enzymes. *Comparative Biochemistry and Physiology. B, Comparative Biochemistry*, 105(3-4), 749–755. [https://doi.org/10.1016/0305-0491\(93\)90116-m](https://doi.org/10.1016/0305-0491(93)90116-m)
- Rankinen, T., Zuberi, A., Chagnon, Y. C., Weisnagel, S. J., Argyropoulos, G., Walts, B., ... Bouchard, C. (2006). The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 14(4), 529–644. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.71>
- Roskams, T., Yang, S. Q., Koteish, A., Durnez, A., Devos, R., Huang, X., ... Diehl, A. M. (2003). Oxidative stress and oval cell accumulation in mice and humans with alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *The American Journal of Pathology*, 163(4), 1301–1311. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63489-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63489-X)
- Savini, I., Catani, M. V., Evangelista, D., Gasperi, V., Avigliano, L. (2013). Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(5), 10497–10538. <https://doi.org/10.3390/ijms140510497>

- Scherthaner, G., & Morton, J. M. (2008). Bariatric surgery in patients with morbid obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 31 Suppl 2, S297–S302. <https://doi.org/10.2337/dc08-s270>
- Senoner, T., & Dichtl, W. (2019). Oxidative stress in cardiovascular diseases: Still a therapeutic target?.. *Nutrients*, 11(9), 2090. <https://doi.org/10.3390/nu11092090>
- Staats, D. A., Lohr, D. P., Colby, H. D. (1988). Effects of tocopherol depletion on the regional differences in adrenal microsomal lipid peroxidation and steroid metabolism. *Endocrinology*, 123(2), 975–980. <https://doi.org/10.1210/endo-123-2-975>
- Stohs, S. J., Bagchi, D., Hassoun, E., Bagchi, M. (2000). Oxidative mechanisms in the toxicity of chromium and cadmium ions. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 19(3), 201–213.
- Turrens, J. F., Alexandre, A., Lehninger, A. L. (1985). Ubisemiquinone is the electron donor for superoxide formation by complex III of heart mitochondria. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 237(2), 408–414. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(85\)90293-0](https://doi.org/10.1016/0003-9861(85)90293-0)
- Uttara, B., Singh, A. V., Zamboni, P., Mahajan, R. T. (2009). Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Current Neuropharmacology*, 7(1), 65–74. <https://doi.org/10.2174/157015909787602823>
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(1), 44–84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>
- Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemi-co-biological Interactions*, 160(1), 1–40. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.12.009>
- World Health Organization, Obesity and Overweight. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>, Access date: 30.05.2020.
- World Health Organization, Obesity. <http://www.who.int/topics/obesity/en/>, Access date: 30.05.2020.

Hydroxychloroquine: Similarity Search and Structure-Based Virtual Screening for Identification of Potential Hits for Chemoprophylaxis Against SARS-CoV-2

Shravan Kumar PASWAN^{†*}, Virendra NATH^{***†}, Pritt VERMA^{**},
Arun Pratap SIKARWAR^{****}, Sudhir K. VERMA^{*****}

Hydroxychloroquine: Similarity Search and Structure-Based Virtual Screening for Identification of Potential Hits for Chemoprophylaxis Against SARS-CoV-2

Hidroksiklorokin: SARS-CoV-2'ye Karşı Kemoprofilaksi İçin Potansiyel Aday Bileşiklerin Tanımlanması Yönünde Benzerlik Araştırması ve Yapı Tabanlı Sanal Tarama

SUMMARY

The current eruption of the novel severe acute respiratory syndrome causing coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is an atrocious health tragedy. In this virulent disease, the computational approach appears to be the most hopeful choice to make out an efficient remedial medicinal agent for the treatment of an infected population. This current exploration inclined to analyze the similar druggable compounds as hydroxychloroquine to combat unworn coronavirus (COVID-19), using a pharmacoinformatics study. Docking-based virtual screening was carried-out using Glide, followed by Absorption Distribution Metabolism Excretion (ADME) anticipation. Hydroxychloroquine is being used as the criterion for comparison as it showed potential effect for symptomatic relief. Target-based virtual screening study divulged 28 top-ranked compounds based on their binding energy and dock score from 10695 PubChem compounds. In the additional weed-out process, 07 compounds were selected based on their similar interactions as hydroxychloroquine, comparable binding energy, and shape complementarity of the binding pocket of 6LU7. The three-dimensional binding pose of screened 07 hits and their chem-essential features were successfully matched with reference compound. These candidates showed potential interactions with the amino acid residues of the active site of SARS-CoV-2 (PDB ID 6LU7). Therefore, they may have the capability as lead compound(s) against COVID-19.

Key Words: Binding energy, COVID-19, Docking, Hydroxychloroquine, SARS-CoV-2, Virtual Screening

ÖZ

Yeni şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2'nin (SARS-CoV-2) mevcut pandemisi korkunç bir sağlık trajedisidir. Bu virülan hastalıkta, hesaplamalı yaklaşım, enfekte popülasyonun tedavisi için etkili bir iyileştirici tıbbi ajan oluşturmak için en umut verici seçenek olarak görünmektedir. Mevcut araştırma, yeni koronavirüsle (COVID-19) mücadelede farmakoinformatik çalışması kullanarak, hidroksiklorokine benzer ilaç olma özelliği gösteren bileşikler analiz etme eğilimindedir. Moleküler yerleştirme (docking) esaslı sanal tarama Glide kullanılarak gerçekleştirilmiş ve ardından Absorbsiyon Dağılım Metabolizma Eliminasyon (ADME) tahmini yapılmıştır. Hidroksiklorokin, semptom hafifletici etki potansiyeli gösterdiği için karşılaştırma kriteri olarak kullanılmıştır. Hedefe dayalı sanal tarama çalışması, 10695 pubChem bileşiğinden bağlanma enerjilerine ve docking skorlarına göre en üst sırada yer alan 28 bileşiği ortaya çıkarmıştır. İlave ayıklama işleminde, 7 bileşik, hidroksiklorokine benzer etkileşimleri, karşılaştırılabilir bağlanma enerjisi ve 6LU7 bağlanma cebinin şekil tamamlayıcılığı temelinde seçilmiştir. Üç boyutlu bağlanma pozunu ve taranan 7 aday bileşiğin kimyasal olarak gerekli özellikleri, referans bileşik ile başarılı bir şekilde eşleştirilmiştir. Bu adaylar, SARS-CoV-2'nin (PDB ID 6LU7) aktif bölgesinin amino asit kalıntıları ile potansiyel etkileşimler göstermiştir. Bu nedenle, COVID-19'a karşı öncü bileşik(ler) olma kapasitesine sahip olabilirler.

Anahtar Kelimeler: Bağlanma enerjisi, COVID-19, Moleküler yerleştirme (Docking), Hidroksiklorokin, SARS-CoV-2, Sanal Tarama

Received: 21.08.2020

Revised: 15.10.2020

Accepted: 09.02.2021

* ORCID: 0000-0002-2729-6257, CSIR-National Botanical Research Institute, Lucknow, Uttar Pradesh, India

** ORCID: 0000-0003-1433-2623, CSIR-National Botanical Research Institute, Lucknow, Uttar Pradesh, India

*** ORCID: 0000-0003-1367-7144, Central University of Rajasthan, Ajmer, India

**** ORCID: 0000-0001-5322-3951, Department of Zoology, Dayalbagh Educational Institute, Agra, Uttar Pradesh, India

***** ORCID: 0000-0002-7713-2250, Department of Chemistry, Dayalbagh Educational Institute, Agra, Uttar Pradesh, India

† Equally contributed authors

INTRODUCTION

The 2019-novel coronavirus (nCoV) is a significant source of disaster in the 21st century. The global pandemic of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) began in the Wuhan city of China in December 2019 and has since spread worldwide to almost every country.

Coronaviruses (CoVs) have a single-stranded RNA genome (range between 26.2-31.7 kb, positive sense), concealed by an encapsulated structure. The shape is either pleomorphic or globular, and it is characterized by bears club-shaped bulge of glycoproteins on its surface (diameter 80–120 nm) (Yang, 2006). Among all the RNA viruses, the RNA genome of SARS-CoV-2 is one of the largest (Belouzard, 2012.). The number of open reading frames (ORFs) in the CoV genome ranges from six to ten. The genetic material of CoV is susceptible to frequent recombination processes, which can give rise to new strains with an alteration in virulence (Hilgenfeld, 2014).

There are seven strains of human CoVs including 229E, NL63, OC43, HKU1, Middle East respiratory syndrome (MERS)-CoV, SARS-CoV-2 and nCoV which are responsible for the infection of both of lower and upper respiratory tract and lead to common cold, pneumonia, bronchiolitis, rhinitis, pharyngitis, sinusitis and other symptoms such as watery diarrhea (Chang, 2020). (SARS)-CoV, and (nCoV), responsible for the infection with particular reference to the involvement of the respiratory tract (both lower and upper respiratory tract), e.g., common cold, pneumonia, bronchiolitis, rhinitis, pharyngitis, sinusitis, and other symptoms such as occasional watery diarrhea (Chang, 2016; Paules, 2020). Among the seven strains, three strains proved highly pathogenic (SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV), which caused endemic of severe CoV disease (Abramo, 2012; Paules, 2020). SARS-CoV reservoir is unknown, but bats and subsequent spread to Himalayan palm civets are being hypothesized (Saif, 2004). The MERS-CoV also has a zoonotic origin in the Middle East region, and the transmission is through the camels (Al-Osail Al-Waz-zah, 2017). Among these, the SARS-CoV outbreak

started in 2003 in Guangdong province of China and the second outbreak of the MERS-CoV outbreak in 2012 in Saudi Arabia (Saif, 2004; Chang, 2016; Yang, 2006). The most important structural proteins of CoV are spike (S) protein (trimeric), membrane (M) protein, envelop (E) protein, and the nucleocapsid (N) protein. Some viruses, such as beta-CoVs, also have hemagglutinin esterase (HE) glycoprotein (Hilgenfeld, 2014). The RNA genome of CoV has seven genes which are conserved in the order: ORF1a, ORF1b, S, OEF3, E, M, N in 5' to 3' direction. The two-third part of the RNA genome is covered by the ORF1a/b, which produces the two viral replicase proteins which are polyproteins (PP1a and PP1ab). The remaining genome part of the virus encodes the mRNA, which has the structural proteins, i.e., spike, envelope, membrane, nucleocapsid, and other accessory proteins (McBride, van Zyl, Fielding, 2014). Another essential envelope-associated protein that is expressed by only some strains of CoV is the HE protein. The RNA genome of CoV is packed in the nucleocapsid protein and further covered with an envelope (Guo, Korteweg, McNutt, Gu, 2008).

In silico based screening has proven to be a very advantageous tool to meet the challenges of antiviral drug discovery. PubChem has diverse nature of compounds with an enormous extent of chemical scaffolds that are available for digging out the potential compounds using the computational approach (Kristensen, 2013; Kim, 2016; Patidar, 2016). An antimalarial agent, Chloroquine acts by expanding the pH of intracellular vacuoles and adjusting protein de-basement pathways through acidic hydrolases. These pathways mainly occur in lysosomes, macromolecule union in the endosomes, and post-translational protein change in the Golgi contraction (Plantone Koudriavtseva, 2018; Nicola Principi, 2020). Hydroxychloroquine, a less harmful aminoquinoline with N - hydroxyethyl side chain instead of the N - diethyl gathering of Chloroquine (Savarino, 2003). This alteration makes ease in the dissolving capability of Hydroxychloroquine than Chloroquine (Gautret, 2020). Therefore, Chloroquine, Hydroxychloroquine build the pH and present antiviral impacts (Sahraei,

Shabani, Shokouhi, Saffaei, 2020). The present study focused on the $\geq 80\%$ similar compounds to the Hydroxychloroquine were delivered to hierarchical target-based virtual screening to identify sound hits that could bind at the N3 site of SARS-CoV-2 (PDB ID 6LU7) and thus, could play a vital role in hindering extension of COVID-19 bug (Colson, 2020; Gbinigie Frie, 2020; Jin, 2020; Kapoor KM; Kapoor A, 2020). We concluded by using this virtual screening and

extracted out most successful hit candidates according to their rank, binding energy, and protein-ligand interactions from Hydroxychloroquine like 10695 PubChem compounds. Further, Hydroxychloroquine and these seven hits comprise similar protein-ligand interaction along with the 3D-orientation in the binding pocket of SARS-CoV-2. Therefore, it may serve as hit candidates for lead finding studies as precised in Figure 1.

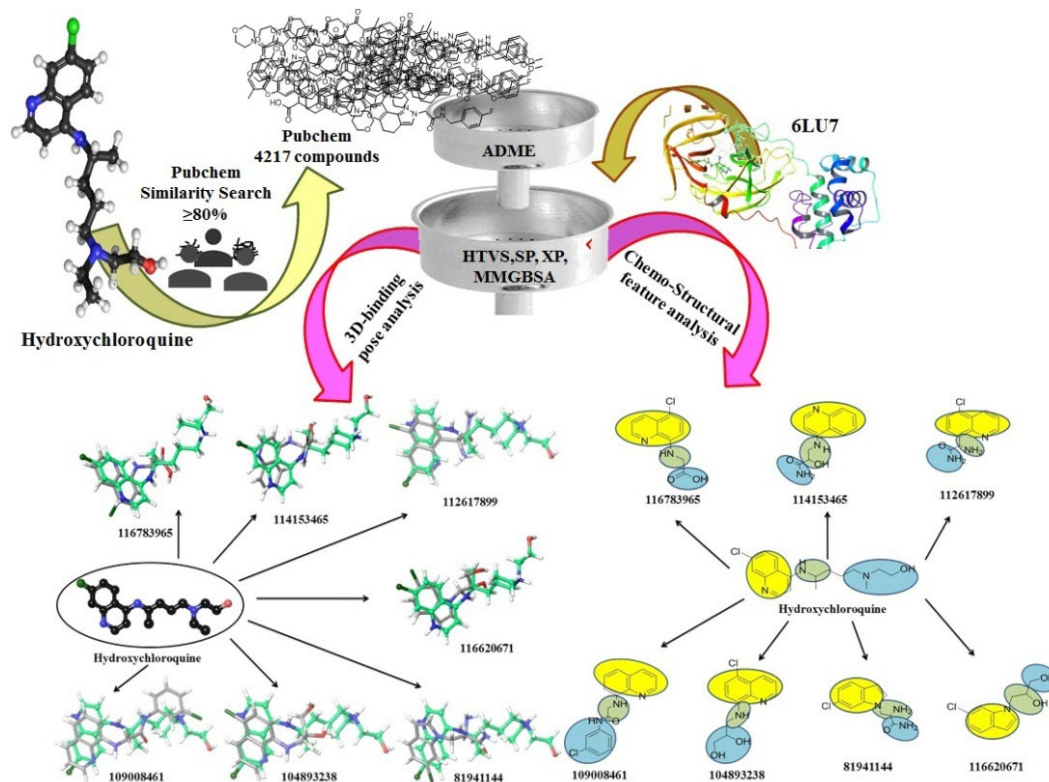


Figure 1. Pictorial representation of the application of Structure-Based Approach

MATERIALS AND METHODS

The crystal structure of SARS-CoV-2, which causes COVID-19, was obtained from protein databank (PDB ID 6LU7) for docking-based virtual screening, and it has virtuous resolution i.e., 2.16 Å. This is the only validated synthetic crystal structure of SARS-CoV-2 that was found as per the experimental records, and its sequence similarity was 95% to bat-SL-CoVZC45 and 88% to SARS-CoV-ZSc with complex with N3 inhibitor (Jin, 2020; Prajapat, 2020). The protein was prepared using protein preparation in

which the addition of the hydrogens, disulfide bonds establishment, and assignment of bond orders with the exclusion of water molecules far from 5Å. Removal of steric hindrances in the amino acid residues of protein was done by improving and minimizing hydrogen bonds. The missing side chains and loops were filled by using the Prime module (Genheden Ryde, 2015). Docking studies were performed on a primed structure of SARS-CoV-2. The 3D grid was generated at the N3 site, which is an inhibitor having $CC_{50} > 133 \mu M$; substrate-binding site is situated between

domains I and II as reported in previous literature. N3 can precisely inhibit Mpro from numerous coronaviruses, including SARS-CoV and MERS-CoV, and has exhibited potential as an antiviral agent against contagious bronchitis virus in an animal model. A docking pose revealed that N3 could suitably privilege for the substrate-binding pocket in the homology model of SARS-CoV-2 Mpro. The kinetic studies were also proved a progressive plot disclosed that it is a time-dependent irreversible inhibitor of this enzyme in the reported literature (Jin, 2020; Prajapat, 2020).

Similarity Search and Structure-Based Virtual Screening

As per the reported literature, Hydroxychloroquine has the potential to fight with SARS-CoV-2. Therefore; all 2D structures of PubChem compounds having $\geq 80\%$ similarity with Hydroxychloroquine were downloaded in .sdf format (Kristensen, 2013; Kim, 2016; Patidar, 2016). The hydroxychloroquine and these 4,217 similar structures were processed using the Ligprep module of Schrodinger 2019-1 package for desalting, cleaning, and addition of hydrogen atoms using OPLS3e force field. Various stereoisomers, tautomers, and ionization states at $\text{pH } 7 \pm 2$ were also generated (Sirin, 2014). Target based *in silico* screening was used to recognize the best hit(s), which may act against SARS-CoV-2 as hydroxychloroquine. The Docking studies of these similar compounds along with the hydroxychloroquine were done on active site of 6LU7 by hierarchal computer-generated screening from GLIDE module v8.2 (ADME, Lipinski filter, HTVS, SP, and XP) for searching of hit candidate compounds based on protein-ligand interactions and predicted binding energy of ligands in Kcal/mol.

Binding Energy Calculation

Retrieved PubChem compounds as hits against 6LU7 were in use for relative binding energy computation from pose viewer file of protein-ligand complexes using Prime module of Schrodinger 2019-1 software. The process, which is physics-centered drives the force field in an implicit solvent system of the bound and unbound candidates contributing in the binding course of accomplishment is well known as MM-GBSA (Molecular Mechanics, the Gener-

alized Born model, and Solvent Accessibility). The MM-GBSA calculate the binding energy in Kcal/mol. and comprises of requisites such as protein-ligand Vander Waals connections, electrostatic ionic exchanges, desolvation of ligand, and energies in internal strain. The binding energies by the VSGB2.0 implicit solvent model have been established in Prime (Genheden Ryde, 2015). The hits candidate compounds succeeded from hierarchal virtual screening were further calculated to the MM-GBSA consideration. In the progression of these explorations, the active site of protein was established to modify itself up to a 5 Å for docked ligands accordingly. This practice introduced the XP docked file, which was “out.mae.gz” of protein-ligand complex, which resulted in the compounds rank founded on computational binding energies, and the full methodology was figured out in Figure 2 (Adem, 2020; Khaerunnisa, 2020).

ADME Predictions

Numerous druggable compounds were rejected due to their poor pharmacokinetic features such as absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME). Therefore, these pharmacokinetic features of best 07 candidates were screened using ADME parameters from QikProp module v5.9 of Schrodinger 2019-1 by conforming to the rule of five and three to evaluate the blood-brain barrier permeability, polar surface area, human oral absorption percentage, and molecular weight (Dzierba, 2007; Chatterjeet al., 2014;)

RESULTS AND DISCUSSION

Target Based Screening of Ligands

The structure-based *in silico* screening was performed in the hierarchal model for elimination technique, i.e., ADME, Lipinski filter, high throughput virtual screening (HTVS) pursued by simple precision (SP) and extra precision (XP). The compounds were being passed from ADME and Lipinski filter were further delivered to gradual screening to weed out lower ranked compounds, then top-ranked 50 compounds were selected for next level screening consisting of binding energy prediction and protein-ligand interactions.

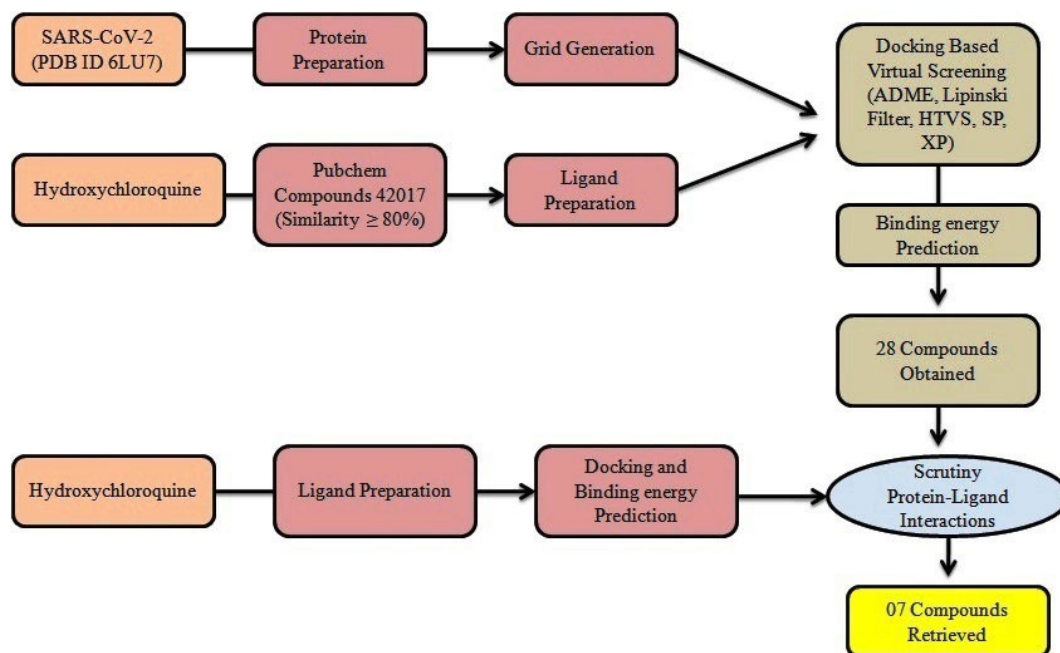


Figure 2. The methodology of Structure-based virtual screening

The PDB ID 6LU7 was selected for targeting COVID-19 in structure-based virtual screening, and it indicated that the similar compounds to the hydroxychloroquine were able to form bonds with diverse amino acids in the active site of 6LU7 for the computational model of screening. Hydroxychloroquine (anti-malarial) was successfully acted against COVID-19; therefore XP docked and prediction of binding energy was done for the finding of essential interacting residues and formed different types of contacts with amino acids of the binding pocket of

6LU7. Structure-based virtual screening and binding energy prediction gave 28 hydroxychloroquine like compounds.

Assessment of Target Based Screening

Assessment of screened 28 hits was done based on protein-ligand interaction study with predicted binding energy and 07 compounds were selected. These 07 hit compounds have a similar type of interactions to the hydroxychloroquine in the binding pocket and may cure symptoms of COVID-19.

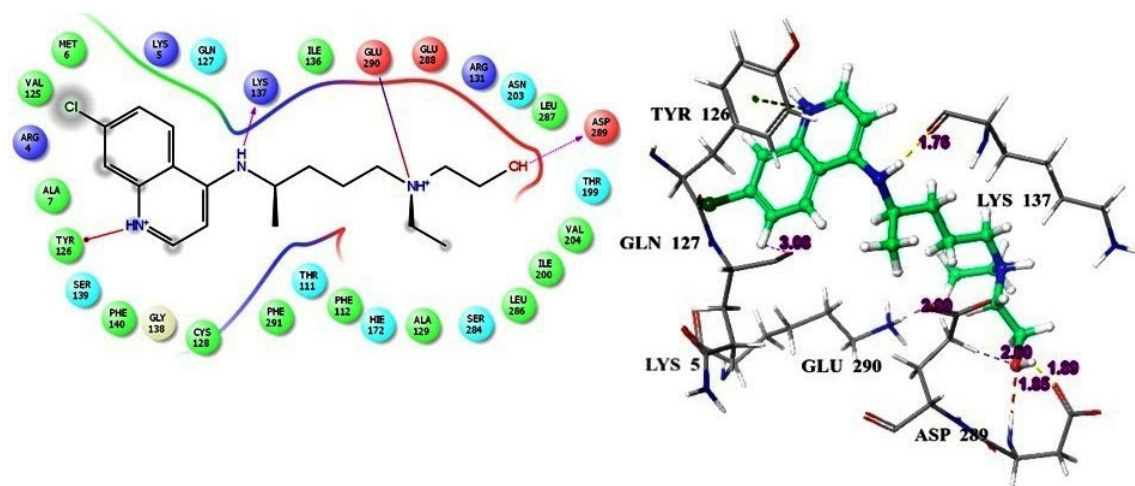


Figure 3. 2D and 3D interaction of hydroxychloroquine with 6LU7

The hydroxychloroquine establishes hydrogen bonding with Asp289, Lys137, Gln127, and having 1.5Å to 3Å length, pi-cation bond formation with Tyr126, Glu290 as shown in Figure 3. More than 80% of similar PubChem compounds to hydroxychloroquine were screened and found 07 hits based on the interaction, scores, and acceptable ADME properties. These hits were found to form pi-pi bonding of heterocyclic ring with Tyr126 of 6LU7 and Lys5, Lys137, Glu127, Glu290 coordinated by the formation of hydrogen bonds and illustrated through 2D 3D contacts from Figure 4-10. All these best hit candidates have better dock scores (≥ -4.5 Kcal/mol) and comparable binding energy than reference drug i.e., hydroxychloroquine (-3.612 Kcal/mol), along with their predicted ADME properties were tabulated in Table 1 and Table 2, respectively. Insight of 07 retrieved hits, three hits i.e., compound 2, compound 5, and compound 7 have similar interaction as hydroxychloroquine in the binding domain of 6LU7, and these three compounds interacted with Glu290, Lys137, Tyr126. Whereas, other four compounds have 50% similar interactions as hydroxychloroquine, besides the interactions, obtained hits have exhibit shape complementarity with the reference compound in the catalytic pocket of 6LU7. Among all of the obtained hits, compound 4 [PubChem ID 109008461, (*N*-(3-chlorophenyl)-2-(quinolin-8-ylamino)acetamide)] has more structural similarity with the reference drug.

Site selectivity has been analyzed by overlapping of all candidates in the binding pocket where all hits have similar nature of the spatial arrangement and protein-ligand interactions as hydroxychloroquine as shown in Figure 11. These hits have a similar kind of topology and functional group features as the reference drug. Plainer structure and 3D- contiguity of all hit compounds along with the commonness in patterns of protein-ligand interactions were matched with hydroxychloroquine as explained in Figure 12. Where, the yellow-colored region is prerequisites of heterocyclic moieties (quinoline, isoquinoline, indole, phenyl with furan or thiophene) for pi-pi or pi-cation bond formation with Tyr126 of 6LU7. Blue denoted that the region which is essential and specific for hydrogen bond formation such as acidic, hydroxyl moiety, and amides (carboxamide, sulphonamides), hydroxylamines, etc. While the necessity of smaller green section for link-up the head and tail moieties of compounds and it may have a longer or shorter chain of carbon with hetero atom group which is also played a vital role in hydrogen bond formation.

These retrieved hydroxychloroquine similar candidates from PubChem have proven affinity potential, therefore they may serve as a lead against the SARS-CoV-2 virus i.e., which causes the outbreak of COVID-19 in the hit to lead finding process and control the pandemic condition.

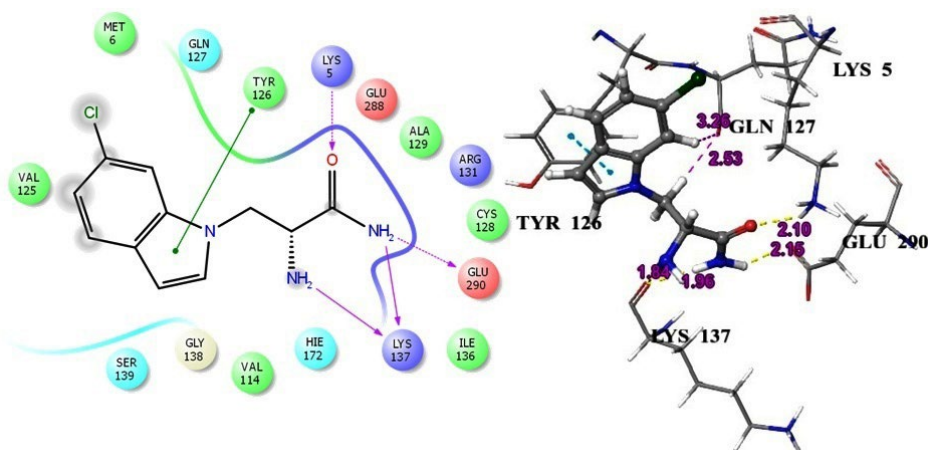


Figure 4. 2D and 3D interaction of 81941144 with 6LU7

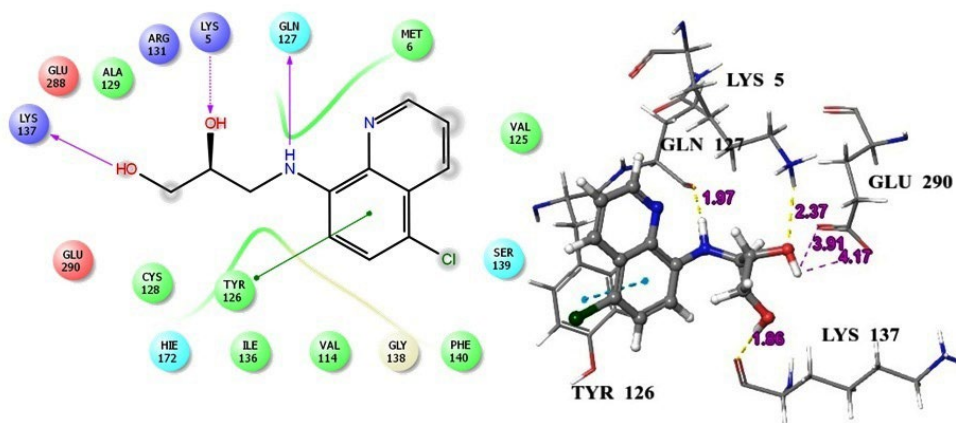


Figure 5. 2D and 3D interaction of 104893238 with 6LU7

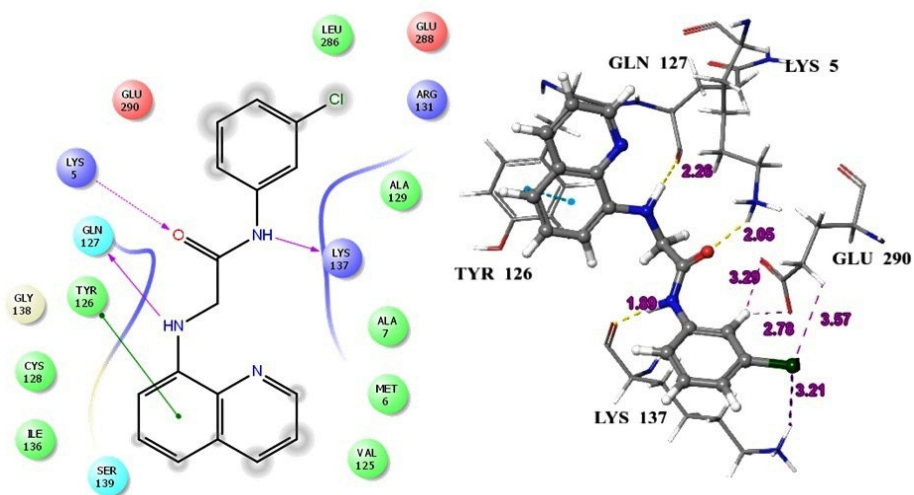


Figure 6. 2D and 3D interaction of 109008461 with 6LU7

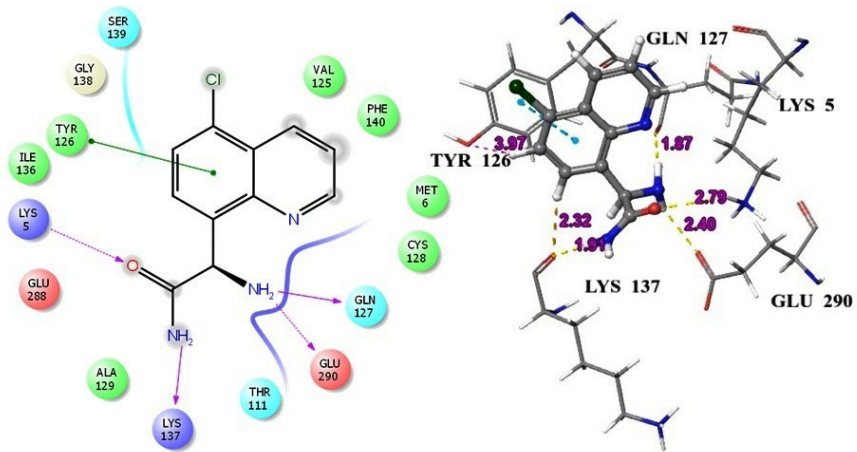


Figure 7. 2D and 3D interaction of 112617899 with 6LU7

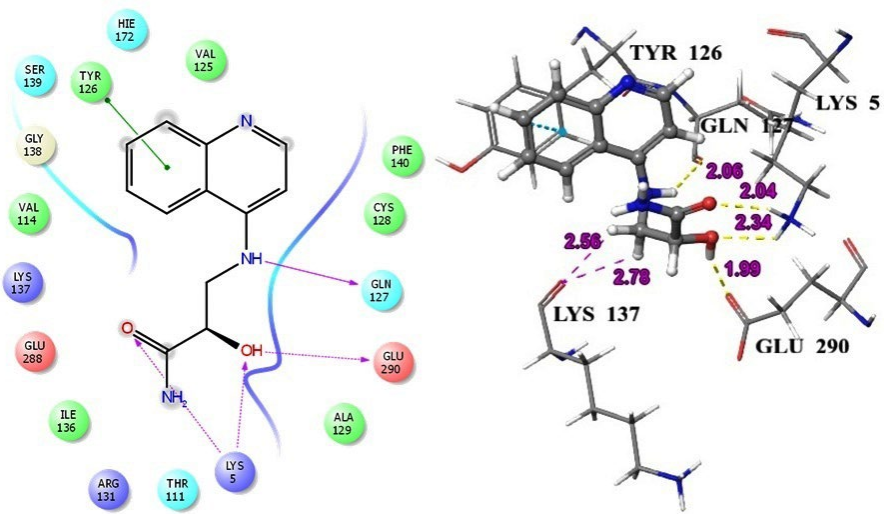


Figure 8. 2D and 3D interaction of 114153465 with 6LU7

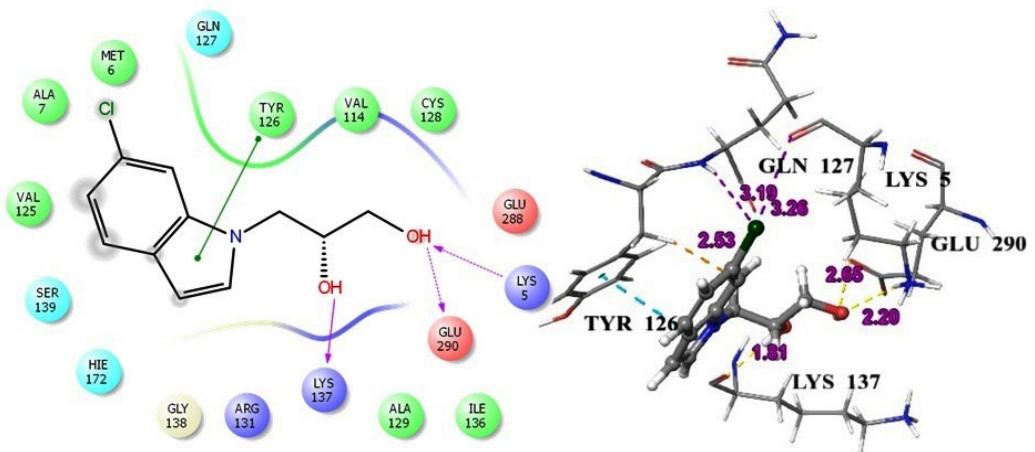


Figure 9. 2D and 3D interaction of 116620671 with 6LU7

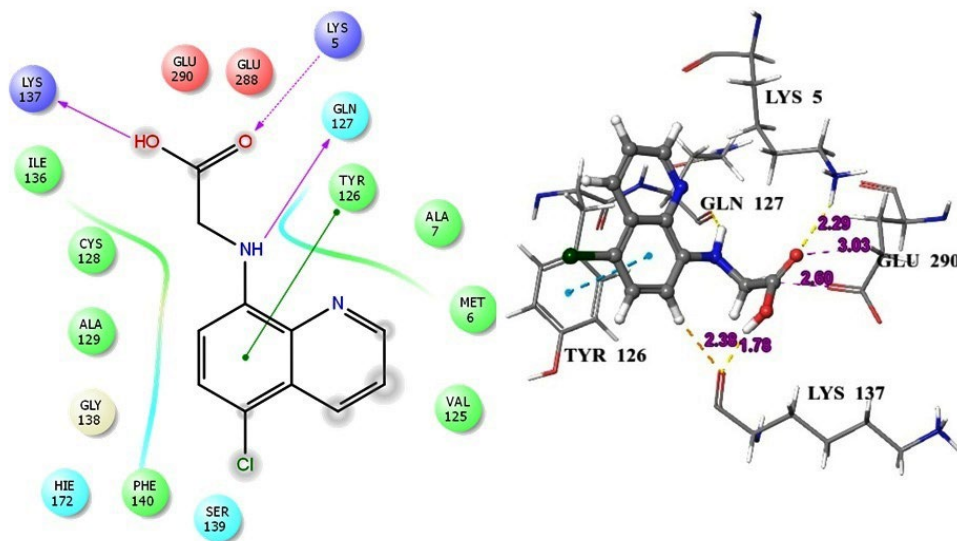


Figure 10. 2D and 3D interaction of 116783965 with 6LU7

Table 1. Scores of hits with 6LU7 and their protein-ligand interactions

S. No.	PubChem Compound ID	IUPAC Name	Dock Score (Kcal/mol)	Binding energy (Kcal/mol)	Protein-Ligand Interactions
1		Hydroxychloroquine	-3.612	-50.052	Glu290, Asp289, Lys137, Tyr126, Gln127
2	81941144	2-amino-3-(6-chloroindol-1-yl)propanamide	-4.429	-42.324	Glu290, Lys5, Lys137, Tyr126
3	104893238	(2S)-3-[(5-chloroquinolin-8-yl)amino]propane-1,2-diol	-4.959	-47.600	Lys5, Lys137, Tyr126, Glu127
4	109008461	N-(3-chlorophenyl)-2-(quinolin-8-ylamino)acetamide	-4.920	-46.328	Lys5, Lys137, Tyr126, Glu127
5	112617899	2-amino-2-(5-chloroquinolin-8-yl)acetamide	-4.467	-33.769	Lys5, Lys137, Tyr126, Glu127, Glu290
6	114153465	2-hydroxy-3-(quinolin-4-ylamino)propanamide	-5.106	-32.323	Lys5, Tyr126, Glu127, Glu290
7	116620671	3-(6-chloroindol-1-yl)propane-1,2-diol	-4.447	-47.414	Lys5, Lys137, Tyr126, Glu290
8	116783965	2-[(5-chloroquinolin-8-yl)amino]acetic acid	-5.503	-49.206	Lys5, Lys137, Tyr126, Glu127

Table 2. ADME prediction results with their PubChem compound IDs

S. No.	PubChem Compound ID	logPo/w (-2.0-6.5)	logS (-6.5-0.5)	logHERG (below-5)	QPPCaco (<25poor, >500great)	logBB (-3.0-1.2)	Madin-Darby Canine Kidney cells permeability (<25 poor, >500 great)	Human oral absorption(%)
1	81941144	0.277	-0.409	-3.531	71.236	-0.296	124.807	61.726
2	104893238	1.424	-2.419	-4.582	672.51	-0.718	712.191	85.892
3	109008461	3.737	-5.079	-6.596	2013.312	-0.244	2600.15	100
4	112617899	-0.254	0.211	-3.433	46.93	-0.301	91.896	55.334
5	114153465	0.148	-1.099	-2.919	165.074	-1.116	116.706	67.506
6	116620671	2.146	-2.435	-4.077	1674.379	-0.231	2107.65	100
7	116783965	2.102	-2.851	-2.769	121.911	-0.671	143.012	76.589

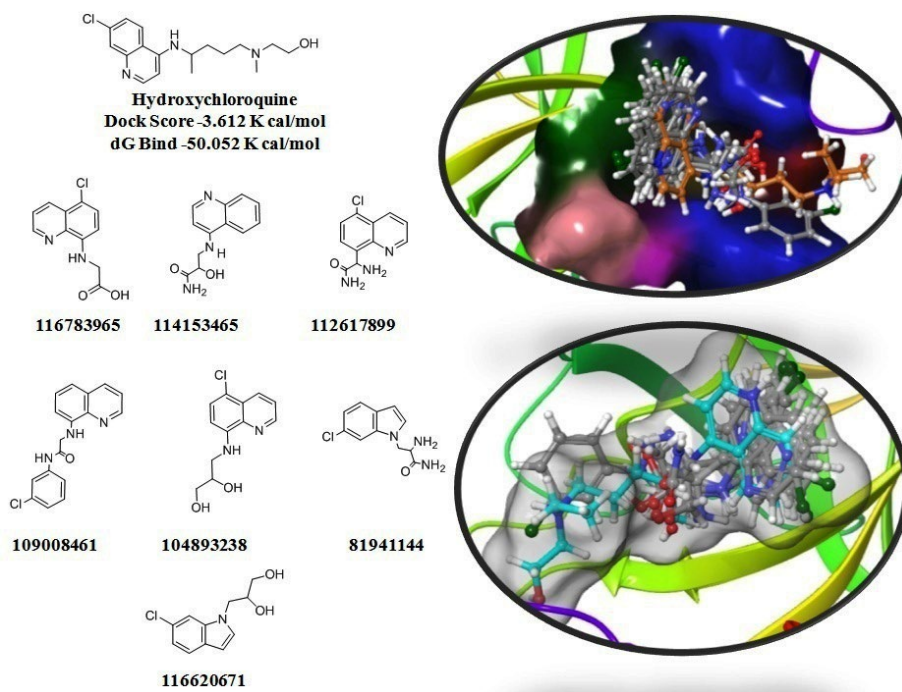


Figure 11. The proximity of Hydroxychloroquine with obtained hits in Protein surface and Ligand surface view

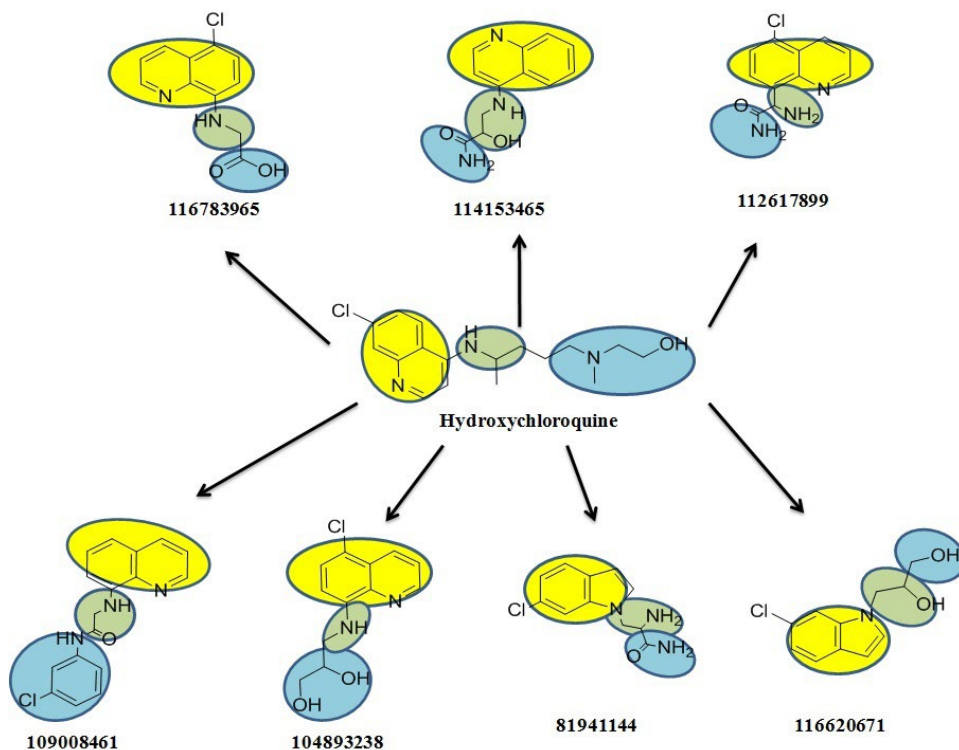


Figure 12. Functional group assessment of Hydroxychloroquine matched with each hit compound

CONCLUSION

The overall COVID-19 wellbeing crisis has developed as a potential danger to worldwide health. Additionally, the serious issue lies in the un-accessibility of any affirmed medicate against the SARS-CoV-2 bug. The targeted ligand virtual screening in drug discovery could prove as a fast and the most appropriate option to find a potential hit identification of hits against coronavirus (COVID-19). The present study gave screened 07 promising hits and having chemo- structural similarity with hydroxychloroquine. This work also indicates that these identified 07 compounds effect in limiting SARS-CoV-2's infection as they were superimposed well with the 3D binding pose of hydroxychloroquine in the binding pocket of 6LU7. However, various steps in clinical trial investigations are essential to authenticate these potential hits intended for lead development. We expect that this study may confirm precious for investigating newer remedial representatives as anti-SARS-CoV-2 in the future.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there are no conflicts of interest.

AUTHOR CONTRIBUTION STATEMENT

Developing hypothesis and experimenting (Paswan S.K., Nath V.), preparing the study text and literature Research (Verma P.), reviewing the text (Sikarwar A.P.), Analysis and interpretation of the data (Verma S.K., Nath V.).

REFERENCES

- Abramo, J. M., Reynolds, A., Crisp, G. T., Weurlander, M., Söderberg, M., Scheja, M., Rugg, G. (2012). Individuality in music performance. *Assessment Evaluation in Higher Education*, 37(October), 435. <https://doi.org/10.1007/82>
- Adem, S., Eyupoglu, V., Sarfraz, I., Rasul, A., Ali, M. (2020). Identification of potent COVID-19 main protease (Mpro) inhibitors from natural polyphenols: An in silico strategy unveils a hope against CORONA. *Preprints*, (March), 2020030333. <https://doi.org/10.20944/PREPRINTS202003.0333.V1>
- Al-Osail, A. M., & Al-Wazzah, M. J. (2017). The history and epidemiology of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 12(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s40248-017-0101-8>
- Belouzard, S., Millet, J. K., Licitra, B. N., Whittaker, G. R. (2012). Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses*, 4(6), 1011–1033. <https://doi.org/10.3390/v4061011>
- Chang, C. K., Lo, S. C., Wang, Y. S., Hou, M. H. (2016). Recent insights into the development of therapeutics against coronavirus diseases by targeting N protein. *Drug Discovery Today*, 21(4), 562–572. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.11.015>
- Chatterjee, A., Cutler, S. J., Doerksen, R. J., Khan, I. A., Williamson, J. S. (2014). Discovery of thien-quinolone derivatives as selective and ATP non-competitive CDK5/p25 inhibitors by structure-based virtual screening. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 22(22), 6409–6421. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.09.043>
- Colson, P., Rolain, J. M., Lagier, J. C., Brouqui, P., Raoult, D. (2020). Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 105932. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>
- Dzierba, C. D., Tebben, A. J., Wilde, R. G., Takvorian, A. G., Rafalski, M., Kasireddy-Polam, P., Gilligan, P. J. (2007). Dihydropyridopyrazinones and dihydropteridinones as corticotropin-releasing factor-1 receptor antagonists: Structure-activity relationships and computational modeling. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(9), 2269–2272. <https://doi.org/10.1021/jm0611410>
- Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Hoang, V. T., Meddeb, L., Mailhe, M., Raoult, D. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: Results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(1), 105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- Gbinigie, K., & Frie, K. (2020). Should chloroquine and hydroxychloroquine be used to treat COVID-19? A rapid review. *BJGP Open*, 4(2), 1–7. <https://doi.org/10.3399/bjgpopen20x101069>

- Genheden, S., & Ryde, U. (2015). The MM / PBSA and MM / GBSA methods to estimate ligand-binding affinities. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 10(5), 449–461.
- Guo, Y., Korteweg, C., McNutt, M. A., Gu, J. (2008). Pathogenetic mechanisms of the severe acute respiratory syndrome. *Virus Research*, 133(1), 4–12. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.01.022>
- Hilgenfeld, R. (2014). From SARS to MERS: crystallographic studies on coronaviral proteases enable antiviral drug design. *The FEBS Journal*, 281(18), 4085–4096. <https://doi.org/10.1111/febs.12936>
- Jin, Z., Du, X., Xu, Y., Deng, Y., Liu, M., Zhao, Y., ... Yang, H. (2020). Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*, 582(7811), 289–293. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y>
- Kapoor KM & Kapoor A. (2020). Role of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 infection- A systematic literature review. *MedRxiv*, 2020.03.24.20042366. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042366>
- Khaerunnisa, S., Kurniawan, H., Awaluddin, R., Suhartati, S. (2020). Potential inhibitor of COVID-19 main Protease (Mpro) from several medicinal plant compounds by molecular docking study. *Preprints*, (March), 1–14. <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0226.v1>
- Kim, S. (2016). Getting the most out of PubChem for virtual screening. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 11(9), 843–855. <https://doi.org/10.1080/17460441.2016.1216967>
- Kristensen, T. G., Nielsen, J., Pedersen, C. N. S. (2013). Methods for similarity-based virtual screening. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 5(6), e201302009. <https://doi.org/10.5936/csbj.201302009>
- McBride, R., van Zyl, M., Fielding, B. C. (2014). The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. *Viruses*, 6(8), 2991–3018. <https://doi.org/10.3390/v6082991>
- Patidar, K., Deshmukh, A., Bandaru, S., Lakkaraju, C., Girdhar, A., Gutlapalli, V. R., Singh, S. K. (2016). Virtual screening approaches in identification of bioactive compounds akin to delphinidin as potential HER2 inhibitors for the treatment of breast cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(4), 2291–2295. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.4.2291>
- Paules, C. I., Marston, H. D., Fauci, A. S. (2020). Coronavirus infections—More than just the common cold. *JAMA*, 323(8), 707–708. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757>
- Principi, N., & Esposito, S. (2020). Chloroquine or hydroxychloroquine for prophylaxis of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(10), 1118. [doi:10.1016/s1473-3099\(20\)30296-6](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30296-6)
- Plantone, D., & Koudriavtseva, T. (2018). Current and future use of chloroquine and hydroxychloroquine in infectious, immune, neoplastic, and neurological diseases: A mini-review. *Clinical Drug Investigation*, 38(8), 653–671. <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0656-y>
- Prajapat, M., Sarma, P., Shekhar, N., Avti, P., Sinha, S., Kaur, H., Medhi, B. (2020). Drug targets for coronavirus: A systematic review. *Indian Journal of Pharmacology*, 52(1), 56–65. https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_115_20
- Sahraei, Z., Shabani, M., Shokouhi, S., Saffaei, A. (2020). Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): Chloroquine or hydroxychloroquine. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(4), 105945. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105945>
- Saif, L. J. (2004). Animal coronaviruses: What can they teach us about the severe acute respiratory syndrome? *OIE Revue Scientifique et Technique*, 23(2), 643–660. <https://doi.org/10.20506/rst.23.2.1513>
- Savarino, A., Boelaert, J. R., Cassone, A., Majori, G., Cauda, R. (2003). Effects of chloroquine on viral infections: An old drug against today's diseases? *Lancet Infectious Diseases*, 3(11), 722–727. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00806-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00806-5)
- Sirin, S., Kumar, R., Martinez, C., Karmilowicz, M. J., Ghosh, P., Abramov, Y. A., Sherman, W. (2014). A computational approach to enzyme design: Predicting ω - aminotransferase catalytic activity using docking and MM-GBSA scoring. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 54, 2334–2346.
- Yang, H., Bartlam, M., Rao, Z. (2006). Drug design targeting the main protease, the Achilles heel of coronaviruses. *Current Pharmaceutical Design*, 12(35), 4573–4590. <https://doi.org/10.2174/138161206779010369>

Tirozin Kinaz İnhibitörü Bileşiklerin Tasarımı ve Antikanser Etki Mekanizmaları

Süreyya ÖLGEN* , Ahmet Mesut ŞENTÜRK**

Design of Tyrosine Kinase Inhibitory Compounds and Anticancer Mechanisms of Action

SUMMARY

Cancer is a complex disease that is caused by uncontrolled division and proliferation of cells and under the influence of genetic and conditions. There are more than 100 types of cancers known and standardized therapies to certain types of cancers as much as possible have been developed. The DNA of any human on Earth is not alike. Therefore, patients provide different responses to similar treatments. Tyrosine kinases (TKs) are a family of enzymes involve the signal transduction in human cell. TKs are essential needs for normal human physiology. Destruction of normal functions cause abnormal cell activities, immunological, neurological, metabolic and infectious diseases, especially cancer. Among the kinases, Abelson Leukemia (Abl), sarcoma (Src), epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) are primary molecular targets for selective inhibition and are considered the most successful targeted therapy for tyrosine kinase inhibitors (TKIs). Today, there are many Food and Drug Administration approved TKIs, which are frequently used in cancer treatment. In this review, the design strategies of the compounds as TKIs, the structure-protein interaction relationships, the functional role of the kinases targeted in the inhibitor design, the structural analysis of the binding modes of the kinase inhibitors, and the current developments in the therapeutic interventions of tyrosine kinase inhibitors have been discussed.

Key Words: Cancer, inhibitor design, TKIs, structural analysis, selectivity, specificity.

Tirozin Kinaz İnhibitörü Bileşiklerin Tasarımı ve Antikanser Etki Mekanizmaları

ÖZ

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ve çoğalması ile ortaya çıkan, genetik ve çevresel koşulların etkisi altında olan kompleks bir hastalıktır. Bilinen 100'den fazla kanser türü mevcuttur ve bu kanserler için belli tedaviler geliştirilmiştir. Dünya üzerindeki hiçbir insanın DNA'sı birbirine benzemediği için hastalar benzer tedavilere farklı cevaplar vermektedir. Tirozin Kinazlar (TK'lar) insan hücresinde sinyal iletimine dahil olan bir enzim ailesidir. TK'lar, normal fizyoloji için gerekli olup, fonksiyonunun bozulması sonucu anormal hücre aktivitesine ve kanser başta olmak üzere immünolojik, nörolojik, metabolik ve enfeksiyon hastalıklarına neden olmaktadır. Kinazlar arasında, Abelson Lösemi (Abl), sarkoma (Src), epidermal büyüme faktörü reseptörü ve vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü seçici inhibisyon için birincil moleküler hedeflerdir ve tirozin kinaz inhibitörlerinin en başarılı hedeflenmiş tedavisi olarak kabul edilirler. Günümüzde kanser tedavisinde sıkça kullanılan Tirozin Kinaz inhibitörlerinden (TKI'leri) Amerikan Gıda ve ilaç Dairesi tarafından onaylanmış birçok ilaç mevcuttur. Bu derlemede TKI olarak tasarlanan bileşiklerin tasarım stratejileri, yapı-protein etkileşim ilişkileri, inhibitör tasarımında hedef alınan kinazların fonksiyonel rolü, kinaz inhibitörlerinin bağlanma modlarının yapısal analizi, terapötik kullanımları mevcut gelişmeler hakkında bilgi verilmiştir.

Anahtar kelimeler: Kanser, inhibitör tasarımı, TKI'leri, yapısal analiz, selektivite.

Received: 20.07.2020

Revised: 13.10.2020

Accepted: 22.10.2020

* ORCID: 0000-0002-0725-8413, Biruni Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 10. Yıl Cad. No:45 Topkapı/ İSTANBUL

** ORCID: 0000-0001-6818-6161, Biruni Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 10. Yıl Cad. No:45 Topkapı/ İSTANBUL

GİRİŞ

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ve çoğalması ile ortaya çıkan, genetik ve çevresel koşulların etkisi altında olan kompleks bir hastalıktır. Kanserinin temelinde, hücrenin yaşaması, büyümenin kontrolü gibi biyolojik olayları etkileyen mutasyonların aşamalı olarak bir araya gelmesi yer almaktadır. Kanserinin gelişimi sürecinde tümör hücreleri birçok fenotipik özellikler kazanır. Ayrıca, bu hücreler özgün mikro çevreden bağımsız olarak yaşamını devam ettirme ve metastaz yapma özelliğine sahiptir (McCormick, 2000).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre, kanser dünyada ölüme neden olan ikinci sıradaki hastalıktır. Erkeklerde kanser görülme oranı kadınlardan yaklaşık yüzde 25 daha fazladır. Dünya genelinde her 100 bin erkekten 205'inde, her 100 bin kadından ise 165'inde kansere rastlanmaktadır. Dünyada her yıl 10,9 milyon kişiye kanser tanısı konmaktadır. 2018 verilerine göre kanserden 9.6 milyon kişi ölmüştür. Akciğer, prostat, kolon, mide ve karaciğer kanserleri erkeklerde en çok oluşan kanser türleridir ve kadınlarda ise en çok meme, kolon, akciğer, rahim ve tiroit kanserleri oluşmaktadır (https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1, erişim tarihi 06.05.2020). Türkiye'de yılda 163.500 civarında yeni kanser vakası teşhis edilmektedir. Ülkemizde bir günde yaklaşık 450 kişiye kanser teşhisi konulduğu söylenebilir. Bu veriler Avrupa ülkeleri ve Amerika'dan daha düşüktür. Gelişmekte olan ülkelerde, kanser riskindeki artış 2025 yılına kadar devam edecektir; gelişmiş ülkelerde ise, düşüş yaşanmadığı takdirde sabit düzeyde kalacaktır (Türkiye Kanser İstatistikleri, 2018).

Kanser tedavisi, tümörün bulunduğu yere ve şekline göre, bölgesel ya da sistemik olabilmektedir. Kanserinin tedavisinde genellikle kemoterapi, radyoterapi, cerrahi yöntemler olmakla birlikte, hormon tedavisi ve biyolojik yöntemler de kullanılmaktadır (<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment>, erişim tarihi: 06.05.2020). Günümüzde kullanılan kanser ilaçlarının büyük çoğunluğunu TKİleri oluşturmaktadır. (TK) insan hücresinde sinyal iletimine

dahil olan enzim ailesidir. TKlar, normal fizyoloji için gerekli olup, hücre homeostazisi hücre çoğalması, büyümenin durdurulması ve apoptozis (programlı hücre ölümü)'ünde rol oynayan sinyal iletim mekanizmalarını düzenlenektedir. Bu fonksiyonların bozulması sonucu anormal hücre aktivitesine ve kanser başta olmak üzere immünolojik, nörolojik, metabolik ve enfeksiyon hastalıklarına neden olmaktadır. TKİ'ler, TK'ların, katalizlediği protein fosforilasyonunu engelleyerek hücre döngüsünü durdurur ve tümör hücresinin apoptozunu sağlar; bu etkileriyle kanser tedavisinde kullanılır. (Hong ve ark., 2014; Gurkan-Alp ve Bozca, 2019).

Son yirmi yılda FDA tarafından 52 adet küçük molekül ağırlıklı TKİ ilaç onaylanmış ve kanser tedavisinde başarılı sonuçlar alınmıştır (Roskoksi R., 2020).

ANTI-KANSER İLAÇLAR VE TİROZİN KİNAZLARIN KANSER TEDAVİSİNDE ROLÜ

Günümüzde tedavide kullanılan anti-kanser ilaçlar etki mekanizmalarına göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır;

- Mitoz inhibitörleri
- Alkilleyici bileşikler
- Antimetabolitler
- Sitostatik antibiyotikler
- Hormon ve hormon antagonistleri
- Diğer sitostatikler
- Radyoaktif izotoplar
- İnterferon
- Tirozin kinaz inhibitörleri

Geleneksel kanser tedavileri, doğrudan belirli makromolekülleri veya enzimleri hedef almasına rağmen, genellikle hızla bölünen normal hücreler (kemik iliği ve gastrointestinal sistem hücreleri gibi) ve tümör hücreleri arasında etkin olarak ayırım yapamadığından toksik yan etkilere neden olmaktadır. Buna karşılık tümör büyüme ve gelişim sürecine dahil olan hücre sinyal iletimi ve diğer biyolojik yolları etkileyerek tümör hücrelerine yüksek seçicilik gösteren hedeflenmiş yeni tedavi yöntemleri, geniş terapötik pencerede ve düşük toksisite ile tedavi imkanı sağlamaktadır (Alberts ve ark., 2008).

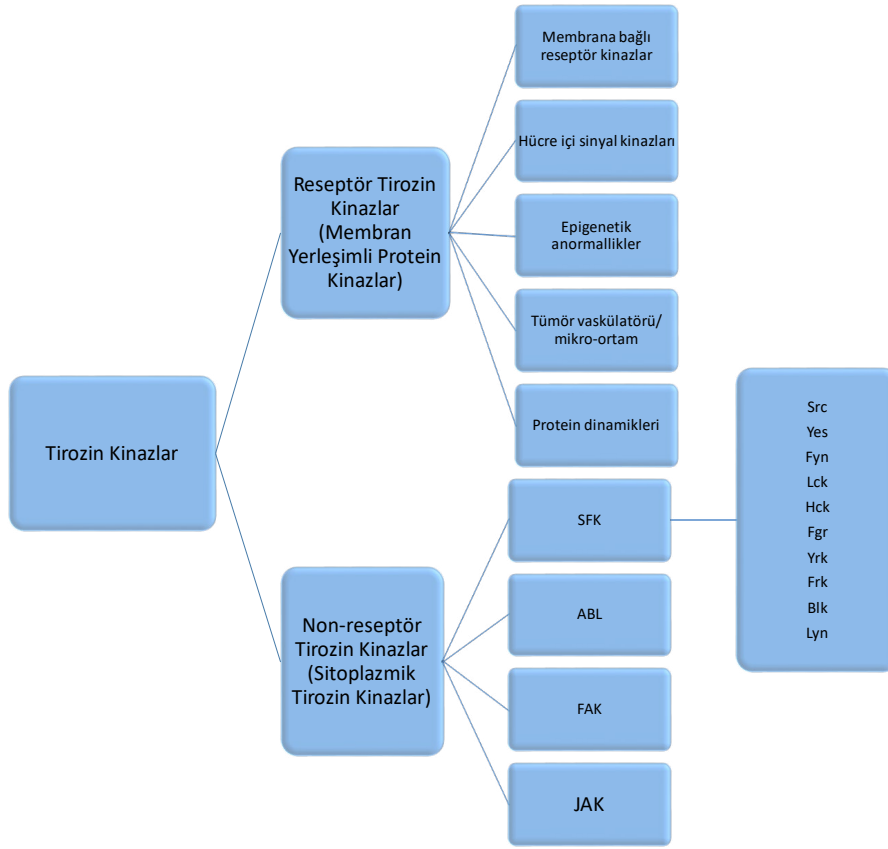
Hedeflenmiş tedavilerin geleneksel tedavilerle birlikte kullanımı kanser tedavisinde, yeni ve daha başarılı bir tedavi yaklaşımıdır. Bu nedenle hedeflenmiş tedaviler kanser tedavisinde daha ümit verici bir yöntem olarak görülmektedir. Bugün hedeflenmiş tedavilerden birisi olan TKİ'lerden kanser tedavisinde kullanılan ve FDA tarafından onaylanmış birçok inhibitör ve klinik çalışmaları devam eden pek çok molekül mevcuttur. Bu bileşiklerle kanser hastalarının tedavisinde ve yaşam kalitelerinin artırılmasında pek çok olumlu sonuçların alınması, protein tirozin kinazları ilaç geliştirme çalışmalarında temel hedef haline getirmiştir (Korfee ve ark., 2004).

Tirozin kinazlar

Tirozin kinazlar, her insan hücresinde sinyal iletimine dahil olan enzim ailesidir. Bu enzimler proteinleri fosfatlamak suretiyle hücre içi ve dışı uyarıların hücreye ulaşmasını ve cevap olarak büyüme, farklılaşma, göç ve metabolizma gibi hücre fonksiyonlarının gerçekleşmesini sağlamaktadırlar. TK'lar, normal fizyoloji için gerekli olup, fonksiyonunun bozulması sonucu anormal hücre aktivitesine ve kanser başta olmak üzere immünolojik, nörolojik, metabolik ve enfeksiyon hastalıklarına neden olmaktadır. TK'lar, ATP'nin gama fosfat grubunun hedef proteinlerdeki tirozin aminoasitlerinin fenolik hidroksil grubuna transferini katalizleyen enzim grubudur. Hücre çoğalması, farklılaşması, taşınması ve apoptozisi gibi biyolojik olayların düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadırlar (<https://aminoacidstoday.com/tyrosine-kinase/>, erişim tarihi 06.05.2020).

TK'lar (Şekil 1) reseptör protein kinazlar (membran yerleşimli protein kinazlar, Resepör tirozin kinazlar (RTK)) ve Non-reseptör protein kinazlar (sitoplazmik protein kinazlar, NRTK) olarak sınıflandırılır (Soverini ve ark., 2012; Baccarani, 2012). Membrana bağlı reseptör kinazlar (c-mezenkimal-epitelyal geçiş / hepatosit büyüme faktörü, İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü ve İnsülin Büyüme Faktörü Reseptörü), hücre içi sinyal kinazları (Src, PI3K /

Akt / mTOR ve Mitojenle Aktifleştirilen Protein Kinaz Yolları), epigenetik anormallikler (DNA metiltrensferaz ve histon deasetilaz), protein dinamikleri (Isı Şok Proteini 90, Ubikitin-Proteazom Sistemi) ve tümör vaskülatürü veya mikro- ortam (Anjiogenez, Hipoksiye Bağlı Faktör, Endotel, Integrin) olarak tümör anormallerini oluşturan spesifik hedefler olarak sınıflandırılmışlardır. RTK, hücre-hücre iletişimine yardım eden sinyal iletim yollarının temel bileşenidir. Polipeptid ligandları bağlayan ve özellikle büyüme faktörlerinin de yer aldığı bu transmembran reseptörleri; hücre büyüme, farklılaşma ve metabolizasyon gibi süreçlerde önemli rol oynamaktadır (Hubbard ve ark., 2007). NRTK'ların sürekli aktivasyonu ve onkogenik sinyal iletimi, transformasyon, tümör büyümesi, motilite ve invazyon artışı ile anjiogenez gibi malign fenotipe özgü hücre olayları hızlandırır (Doğan, 2012). NRTK'lar, sitoplazmik reseptör kinazlar Src kinaz ailesi (SFKs), Abl, fokal adezyon kinazı (FAK) ve janus kinaz (JAK)'lar olarak sınıflandırılmışlardır. Bu grubun en büyük üyesi olan Src Ailesi Kinazlar (SAK)'lar Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Hck, Fgr, Yrk, Frk ve Blk olmak üzere 10 farklı proteinlerinden oluşmaktadır. Bu ailenin üyeleri proliferasyon, farklılaşma, göç, adezyon, anjiogenez, istila ve bağışıklık gibi fonksiyonların düzenlenmesinde görev alırlar (Taylor ve Shalloway, 1996; Frame, 2004; Sicheri ve Kuriyan, 1997; Yeatman, 2004). Sitoplazmik TK'lar genel olarak SH-2, SH-3 ve tirozin kinaz bölgelerinden oluşmaktadır. SH-2 ve SH-3 bölgeleri protein-protein etkileşmelerinden sorumludur. TK bölgesi ise aktivasyondan sorumlu bölgedir. İstirahat halindeki hücrelerde bu proteinler sitoplazmada inaktif halde bulunurlar. Büyüme faktörleriyle hücrelerin uyarılmasından sonra aktif hale gelen bu proteinler, sitoplazmadaki veya çekirdekteki hedeflerine yönelirler (Ingle, 2008). Bu proteinler hücre bölünmesi, farklılaşması, yayılması gibi normal hücre sinyal iletim yollarının düzenlenmesinde rol alırken, sürekli aktivasyon sonucu tümör gelişimine ve metastazına neden olmaktadır (Kumar ve ark., 2011).



Şekil 1. TKların Sınıflandırılması

Src'nin yapısı, benzeri olmayan bir NH₂-terminal bölgesi, iki korunmuş Src homoloji alanı (SH₂ ve SH₃) ve bir protein kinaz yöresinden oluşmaktadır (Xu ve ark., 2005; Kopet, 2007). Src'nin fonksiyonlarının düzenlenmesinde, C-terminali Src kinaz (Csk) tarafından fosforile edilerek daha düşük enerjili aktif bir konformasyonu oluşan bir C-terminal kinaz yöresi (insan Y530'a karşılık gelen Y527) sorumludur (Sicheri ve Kuriyan, 1997). Csk'nin ayrıca kanserojenizde erken bozulmaya uğradığı gösterilmiştir (Kunte ve arl., 2005). Y416'daki (insan Y419'a karşılık gelen) kinaz alanındaki otofosforilasyon, konformasyonu değiştirir ve intrinsik kinaz aktivitesini artırır (Roskoski, 2005).

Src enzimi de invazyon, migrasyon, proliferasyon, anjiyogenez ve apoptoz dahil olmak üzere SH₂ ve SH₃ alanları aracılığıyla yapısal ve sinyal proteinleri ile etkileşimi yoluyla çoklu hücrel süreçlerde önemli bir rol oynamaktadır (Frame, 2004). Src ayrıca büyüme

faktörü reseptörlerine ve integrinlerine bağlanarak artan reaktif oksijen türleri (ROS) dahil hücrel stres ve fosfataz aktivitesindeki değişiklikler ile aktive edilmektedir.

Src aktivasyonu ile kanserin ilerlemesi arasındaki ilişki oldukça dikkat çekicidir. Bu hipotez, Src protein kinaz aktivitesinin neoplastik dokularda normal dokulardan daha yüksek olduğunun tespit edilmesi ile kanıtlanmıştır (Frame, 2002). İnsanlarda oluşan kanserlerin oluşumunda ve Src'nin aktive edilmesinde çeşitli mekanizmalar rol almaktadır. Bunlar arasında en önemlisi ATP tarafından fosforile edilen kinazların fosfotazlara karşı çeşitli etkileşim göstermesi ve cevap oluşumu sayılabilir (Alper ve ark., 2005; Sen ve Johnson, 2011). Kanserlerin pek çok çeşidinde yüksek Src protein kinaz aktivitesi de belirlenmiştir (Aleshin ve Finn, 2010; Egan ve ark., 1999). Src kinaz aktivitesinin meme karsinomasında normal dokulardan 4 ile 20 kat daha fazla olduğu ve bu tümörlerin hücre hatlarında

30 kat daha fazla Src aktivitesi olduğu tespit edilmiştir (Levin, 2004; Muthuswamy ve ark., 1994). Ayrıca çalışmalar göstermiştir ki artmış Src aktivitesi, insanlarda oluşan kanserlerde Src mutasyonu sonucu oluşan onkogen oluşumundan sorumludur (Schenoneve ark., 2007). Kolorektal, özofagus, yumurtalık, meme, akciğer, karaciğer, mide, melanoma, prostat ve pankreatik kanserler dahil olmak üzere birçok kanserde anormal Src aktivitesi olduğu saptanmıştır (Wiener ve ark., 1999; Buddle ve ark., 1994; Wiener ve ark., 1999; Kumble ve ark., 1997; Niu ve ark., 2002; Summy ve Gallick, 2003; Dehm ve Bonham, 2004; Keykavous ve Gongqin, 2005; Suzuki ve ark., 2005; Jianfei ve ark., 2006; Tegtmeyer ve Backert, 2011). Özellikle, gastrointestinal kanserlerde hastalık ilerledikçe Src aktivitesinde bir artış görülür ve bu hücrelerdeki rezistans, Src'nin artan aktivasyonunun bir sonucu olarak görünmektedir (Talamonti ve ark., 1993; Shah ve Gallick, 2007). Src aktivasyonunun, artan transkripsiyon yoluyla tümör hücrelerindeki genetik ve epigenetik değişikliklerin bir sonucu olduğu da düşünülmektedir (Yeatman, 2004; Dehm ve Bonham, 2004).

Src proto-onkogeninin insan kolon kanserinin indüksiyonu ve ilerlemesindeki rolü sıklıkla gözlenmiştir ve kolon kanser hastalarında Src aktivitesinin 5 ila 8 kat arttığı gösterilmiştir (Ellis ve ark., 1998; Brunton ve ark., 1997). Başka çalışmalarda Src aktivitesinin pankreas kanserinde ki etkileri de incelenmiş ve pankreatik duktal kanserlerde Src aktivitesinin arttığı tespit edilmiştir (Lutz ve ark., 1998). Src'nin makrofaj aracılı inflamatuvar sitokinlerin üretiminde birçok rolü olduğu bildirilmiştir. Makrofajların çeşitli bağışıklık cevaplarından ve romatoid artrit, ateroskleroz, diyabet, obezite, kanser ve osteoporoz gibi inflamatuvar hastalıklardan sorumlu olduğu bilinmektedir (Byeon ve ark., 2012). Bunlara ek olarak Src kinaz inhibisyonu, osteoporoz ve inflamasyon aracılı kemik kaybı gibi kemik hastalıkları ilaç keşfi için ilgi çekici bir terapötik hedefdir. Çünkü Src osteoklast formasyonunda ve osteoblast aktivitesinde görev almaktadır (Kim ve ark., 2009).

Tirozin kinaz inhibitörleri

TKI'ların katalizlediği protein fosforilasyonu TKI tarafından engellenerek hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve gelişimi, apoptozis, transkripsiyon, trombosit agregasyonu, anjiogenez gibi olayları kontrol altına alarak kanser tedavisinde kullanılırlar (Norman, 2012). TKI'lerin birçoğu prelinik çalışmalarda biyolojik olarak etkili olmalarına rağmen Faz III klinik denemelerinde negatif sonuç vermişlerdir (Ojemuyiwa ve ark., 2014). TKI'lar üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaktadır ve özellikle Src inhibitörleri de hem akademiye hem de ilaç endüstrisinde araştırmacıların odaklandığı alanlardan biridir (SuSa ve ark., 2000; Lu ve ark., 2012; Trevino ve ark., 2006). Src inhibitörleri Src enziminin temel işlevini, aktivitesine ve hedef molekülleri ile etkileşime girme kabiliyetini önlenmelerine göre, genellikle üç ana sınıfa ayrılırlar: 1) TKI: ATP yöre blokörleridir. 2) Protein-protein etkileşim inhibitörleri: protein tanıma inhibitörleri; SH2, SH3 veya substrat bağlanma bölgesi bloke eden moleküller 3) Enzim stabilizasyonunu bozan inhibitörler: Src ve ısı şok proteini (Heat-Shock Protein, HSP) arasında bir korelasyon sağlarlar (Wadhawan ve ark., 2011; Ungefroren ve ark., 2011).

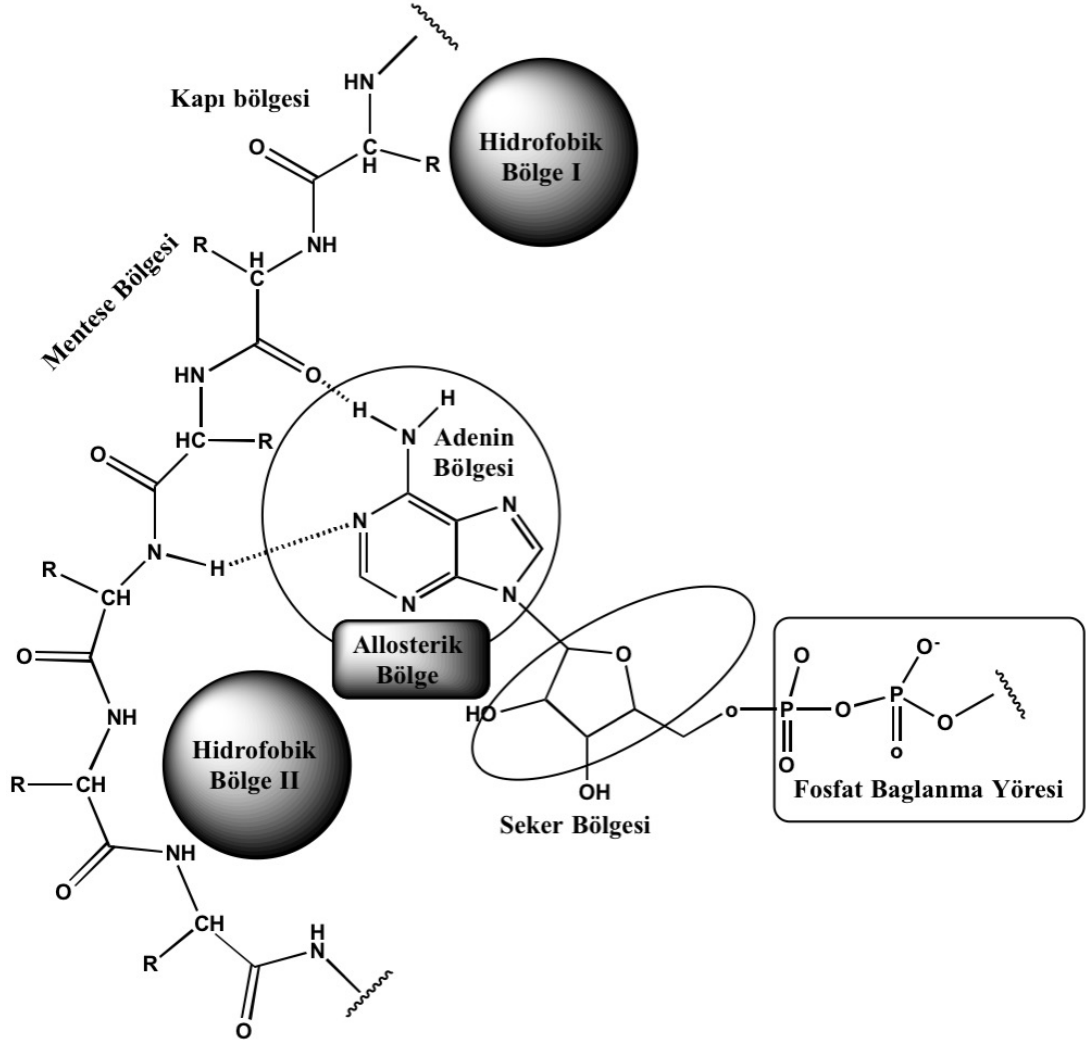
Prelinik ve klinik veriler, kanserli hastaların tedavisinde Src inhibitörlerinin potansiyel kullanımının yararlı olduğunu desteklemeye devam etmektedir. Ancak mevcut çalışmalar, sadece tek başına Src inhibitörlerinin kullanılmasının sadece sınırlı klinik fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir. Klinik olarak anlamlı sonuçlar elde etmek için büyük olasılıkla setuksimab (bir monoklonal antikor) veya oksaliplatin (alkilleyici anti-kanser bileşik) gibi diğer sitotoksik kemoterapötik ajanlarla kombine halde hedefe yönelik tedavilerde uygulamanın daha yararlı olacağı sonucuna varılmıştır. Aşırı aktive olmuş SFK'ların oluşturduğu kontrolsüz hücre proliferasyonunu bloke etmek için çeşitli bileşikler geliştirilmiştir (Lu ve ark., 2012).

Bu makalede bahsedilen bileşikler ilaç olarak geliştirilmiş, *in vitro* ve *in vivo* çalışmaları yapılmış potent TKİ olan küçük moleküllerdir.

Tirozin Kinaz İnhibitörleri Tasarım Stratejileri

Başlangıçta klinikte kullanılan TK'ların çoğu ATP aktif bölgesine bağlanmak üzere tasarlanmıştır. Bu bölgeyi hedeflemek daha seçici inhibitör tasarlamak için avantajlıdır. Çeşitli kimyasal gruplar bileşiklerin ATP bölgesindeki cebe karşı seçicilik ve bağlanma özelliklerini düzenlemek için tasarlanmıştır. ATP bağlanma yoresine inhibitörün bağlanmasında önemli rol oynamaktadır (Martin ve ark., 2004; Pa-rang ve Sun, 2005; Cao ve ark., 2008). İnhibitörler ge-

nelde iki veya daha fazla hidrojen bağı yapan alifatik ve aromatik gruplar içerir (Zhang ve ark., 2009). Kinazlara bağlanma tiplerine göre, kinaz inhibitörleri 1, 2, 3 ve 4 olmak üzere dört farklı tipte kategorize edilir. Tip 1 inhibitör moleküller ATP-kompetitif inhibitörlerin ana grubunu oluşturur. İnsandaki kinazların ATP cebinin yapısı iyi bilinmektedir (Şekil 2, Ölgen, 2016). Bu nedenle, kinazın ATP cebini hedefleyen bir inhibitör tasarlamak nispeten kolaydır (Traxler ve ark., 1999; Hind ve ark., 2013; Yan ve ark., 2013). Tip 1 inhibitörleri ATP-kompetitif inhibitörlerin ana grubunu oluşturur ve kinazın aktif konformasyonunu tanımlar.



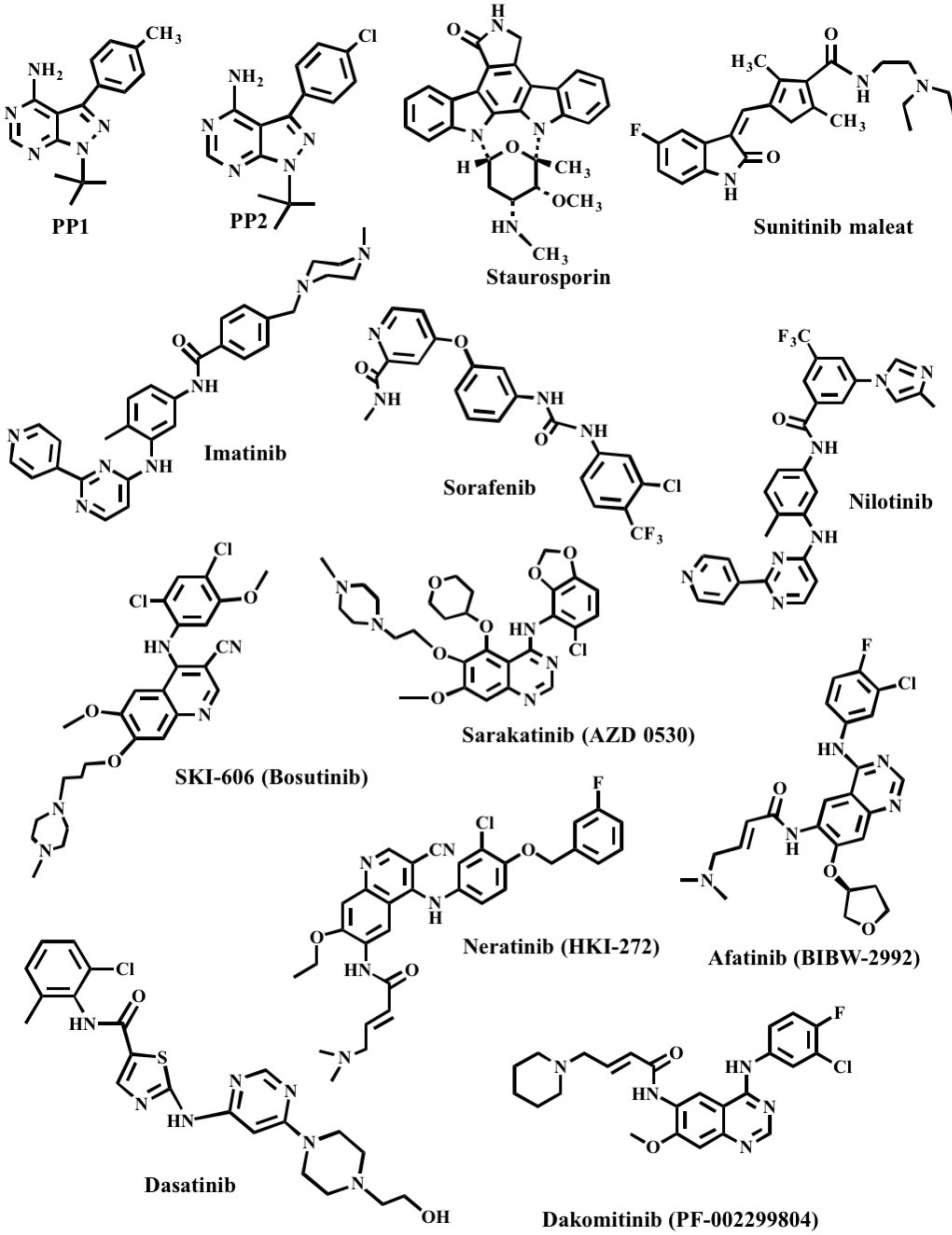
Şekil 2. Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Etkileştiği Enzim Yoresi (Ölgen, 2016).

Tip 1 inhibitörler adeninin ekzosiklik amino grubu tarafından oluşturulan kinazın menteşe bölgeleri ile bir ila üç arası hidrojen bağı yaparlar. Tip 1 inhibitörleri tarafından işgal edilen bölge de alt gruplara ayrılabilir: Hidrofobik bölge 1, Hidrofobik bölge 2, Adenin bölgesi, Riboz bölgesi ve Fosfat bağlanma bölgesi (Liu ve Gray, 2006). Bu bölge neredeyse tüm kinaz inhibitörlerinin tasarlanmasında kullanılmaktadır. Abl-İmatinib kompleksindeki P38 isimli riboz bağlanma cebi çeşitli polar gruplara sahiptir. Adenin bağlanma cebi p38 ve Abl gibi diğer kinazlarda bulunan giriş kontrolörü (gatekeeper) olarak bilinen küçük bir kalıntı içerir (Hubbard ve ark., 1994; Yi ve Nathanael, 2006). Tasarlanan bileşiklere ek hidrofobik gruplar konularak yapılan modifikasyonlar ATP bağlanma bölgesi inhibitörleri için yararlı olabilir. Kinaz enziminin aktif bölgesi bir AspPheGly (DFG) düğümünü içerir (Dietrich ve ark., 2010). Kinaz konformasyonunun aktif veya inaktif olmasını fenilalanin yapısındaki fenil halkasının pozisyonu belirler. DFG düğümündeki aspartat aktif konformasyonu sağlar. Aspartatın C-N bağı etrafında dönen fenil halkası ise inaktif konformasyonu belirler.

Pirazolo[3,4-d]pirimidinler, pirolo[2,3-d]pirimidinler, prido[2,3-d]pirimidinler, kinolinler, indolinonlar, pirazolokarboksamidler ve pirazolil kinoksalinler Src aracılı tirozin fosforilasyonun ATP komeptitif inhibitörleri olarak keşfedilmiştir (Curt ve ark., 2019; Saxty ve ark., 2019). PP2 [1-tert-Butil-3-p-kloro-1 H-pirazolo [3,4-d]-pirimidin-4-il-amin] (Şekil 3), nanomolar aralıkta 0,17 μM IK_{50} değerine sahip olan ilk seçici Src inhibitörüdür (Zhu ve ark., 1999).

Hck ve Src nin yapıları birbirinden farklı olduğundan dolayı PP1 [1-tert-Butil-3-p-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il-amin] (Şekil 3), Hck için bir kompetitif inhibitörken Src nin ATP bağlanma bölgesi için bir non kompetitif inhibitördür. Yapısal çalışmalar PP1 ve PP2'nin inaktif Hck'in ATP bağlanma bölgesini işgal ettiğini göstermiştir (Louise ve ark., 2009). Staurosporin ve Sunitinib malat gibi birçok tip 1 inhibitörü, (Şekil 3) enzimatik inhibisyon deneyleri ile aktiviteleri test edilerek keşfedilmiştir. Heterosiklik bir halka sistemine sahip bu inhibitörler, pürinin bağlanma bölgesini işgal eder ve bu bileşiklerin yan zincirleri, hidrofobik bölgeler I ve II'ye bitişik olacak şekilde yerleşir (Manley ve ark., 2005).

Tip 2 inhibitörleri, kinazın inaktif konformasyonunu tespit edip ATP cebiyle bağlantı kurar ve cebin yanındaki bölge ile etkileşime girerler. Bu temas bileşiklerin seçiciliğini ve inaktif konformasyona bağlanma özelliklerini iyileştirir. Bu kinaz inhibitörleri genel olarak Tip 1 inhibitörlerinden daha etkilidir (Manley ve ark., 2005). Tip 2 inhibitörlerin aktif olmayan konformasyonu, ATP cebinin yanında, "allosterik bölge" olarak adlandırılan ekstra bir hidrofobik cebe yerleşir. Bilinen tip 2 inhibitörlerinin kristal yapısı incelendiğinde birçoğunun benzer farmakofor modeline sahip olduğu ve hidrojen bağları yaptıkları gösterilmiştir. İmatinib (STI571) ve Sorafenib gibi tip 2 inhibitörler (Şekil 3) allosterik yöreye bağlanırlar (Soverini ve ark., 2012). İmatinib üzerinde birçok modifikasyonlar yapılarak fenilamino pirimidin yapısındaki bileşiklerin optimizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3. Tirozin Kinaz İnhibitörü İlaçlar

Bileşiklerin kolay sentezlenebilir olması ve çekirdek yapının ilaç benzeri özelliklerini kullanarak tasarlanması, pirimidin halkasının 4-pozisyonunda birkaç süstitüent ve fenil halkasının 6. pozisyonuna metil grubunun yerleştirilmesi sonucunda, daha seçici protein kinaz inhibitörleri olan öncü bileşiklerin keşfi mümkün olmuştur (Biswal, 2012).

İmatinib ATP nin aktif konformasyonuna bağlanıp substrat proteinlerini fosforiller ve inaktif kon-

formasyonun oluşumunu önler. Abl ile İmatinib kompleksinin reseptör etkileşimlerinin belirlenmesi ilaçların mekanizmalarının anlaşılmasına ve rezistans oluşumuna karşı yeni ilaçlar keşfedilmesine yardımcı olmuştur. Dirençli mutasyonlarının çoğu İmatinib ile doğrudan etkileşim ile veya spesifik inaktif konformasyona bağlanmak için gerekli olan bölgeler ile etkileşim sonucu gerçekleşir. Örneğin, giriş kontrolörü olan treonin (T315I), izolösine dönüş-

rek mutasyon meydana geldiğinde, potens kaybolur çünkü izolosin boyut olarak daha büyüktür ve sterik engel yaparak ilacın hidrofobik yöreye erişimini kısıtlar. Tüm tip 2 inhibitörleri, üre veya amid grupları içerirler ve hidrojen bağı aracılığı ile donör-akseptör çifti oluşturur ve hidrofobik kuyruk kısımları allosterek bölge ile etkileşime girer. Bir ana gruba sahip tip 2 inhibitörlerin çoğu adenin bölgesine uzanır ve kinazın menteşe yöresindeki amino asitler ile tek bir hidrojen bağı oluştururlar. Bu inhibitörlerde ana bölümün bağlanma afinitesi nispeten zayıftır. İkinci jenerasyon Tip2 inhibitörleri ise ilaçların potensini artırma çalışmaları esnasında keşfedilmiştir. Bu tür ilaçların Abl'nin İmatinibe karşı olan direnç mekanizmasına karşı koydukları tespit edilmiştir (Azam ve ark., 2003). Bunlar arasında, Nilotinib'in (AMN107, Şekil 3) aktivitesi $IK_{50} = 30$ nM olarak rapor edilmiştir ve İmatinib'den 15 kat daha yüksek bir potense sahiptir. Yaygın olarak gözlenen M351T mutasyon'nun yapısal incelemesi Nilotinib'in, İmatinib gibi Abl kinazın inaktif konformasyonuna bağlandığını göstermiştir. Nilotinib oldukça iyi topolojik uyum göstererek, kinaza İmatinib'den daha iyi bir afinite sağlar. Nilotinib'in trifluorometil grubu hidrofobik cebe bağlanır ve bu grup Leu298, Val299, Phe359 amino asitleriyle bağ kurar. Nilotinib'in triflorometil/imidazol ile yer değiştirilen fenil grubunun, piridinil ve pirimidinil gruplarına göre potens önemli ölçüde arttırdığı saptanmıştır. F317L mutasyonu enzimin menteşe bölgesinde gerçekleşir ve Glisin içeren düğümdeki E255K/V piridinil ve pirimidinil gruplarına etki eder. Bu mutasyon Nilotinib'in enzim afinitesi üzerinde İmatinib'den daha az etkiler. M351T mutantının İmatinibe dirençli fakat nilotinibe karşı dirençsiz oluşunun nedeni henüz net değildir. Fakat Weisberg ve arkadaşları (Weisberg ve ark., 2005), İmatinib'in C-terminal lobunda Ile360 ve His361 karbonil oksijenlerle doğrudan hidrojen bağları yapması ve Nilotinib'in imidazol grubunun N-terminal lobuyla etkileşime girmesi sonucunda bu etkilerin ortaya çıktığını açıklamışlardır.

Daha sonra hem Src hem de Abl kinazlar için seçici olan bir tiyazol karboksamid ailesi keşfedilmiştir ve bu ailenin temsili bileşikler olan 2-amino-1,3-tiyazol-5-karboksamidler üzerinde yapılan çalışmalar, bu bileşiklerin Src ve Abl'ye ek olarak Yes, Lck, c-Kit ve trombosit türevli büyüme faktörü reseptörü gibi diğer birkaç kinazlara karşı etkili olduğunu göstermiştir (Bantscheff, 2007). Dasatinib çok hedefli bir reseptör TKİ'dür. Bcr-Abl, kök hücre faktörü reseptörü (c-KIT), PDGFR ve SFK'ları inhibe eder. Dasatinib (Şekil 2), gastrointestinal stromal tümörler (GIST), prostat kanseri, malign plevral mezotelyoma, sarkomlar, KHDAK, kolorektal kanser, glioblastom ve multipl miyelom ve diğer hematolojik maligniteler dahil olmak üzere çeşitli katı tümörlerin tedavisinde kullanılır. Ayrıca melanom, baş ve boyun kanseri, meme kanseri ve yumurtalık kanseri gibi bazı katı tümörlerin tedavisi için umut verici bir terapötik ajandır (Gnoni ve ark., 2011). Dasatinib, regüle edilmemiş kinaz aktivitesini inhibe eder ve Kronik Miyelojenik Lösemnin (KML) tedavisinde kullanılır (Mughal ve ark., 2006). Dasatinib T315I hariç glisin-zengin düğümünde ve aktivasyon segmentinde meydana gelen Abl mutasyonlarına karşı dirençlidir, ayrıca İmatinib'den 300 kat daha aktiftir. Dasatinib genellikle ATP nin adenin grubunun bağlandığı alanı işgal ederek moleküldeki aminotiyazol grubu aracılığıyla Abl'nin aktif konformasyonu ile etkileşir. Dasatinib'in 2-kloro-6-metil fenil halkası, tiyazol karboksamid grubunun orto pozisyonuna yer alır ve Thr315 yakınlardaki hidrofobik cebe girer. Menteşe bölgesi iskeleti ile bu iki heteroaromatik halka etkileşime girer, bu etkileşimler tiyazolün C4 karbonu ile Glu316'nın karbonil oksijeni ve pirimidinin C5 karbonu ile Met318'in karbonil oksijeni arasında olur (Jabbour ve ark., 2013). Dasatinib ve İmatinib ile kompleks oluşturan Abl yapıları arasındaki en önemli fark konformasyonlarıdır. İnaktif imatinib içindeki DFG motifinin Phe382'si ATP bağlanma bölgesine bağlanır. Buna karşılık, aktif Dasatinib ile bağlanan DFG kısmının Phe382'si ATP bağlanma bölgesi dışında etki gösterebilir (Zhang ve ark., 2009). Dasatinib ve İmatinib'in

temel iskeletleri aktif bölgeyle etkileşim gösterse de yapıların geri kalanları proteinin farklı kısımlarıyla etkileşime girer. Özellikle Dasatinib, Phe382 tarafından işgal edilen hidrofobik cebe doğru yönelemez. Bununla birlikte, İmatinib'in metilfenil kısmı hidrofobik cep ile etkileşir. Daha sonra gösterilmiştir ki Dasatinib'in aktif konformasyona bağlanmak için düğüm aktivasyonu gerekirken İmatinib için gerekli değildir (Biswal, 2012).

Hematolojik malignitenin tedavisi için klinik çalışmalara kadar ulaşan en başarılı ATP kompetitif inhibitörlerden biride, kinolon ailesinden türetilen moleküllerdir ve bu bileşiklerin ilk örneği 4-anilino-kinolin-3-karbonitril türevleridir (Levinson ve Boxer, 2012). İlk önce Epidermal Büyüme Faktörü (EGFR) modifiye edici ajan olarak sentezlenmiş fakat daha sonra, uygun gruplarla substitüe edilmiş türevlerinin, *in vitro* ve *in vivo* olarak kanıtlanmış biyolojik aktiviteye sahip güçlü Src kinaz inhibitörleri olduğu bildirilmiştir. C-4'teki substitüsyon sonucunda klinik çalışmalara ulaşan en güçlü kinaz inhibitörü bileşiğini (SKI-606, Bosutinib, Şekil 3) ortaya çıkarılmıştır. Bosutinib, Src ve Abl kinazlara karşı iyi bir potens ve seçicilik göstermiştir. Katı ve hematolojik malignitenin tedavisinde umut verici bir ajan olduğu bulunmuştur ve KML tedavisi için potansiyel tedavi edici bileşik olduğu düşünülmektedir (Boschelli ve ark., 2005). Ayrıca Bosutinib akciğer, karaciğer, dalak ve meme kanserlerinin tedavisi için klinik çalışmalar altındadır (Finn, 2008). Bosutinib, kinazın N- ve C-terminal lobları arasında bulunan Abl'nin ATP-bağlanma bölgesini işgal eder. Bosutinib'in 2,4-dikloro-5-metoksianilin parçası, kinolin heterosiklik halkasının düzlemsel bölgesine yönlendirilir ve N-lobundan ATP-bağlama bölgesine çıkıntı yapan amino asit kalıntıları tarafından oluşturulan hidrofobik bir cebe doldurur. Esnek N-propoksi-N-metilpiperazin grubu, kinaz menteşe bölgesi ile van der Waals etkileşimleri yapılarak ATP bağlanma bölgesine yerleşir. Nitril grubunun Bosutinib molekülüne yerleştirilmesi, mutasyona uğrama potansiyeli olan Src kinaza karşı potensiyel artırır. Aktivasyon düğümü ile çok sınırlı teması vardır ve her

iki konformasyonu da eşit derecede barındırır, bu da Abl'nin hem aktif hem de inaktif konformasyonuna bağlanma potansiyeli olduğunu gösterir. Abl'nin kinaz bölgesi ile hidrojen bağları oluşturur. İmatinib'den daha esnek bir konformasyonu olduğundan bağlanma için etkilidir. Bundan dolayı afinitesi daha yüksektir. İlaveten, Bostutinib'in nitril grubu ATP'nin aktif yöresi ile etkileşime hassastır. Bu nedenle giriş kontrol mutasyonu sonucu nitril grubu ile yan zincir hidroksil grubu arasındaki itme kuvvetine bağlı elektrostatik etkileşimi elimine eder (Levinson ve Boxer, 2012). Kinolozin bileşik ailesi ATP blokajı yapan potent antiproliferatif ve anti anjiyogenik aktiviteye sahip kinaz inhibitörleri olarak uzun uğraşlar sonucu geliştirilmişlerdir.

Bir dizi C-5-substite anilino-kinazolin bileşiği, Src ve Abl kinazların TK alanına karşı yüksek afinite ve seçicilik sergiler. Bunların içinden mükemmel farmakokinetik özelliklere sahip olan 5 numaralı bileşik SFK'lara karşı diğer protein kinazlardan daha yüksek seçicilik gösterir ve bu nedenle *in vivo* aktiviteye sahiptir ve oral yolla verilebilir (Hennequin, 2006). Aynı zamanda C5 substite kinazolin türevlerinden biri olan AZD0530 (Saracatinib, Şekil 3), en güçlü Src/Abl çift inhibitörü aktivitesini göstermiştir ve hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalarda etkili bulunmuştur. Diğer kinaz inhibitörleri ile birlikte Saracatinib, yeni bir deneysel ilaç olarak klinik faza ulaşmış ve terapötik kullanım için onaylanmıştır (Gubens ve ark., 2015). Bu bileşik timik kanserler ve postoperatif akciğerdeki osteosarkom tedavisinde klinik çalışmalar yapılması için onaylanmıştır. Antimikotikler ve alkilleyici ajanlar da dahil olmak üzere diğer kemoterapötiklerle kombinasyon halinde kullanılmaktadır ve ayrıca insanda klinik değerlendirme aşamasındadır. C-7 pozisyonunda bulunan temel yan zincir, iyi suda çözünürlük ve plazma proteinlerine orta derecede bağlanma gibi ideal fiziko-kimyasal özellikler sağlar. Aynı zamanda klinikte diğer kemoterapötik ilaçlarla kombinasyon ile çoklu ilaç direncinin (MDR) ortadan kaldırılmasını sağlar (Purnell ve ark., 2009). Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu (SCCHN) için EGFR

ve Src hedefli tedavi edici ajanların birleştirilmesi ile elde edilen veriler klinik öncesi çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir. SCCHN hücre dizilerinin Saracatinib ile tedavisi, hücre büyümesini ve çoğalmasını önemli ölçüde azaltır (Liu ve ark., 2013). Saracatinib, anti-kanser özelliklere sahiptir ve cilt kanserlerinde tümör oluşumunu azalttığı bulunmuştur (Serrels ve ark., 2009). Src inhibitörleri arasında Dasatinib, Saracatinib ve Bosutinib klinik çalışmalarda yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Bu inhibitörler, güvenlik profilleri ve akciğer kanserine karşı anti-kanser güçleri nedeniyle tercih edilmektedirler (Rothschild ve ark., 2010).

İkinci jenerasyon Tip 2 inhibitörlerinin molekül yapısı baş ve kuyruk olarak ikiye ayrılır. Tip 2 inhibitörlerinin ilk jenerasyonundaki temel grup, molekülün reseptörün aktif bölgesine bağlanması için gerekli afiniteyi sağlamaktadır (Zhang ve ark., 2009). İkinci jenerasyon tip 2 inhibitörlerinin temel grupları ise tip 1 inhibitörleri gibi davranarak esansiyel bağlanma afinitesine katkıda bulunurlar. Normal bir tip 1 inhibitörü kinaz menteşe bölgesi ile hidrojen bağları, ATP bağlanma cebinin adenin bölesinin içi ve etrafıyla ise hidrofobik etkileşimler yapar. Kuyruk kısmı, tip 2 inhibitörlerine benzer bir kısma sahiptir ve hidrofobik substitusyonlar içerir. Bir çift hidrojen bağı donör ve akseptör gruplar arasında oluşur. Tip 1 inhibitörlerin aksine, tip 2'deki yeni inhibitörler inaktif kinaz konformasyonunu hedeflerler, bu yüzden daha iyi potense sahiptirler ve daha selektiftirler (Guofeng ve ark., 2008). İkinci jenerasyon tip iki inhibitörleri Tip 1 inhibitörlerinin kafa yapısı ile ilk jenerasyon tip 2 inhibitörlerinin kuyruk yapısının birleşimi ile oluşmuştur. Ayrıca ikinci jenerasyon tip 2 inhibitörleri her iki ATP cebine de yüksek afinite gösterir. Bu inhibitörlerin allosterik bölgeleri ilk jenerasyon tip 2 inhibitörlere karşı rezistans gelişmesini sağlayan mutasyonlarla mücadele etmek için bir çözüm geliştirilmesine yardımcı olabilir. Protein kinazların kinaz bölgeleri amino asit dizilim ve yapısal benzerliğine sahiptir. ATP bağlama cebindeki dizilim ve yapısal konum oldukça büyüktür. Bu nedenle, yüksek seçicilikte tip 1 kinaz

inhibitörlerinin tasarlanması daha zordur. Aksine, tip 2 inhibitörleri, inaktif durumlarında daha çeşitli konformasyonel özellik gösteren kinazları kullanırlar. Ancak, inaktif konformasyon her kinaz için ulaşılabilir değildir (Zhang ve ark., 2009). Tip 2 inhibitörleri ayrıca farklı kinazların aktivasyon sağlayan düğüm konformasyonları arasında oluşan enerji farklılıkları için seçicilik yapabilirler. Bu nedenle, bu yörenin tip 2 inhibitörleri ile işgal edilmesi, tip 1 inhibitörlere göre seçicilik oluşmasında avantaj sağlar. Tip 2 inhibitörleri hala rasyonel tasarım yöntemleriyle araştırılmaktadır ve daha seçici olduklarına dair kesin bir bulgu yoktur. Genel olarak, bu iki inhibitör tipinin kinazlara özgü öncelikli bağlama modu spesifiktir ve en üst düzeyde seçiciliğe sahiptir (Cao ve ark., 2008).

Tip 3 İnhibitörleri (nonkompetitif ATP inhibitörleri) ATP cebinden uzakta bulunan allosterik bölgeye bağlanırlar. Bu inhibitörler, belirli bir kinaza özgü bağlama bölgeleri ve düzenleyici mekanizmalar kullanır, böylece maksimum seçicilik gösterirler. Bununla birlikte, bu bölgelerin yapısı hakkında az bilgi sahibi olunması sebebiyle selektif inhibitörler tasarlamak zordur. İmidazo[1,2-b]pridazin türevleri arasında AP24534 (Ponatinib, Şekil 3) T315I nokta mutasyonunu bloke eden bir Src / Abl çift kinaz inhibitörüdür. Bileşik yakın zamanda düşük nanomolar seviyelerde etkili bulunmuştur ve hem doğal hem de T315I mutasyonlu Bcr-Abl kinazlı CML tedavisi için faz 2 klinik çalışmalarına ulaşmıştır (Price ve ark., 2013). Fakat, arteriyel tromboz, hepatotoksisite, kardiyovasküler riskler, pankreatit, kanama, sıvı tutma, miyelosupresyon, döküntü, karın ağrısı ve embriyo-fetal toksisite gibi ciddi olumsuz etkiler göstermiştir. Yüksek risk içerdiğinden dolayı Ponatinib kullanımına dikkatle karar verilmelidir. Abl kinaz alanına inaktif bir konformasyon ile bağlanır ve aktif bölgedeki çok sayıda amino asit ile etkileşim gösterir. Bu şekilde çok fazla sayıda etkileşim olması, ponitinibin potensinin tekli mutasyonlardan dolayı orta düzeyde zayıflamasına neden olur. Ponatinib'in imidazo [1,2-b] pridazin halkasının nitrojeni, aktif yöredeki Met318 ile bir hidrojen bağı yapar ve amid'in karbonil grubu

ise Asp381 ile bir hidrojen bağı oluşturur (Tanneer ve ark., 2013).

Dördüncü sınıf kinaz inhibitörleri (kovalent inhibitörler), kinaz aktif bölgesine genelde nükleofilik sistein amino asidi ile reaksiyona girerek geri dönüşümsüz, kovalent bir bağ oluştururlar (Zhang ve ark., 2009). Neratinib (HKI-272, Şekil 3), irreversibl bir EGFR ve zayıf bir Src kinaz inhibitörüdür. Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri (KHOAK) tedavisi için çalışılmaktadır, faz III klinik çalışmasındadır ve ATP yöresine bağlanmak için sisteini hedef almaktadır (O'Neill ve ark., 2013). Dacomitinib ve Afatinib (Şekil 2), EGFR ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'nin (HER2) inhibitörleridir (Williams ve ark., 2014; Modjtahedi ve ark., 2014). Bu bileşiklerde tıpkı Neratinib gibi KHOAK için denenmektedir ve faz III çalışmaları yapılmaktadır. Src kinaz inhibitörleri ile kombinasyonları ise çeşitli tümör tipilerinin tedavisi için araştırılmaktadır. Bu bileşikler, ATP bağlanma bölgesinin sistein bölgesini hedefleyen bir elektrofil grubunun yapıya eklenmesiyle rasyonel olarak tasarlanmışlardır. 4-Anilinokinazolinlerin EGFR ile kombine yapısı incelenerek, elektrofil grupların bağlanma bölgesine ile optimal bağlantıya karar vermek için EGFR ile seçici etkileşim gösteren 4-anilino-kinazolin ve 4-anilinokinolin-3-karbonitril yapıları tahmini yöntemleri için kullanılmıştır.

Yukarıda belirtildiği gibi, neoplastik hastalıkların tedavisi için TKİ ilaçlar geliştirilmesinde büyük ilerleme kaydedilmiştir. Bu inhibitörlerin yapısal özellikleri, aktivite mekanizması ve klinik uygulamaları özet olarak verilmeye çalışılmıştır (Roskoski, 2015; Crendon ve Brunton, 2012). Bu bileşiklerin geliştirilmesinin altında yatan mekanizmalar etki mekanizması iyi bilinen bileşikler üzerinden açıklanmıştır. Şu anda klinik çalışma altında birçok TKİ bulunmaktadır ve her yıl birçok TKİ tedavide kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmaktadır. Bugüne kadar FDA tarafından onay alan 52 küçük moleküllü protein kinaz inhibitörü bileşiklerin hemen hepsi emsirolimus (int-ravenöz olarak verilir) ve netarsudil (bir göz damlası) haricinde ağızdan verilen ilaç olarak onay almıştır

(Roskoski, 2020). Son yıllarda FDA onayı alan ilaçlar arasında Entrectinib, Erdafitinib, Pexidartinib ve Fedratinib yer almaktadır. Bunlardan indazol türevi olan ve 2019 yılında onaylanan Entrectinib, TRKA / B / C ve ROS1'e bağlanır ve katı tümörlerin tedavisi ve ROS1-postif küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinin tedavisi için kullanılmaktadır. 12 yaşından büyük pediatrik hastalarda bilinen bir dirençli mutasyonu olmayan nöotropik reseptör tirozin kinaz (NTRK1/2/3) gen füzyonuna sahip katı tümörlerin tedavisi için onaylanmıştır (Menichincheri ve ark., 2016; Sartore-Bianchi ve ark., 2020). Onaylanan 52 ilacın 11'i protein-serin/treonin protein kinazlarını inhibe eder, ikisi selektif çift protein kinaz inhibitörü, onbiri hedef reseptör olmayan protein-tirozin kinazlara ve 28'i de blok reseptör protein-tirozin kinazlara etkili bileşiklerdir. Veriler, bu ilaçların 46'sının neoplastik hastalıkların (lösemiler gibi katı olmayan tümörlere karşı sekiz ve 41'ine karşı) tedavisinde kullanıldığını göstermektedir. Malign olmayan hastalıkların tedavisinde sekiz ilaç kullanılır: Fedratinib, miyelofibroz; Ruxolitinib, miyelofibroz ve polisitemi; Fostamatinib, kronik immün trombositopeni; Barisitinib, romatoid artrit; Sirolimus, renal greft ve konakçı hastalık; Nintedanib, idiyopatik pulmoner fibroz; Netarsudil, glokom; ve Tofasitinib, romatoid artrit, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit tedavisinde kullanılırlar. Ayrıca Sirolimus ve İbrutinib, hem malign hem de malign olmayan hastalıkların tedavisinde kullanılır. Entrectinib ve Larotrectinib doku-agnostik anti-kanser küçük moleküllü protein kinaz inhibitörleridir. Bu ilaçlar, organ, doku, anatomik konum veya histoloji tipine bakılmaksızın NTRK1/ 2/3 füzyon proteinleri içeren herhangi bir katı kanserin tedavisi için kullanılmaktadır. Onaylanmış 52 ilacın on yedi tanesi birden fazla hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Örneğin İmatinib, sekiz farklı bozukluğun tedavisi için onaylanmıştır. Onaylanmış farmasötiklerin en yaygın ilaç hedefleri arasında BCR-Abl, B-Raf, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörleri (VEGFR), epidermal büyüme faktörü reseptörleri (EGFR) ve ALK bulunur. Onaylanmış küçük moleküllü protein

kinaz antagonistlerinin 49 adedi protein kinaz alanına bağlanır ve altı tanesi kovalent olarak bağlanır. Buna karşılık, Everolimus, Temsirolimus ve Sirolimus, Rapamisin (mTOR) protein kinazı inhibe eden bir kompleks oluşturmak için FK506 bağlayıcı protein-12'ye (FKBP-12) bağlanan daha büyük molekül (MA \approx 1000) ağırlığına sahip bileşiklerdir. (Solassol ve ark., 2019).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Sonuç olarak kinaz inhibitörleri arasından sadece potent ve seçici küçük bir grup molekül klinik çalışmalara ulaşmıştır. Bu yüzden yeni ilaçların keşfi ve var olanların optimizasyonu için yeni stratejiler geliştirilmelidir. Yüksek hızda tarama (High Througput Synthesis) HTS, analog sentezi, yapı bilgili tasarım ve parça tabanlı molekül oluşturma stratejileri ile çeşitli ATP kompetitif inhibitörler hazırlanmıştır. Analog sentez çalışmaları sonucunda, ATP bağlanma bölgesini tanıyarak etki gösteren kinazolinler, pirimidinler, pürinler, imidazoller, pirazoller, oksindoller ve kinolonlar gibi birçok farklı yapı keşfedilmiştir.

Tip 4 inhibitörlerin tamamı Src kinazın ATP bölgesinin farklı yerlerine bağlanırlar. Sadece Tip 1 kinaz inhibitörlerinin aktif bölgenin menteşe yöresi ile hidrojen bağı yapmaktadır. Tip1 ve Tip 2 inhibitörler ATP kompetitifken Tip 3 ve Tip 4 inhibitörler non-kompetitifdir. Ayrıca Tip 1 ve Tip 2 inhibitörlerin seçiciliği nispeten daha düşüktür. ATP bağlama cep-lerindeki amino asit dizilimi ve yapısal koruma büyük olduğundan, ATP'yi tanımak ve fosfotransferazı katalize etmek kolay değildir. Bu nedenle seçiciliği yüksek bir Tip 1 inhibitörü tasarlamak kolay değildir. Yine de bazı Tip 1 inhibitörlerinin iyi seçiciliğe sahip olduğu bilinmektedir. Tip 2 inhibitörleri ise allosterik bölgenin sağladığı farklılıktan dolayı daha seçicidir. Tip 3 inhibitörleri ise en yüksek seçiciliğe sahiptir. Tüm inhibitör türlerinin yapılarının ATP bağlanma bölgesini tanınması gerekmesine rağmen, yapıları arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin Tip 1 inhibitörler ATP bölgesinin hidrofobik 1 ve 2. bölgelerine bağlanabilmek için ek bir hidrofobik gruba ihtiyaç duyarlar. Tip 2 inhibitörler, allosterik bölgeye bağlanmak

için ekstra bir hidrofobik gruba ihtiyaç duyarlar. Tip 3 inhibitörlerin etki gösterebilmesi için inaktif konformasyona ihtiyaç vardır ve Tip 4 inhibitörler için elektrofilye grup gereklidir. Tip 1, 2, 3 ve tip 4 inhibitörlerinin bağlanma özelliklerinin ve yapısal özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 1'de özet şeklinde verilmiştir.

Bir inhibitör bağlanma modunu tahmin etmek için, kinaz-ligand ko-kristal yapılarından homoloji modelleri geliştirilmiştir ve bağlanma özelliklerini geliştirmek için izosterik yer değiştirme çalışmaları yapılmıştır. Alternatif olarak, bir hibrid bileşiği tasarlamak için, bir parçayı diğerine transfer etmek, yeni tip 2 inhibitörleri oluşturmak için özellikle etkili bir yoldur.

Biyokimyasal ve hücre kinaz analizlerinde yapı-aktivite ilişkilerinin optimizasyonunun yanı sıra, hücre geçirgenliği ve hücre içi birikim de dikkate alınmalıdır. Fragman bazlı inhibitör keşfi seçilen hedef kinazın aktif bölgesinin farklı kısımlarını tanımlamak için kullanılır. Bunu yaparken kullanılan kütüphane bilgisayar yardımıyla oluşturulabilir veya deneysel olabilir, bu işlem esnasında NMR ve kristal analizi yöntemlerinden de yararlanılır.

Şimdiye kadar elde edilen gelişmeler büyük olsa da bundan sonra aşılması gereken daha birçok engel vardır. Mutasyonlar nedeniyle final proteinin yapısı ve fonksiyonlarını tahmin etmedeki zorluklar nedeniyle inhibitörlere dirençli kinazları inhibe etmek için çok-hedefli inhibitörlerin veya uygun kombinasyonların planlanması gerekmektedir (Lahti ve ark., 2012). Klinik öncesi ve klinik çalışmalar sırasında genellikle beklenmedik toksisitetler gözlenir. Bu nedenle, belirli kinaz tiplerinin işlevlerini anlamak için kinaz inhibitörü spesifik moleküllerin, metabolitlerin ve gözlenen toksisitetlerin dokümantasyonunun çok iyi yapılması gerekmektedir. Bunlara ek olarak, yeni ve daha öngörücü tümör oluşturma modelleri ve aktivite tayin yöntemleri araştırılmalıdır. Ayrıca, inhibitörlerin varlığında onkogenik olayların rasyonel tepkisini anlayabilmek için daha gelişmiş simülasyon modellerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Tablo 1. Tirozin kinaz inhibitör tiplerinin bağlanma özelliklerinin ve yapısal gerekliliklerinin karşılaştırılması

	Tip 1 İnhibitörler	Tip 2 inhibitörler	Tip 3 inhibitörler	Tip 4 inhibitörler
<i>Bağlanma Alanı</i>	ATP bölgesi	Atp bölgesi ve allosterik bölge	Allosterik bölge	ATP bağlanma bölgesindeki sistein
<i>Bağlanma bölgesiyle H bağı yapma durumu</i>	Neredeyse tüm inhibitörler için gereklidir	Gerekli değildir ama genelde mevcuttur		Geri dönüşümsüz kovalent bağ yapar
<i>ATP kompetitiflik</i>	ATP kompetitifdir	Dolaylı olarak ATP kompetitifdir	ATP kompetitif değildir	ATP kompetitif değildir
<i>Seçicilik</i>	Genellikle çok seçici değildirler ancak oldukça seçici inhibitörler de bulunmaktadır	Allosterik bölgeye bağlandığından seçicilik konusunda daha avantajlıdır	Yüksek seçiciliğe sahiptir	Genellikle düşük seçiciliğe sahiptirler ancak iyi seçicilik gösteren inhibitörler de rapor edilmiştir
<i>Aktif bölgeye bağlanmak için gerekli yapısal özellikler</i>	Hidrofobik bölge 1 ve 2 ye bağlanmak için ek hidrofobik grup gereklidir, Pürinin bağlanma bölgesine bağlanmak için bir heterosiklik halka gerekir	ATP cebinin yanında ekstra hidrofobik cep oluşturulması gerekir	Allosterik bölgenin inaktif konformasyonuna ihtiyaç vardır	ATP bağlanma bölgesindeki sistein hedefine bağlanmak için elektrofilik grup gereklidir.
<i>İnhibitör tasarımı</i>	İnhibitör tasarlamak göreceli olarak kolaydır ancak seçiciliği yükseltmek zordur	Baş ve kuyruk kısımları vardır. Kuyruk kısmı hidrofobik gruplar içerir. Baş kısmı ATP bağlanma cebinin adenin bölgesiyle ve çevresindeki hidrofobik alanla etkileşime sahiptir.	Yapısal bilginin eksikliğinden dolayı inhibitör tasarlamak zordur.	Bu bileşikler, iyi karakterize edilmiş EGFR seçici 4-anilinokinazolin ve 4- anilinokinolin-3-karbonitril yapı iskeleleri şeklindedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar finansal veya başka bir yolla çıkar çatışmaları olmadığını beyan ederler.

YAZAR KATKI ORANI

Hipotezin geliştirilmesi (Olgen, S.), çalışma metninin hazırlanması (Olgen, S., Şentürk, A.M.), metnin değerlendirilmesi (Olgen, S.), literatür taraması (Olgen, S.)

KAYNAKLAR

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., and Walter, P. (2008). The Molecular Biology of The Cell. In J. Boyle (Eds.), (pp.316-321). New York, NY, Garland Science.

Aleshin, A., Finn, R.S. (2010). Src: A century of science brought the clinic. *Neoplasia*, 12(8), 599-607. doi: 10.153/neo.10328.

Alper, O.E., Bowden, E.T. (2005). Novel insights into c-Src, *Current Pharmaceutical Design*, 11(9), 1119-1130. doi: 10.2174/1381612053507576.

Azam, M., Latek, R.R., Daley, G.Q. (2003). Mechanisms of autoinhibition and STI 571/imatinib resistance revealed by mutagenesis of Bcr- Abl. *Cell*, 112(6), 831-843. doi: 10.1111/j.1747-0285.2009.00911.x.

Baccarani M. (2012). Advances in treatment of chronic myeloid leukemia with tyrosine kinase inhibitors: the evolving role of Bcr-Abl mutations and mutational analysis. *Pharmacogenomics*, 13(11), 1271-1272. doi: 10.2217/pgs.12.103.

- Bantscheff, M., Eberhard, D., Abraham, Y., Bastuck, S., Boesche, M., Hobson, S., Mathieson, T., ...Drewes, G. (2007). Protein kinase inhibitors 33. Quantitative chemical proteomics reveals mechanisms of action of clinical Abl kinase inhibitors. *Nature Biotechnology*, 25(9), 1035-1044. doi: 10.1007/s00216-007-1486-6.
- Biswal, S. (2012). Novel agents in CML therapy: Tyrosine kinase inhibitors and beyond. Downloaded from <http://www.webmedcentral.com>, WMC003540, 1-12.
- Boschelli, D. H., Boschelli, F., Wu, B., Ye, F., Wang, Y., Golas, J. M., Young, T., Lucas, J. (2005). SKI-606 and beyond. *Haematologica Reports*, 1(8), 28-31.
- Brunton, V.G., Ozanne, B.W., Paraskeva, C., Frame, M.C. (1997). A role for epidermal growth factor receptor, c-Src and focal adhesion kinase in an in vitro model for the progression of colon cancer. *Oncogene*, 14, 283-293. doi: 10.1038/sj.onc.1200827.
- Buddle, R.J., Ke, S., Levin, V.A. (1994). Activity of pp60c-src in 60 different cell line derived from human tumors. *Cancer Biochemistry Biophysics*, 14, 171-175.
- Byeon, S.E., Young-Su Yi, Y.S., Oh, J., Yoo, B.C., Hong, S., Cho, J.Y. (2012). The role of Src kinase in macrophage-mediated inflammatory responses. *Mediators of Inflammation*, 512926, 18 pages. doi:10.1155/2012/512926.
- Cao, X., You, Q.D., Li, Z.Y., Wang, X.J., Lu, X.Y., Liu, X.R., Xu, D., Bao Liu, B. (2008). Recent progress of Src family kinase inhibitors as anticancer agents. *Mini-reviews in Medicinal Chemistry*, 8, 1053-1063. doi: 1389-5575/08.
- Chong, Y.P., Ia, K.K., Mulhern, T.D., Cheng, H.C. (2005). Endogenous and synthetic inhibitors of the Src-family protein tyrosine kinases. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1754, 210-222. doi: 10.1016/j.bbapap.2005.07.027.
- Creedon, H., Brunton, V.G. (2012). Src kinase inhibitors: Promising cancer therapeutics? *Critical Reviews in Oncogenesis*, 17(2), 145-159. doi: 10.1615/critrevoncog.v17.i2.20.
- Dehm, S.M., Bonham, K. (2004). SRC gene expression in human cancer: the role of transcriptional activation. *Biochemistry and Cell Biology*, 82, 263-74. doi: 10.1139/o03-077.
- Dietrich, J., Hulme, C., Hurley, L. H. (2010). The design, synthesis, and evaluation of 8 hybrid DFG-out allosteric kinase inhibitors: A structural analysis of the binding interactions of Gleevec®, Nexavar®, and BIRB-796. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18, 5738-5748. doi:10.1016/j.bmc.2010.05.063.
- Doğan L, Güç D. (2012). Güç D. Sinyal iletimi mekanizmaları ve kanser, 1(2), 7-18.
- Egan, C., Pang, A., Durda, D., Cheng, H.C., Wang, J.H., Fujita, D.J. (1999). Activation of Src in human breast tumor cell lines: Elevated levels of phosphotyrosine phosphatase activity that preferentially recognizes the Src carboxy terminal negative regulatory tyrosine 530. *Oncogene*, 18, 1227-1237. doi: 10.1038/sj.onc.1202233.
- Eglen, R., Reisine, T. (2011). Drug discovery and the human kinome: Recent trends. *Pharmacology & Therapeutics*, 130, 144-156. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.01.007.
- Ellis, L.M., Staley, C.A., Liu, W., Fleming, R.Y., Parikh, N.U., Bucana, C.D. (1998). Down-regulation of vascular endothelial growth factor in a human colon carcinoma cell line transfected with an antisense expression vector specific for c-Src. *The Journal of Biological Chemistry*, 273, 1052-1057. doi: 10.1074/jbc.273.2.1052.
- FDA, <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/hematologyoncology-cancer-approvals-safety-notifications>, Erişim tarihi: Nisan 2020.
- Finn, R.S. (2008). Targeting Src in breast cancer. *Annals of Oncology*, 19, 1379-1386. doi:10.1093/annonc/mdn291.
- Frame, M.C. (2004). Newest findings on the oldest oncogene; how activated src does it. *Journal of Cell Science*, 117, 989-998. doi: 10.1242/jcs.01111.

- Frame, M.C. (2002). Src in cancer: deregulation and consequences for cell behavior. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1602, 114-130. doi: 10.1016/S0304-419X(02)00040-9.
- Gnoni, A., Marech, I., Silvestris, N., Vacca, A., Lorusso, V. (2011). Dasatinib: An Anti-tumour agent via Src inhibition. *Current Drug Targets*, 12, 563-578. doi: 10.2174/138945011794751591.
- Gubens, M.A., Burns, M., Perkins, S.M., San Pedro-Salcedo, M., Althouse, S.K., Loehrer, P.J., Wakelee, H.A. (2015). A phase II study of saracatinib (AZD0530), a Src inhibitor, administered orally daily to patients with advanced thymic malignancies. *Lung Cancer*, 89, 57-60. doi:10.1016/j.lungcan.2015.04.008.
- Guofeng, Y., Rakesh, T., Parang, K. (2008). Development of Src tyrosine kinase substrate binding site inhibitors. *Curr. Opin. Inves. Drugs*, 9(6), 605-613. doi: 10.1038/nrd2541.
- Gurkan-Alp, S.A., Bozca, F. (2019). Tirozin kinaz enzim inhibitörü yeni bileşikler ve yapı aktivite ilişkilerinin değerlendirilmesi. *FABAD J. Pharm. Sci.*, 44(1), 65-78.
- Haffner, C.D., Charnley, A.K., Aquino, C.J., Casillas, L., Convery, M.A., Cox, J.A., ...Marquis, R.W. (2019). Discovery of Pyrazolocarboxamides as Potent and Selective Receptor Interacting Protein 2 (RIP2) Kinase Inhibitors, *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 10(11), 1518-1523. doi: 10.1021/acsmchemlett.9b00141.
- Hennequin, L.F., Allen, J., Breed, J., Curwen, J., Fennell, M., Green, T.P., ...Costello, G. (2006). N-(5-Chloro-1,3-benzodioxol-4-yl)-7-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)quinazolin-4-amine, a novel, highly selective, orally available, dual-specific c-Src/Abl kinase inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49, 6465-6488. doi: 10.1021/jm060434q.
- Hind, Lal., Kyle, L., Kolaja, T.F. (2013). Cancer genetics and the cardiotoxicity of the therapeutics. *Journal of the American College of Cardiology*, 61, 267-274. doi: 10.1016/j.jacc.2012.05.066.
- Hong, S., Fang, W., Liang, W., Yan, Y., Zhou, T., Qin, T. (2014). Risk of treatment-related deaths with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis of 41 randomized controlled trials. *Onco Targets and Therapy*, 7, 1851-1867. doi: 10.2147/OTT.S68386.
- Hubbard, S.R., Miller, W.T. (2007). Receptor tyrosine kinases: mechanisms of activation and signaling. *Curr. Current Opinion in Cell Biology*, 19(2), 117-123. doi: 10.1016/j.ceb.2007.02.010.
- Hubbard, S.R., Wei, L., Ellis, L., Hendrickson, W.A. (1994). Crystal structure of the tyrosine kinase domain of the human insulin receptor. *Nature*, 372, 746-754. doi: 10.1038/372746a0.
- https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1 Erişim tarihi: Mayıs 2020
- <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment> Erişim tarihi: Mayıs 2020
- <https://aminoacidstoday.com/tyrosine-kinase/> Erişim tarihi: Mayıs 2020
- Jabbour, E.J., Cortes, J.E., Kantarjian, H.M. (2013). A Therapeutic target for the management of chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 13(12), 1433-1452. doi: 10.1586/14737140.2013.859074.
- Jianfei, Q., Wang, J.F., Romanyuk, O., Siu, C.H. (2006). Involvement of Src family kinases in N-cadherin phosphorylation and β -catenin dissociation during transendothelial migration of melanoma cells. *Molecular Biology of the Cell*, 17(3), 1261-1272. doi: 10.1091/mbc.E05-10-0927.
- Keykavous, P., & Gongqin, S. (2005). Recent advances in the discovery of Src kinase inhibitors. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 15(9), 1183-1207. doi: 10.1517/13543776.15.9.1183.
- Kim, L.C., Song, L., Haura, E.B. (2009). Src kinases as therapeutic targets for cancer. *Nature Reviews. Clinical Oncology*, 6(10), 587-595. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.129.
- Knighton, D.R., Zheng, J.H., Ten Eyck, L.F., Ashford, V.A., Xuong, N.H., Taylor, S.S. (1991). X-ray Crystal structure of the catalytic subunit of cyclic adenosine monophosphate dependent protein kinase. *Science*, 253(5018), 407-414. doi: 10.1126/science.1862342.

- Kopetz, S. (2007). Targeting Src and epidermal growth factor receptor in colorectal cancer: rationale and progress into the clinic. *Gastrointestinal Cancer Research*, 1, S37-41.
- Korfee, S., Gaulera, T., Hepp, R., Pottgen, C., Eberhardt, W. (2004). New targeted treatments in lung cancer-overview of clinical trials. *Lung Cancer*, 45, 199-208.
- Kumar, A., Ahmad, I., Chhikara, B. S., Tiwari, R., Mandal, D., Parang, K. (2011). Synthesis of 3-phenylpyrazolopyrimidine-1,2,3-triazole conjugates and evaluation of their Src kinase inhibitory and anticancer activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry letters*, 21(5), 1342-1346. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.01.047.
- Kumble, S., Omary, M.B., Cartwright, C.A., Triadafilopoulos, G. (1997). Src activation in malignant and premalignant epithelia of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 112, 348-356. doi: 10.1053/gast.1997.v112.pm9024288.
- Kunte, D.P., Wali, R.K., Koetsier, J.L. (2005). Down-regulation of the tumor suppressor gene C-terminal Src kinase: an early event during premalignant colonic epithelial hyperproliferation. *FEBS Letters*, 579, 3497-3502. doi: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.05.030>.
- Lahti, J.L., Tang, G.W., Capriotti, E., Liu, T., Altman, R.B. (2012). Bioinformatics and variability in drug response: a protein structural perspective. *Journal of The Royal Society Interface*, 9, 1409-1437. doi:10.1098/rsif.2011.0843.
- Levin, V.A. (2004). Basis and importance of Src as a target in cancer. *Cancer Treatment and Research*, 119, 89-119. doi: 10.1007/1-4020-7847-1_6.
- Levinson, N.M., Boxer, S.G. (2012). Structural and spectroscopic analysis of the kinase inhibitor bosutinib and an isomer of bosutinib binding to the Abl tyrosine kinase domain. *PlosOne*, 7(4), e29828. doi:10.1371/journal.pone.0029828.
- Liu, K.J., He, J.H., Su, X.D., Sim, H.M., Xie, J.D., Chen, X.G., ...Fu, L.W. (2013). Saracatinib (AZD0530). Is a potent modulator of Abl-mediated multidrug resistance in vitro and in vivo. *International Journal of Cancer*, 132(1), 224-235. doi:10.1002/ijc.27649.
- Liu, Y., Gray, N.D. (2006). Rational design of inhibitors that bind to inactive kinase conformations. *Nature Chemical Biology*, 2(7), 258-364. doi:10.1038/nchembio799.
- Louise, N.J. (2009). Protein kinase inhibitors: contributions from structure to clinical compounds. *Quarterly Reviews of Biophysics*, 42(1), 1-40. doi: 10.1017/S0033583508004745.
- Lu, X.L., Liu, X.Y., Cao, X., Jiao, B.H. (2012). Novel patented Src kinase inhibitor. *Current Medicinal Chemistry*, 19(12), 1821-1829. doi: 10.2174/092986712800099802.
- Lutz, M.P., Esser, I.B.S., Flossmann-Kast, B.M. (1998). Overexpression and activation of the tyrosine kinase Src in human pancreatic carcinoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 243, 503-508. doi: 10.1006/bbrc.1997.8043.
- Manley, P.W., Cowan-Jacob, S.W., Mestan, J. (2005). Advances in the structural biology, design and clinical development of Bcr-Abl kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1754, 3-13. doi:10.1016/j.bbapap.2005.07.040.
- Martin, E.M., Noble, J.A., Louise, N.J. (2004). Protein kinase inhibitors: Insights into drug design from structure. *Science*, 303, 1800-1805. doi: 10.1126/science.1095920.
- McCormick, F. (1999). Signalling networks that cause cancer. *Trends in Cell Biology*, 9(12), 53-56. doi: 10.1016/S0168-9525(99)01892-2.
- Menichincheri, M., Ardini, E., Magnaghi, P., Avanzi, N., Banfi, P., Bossi, R. (2016). Discovery of entrectinib: a new 3-aminoindazole as a potent anaplastic lymphoma kinase (ALK), c-ros oncogene 1 kinase (ROS1), and pan-tropomyosin receptor kinases (pan-TRKs) inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59, 3392-3408. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00064.
- Modjtahedi, H., Cho, B.C., Michel, M.C., Solca, F. (2014). A comprehensive review of the preclinical efficacy profile of the ErbB family blocker afatinib in cancer. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 387, 505-521. doi: 10.1007/s00210-014-0967-3.

- Mughal, T.I. (2006). Dasatinib, a novel Abl-Src kinase inhibitor, in the management of patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias. *Clinical Leukemia*, 1(1), 15-18. doi: 10.3816/CLK.2006.n.003.
- Muthuswamy, S.K., Siegel, P.M., Dankort, D.L., Webster, M.A., Muller, W.J. (1994). Mammary tumors expressing the neu proto-oncogene possess elevated c-src tyrosine kinase activity. *Mol. Cell Biol.*, 14, 735-743. doi: 10.1128/MCB.14.1.735.
- Niu, G., Bowman, T., Huang, M., Shivers, S., Reintgen, D., Daud, A., C., ...Yu, H. (2002). Roles of activated Src and Stat3 signaling in melanoma tumor cell growth. *Oncogene*, 21(46), 7001-7010. doi:10.1038/sj.onc.1205859.
- Norman, R. A., Toader, D., Ferguson, A. D. (2012). Structural approaches to obtain kinase selectivity. *Trends in Pharmacological Sciences*, 33(5), 273-278. doi: https://doi.org/10.1016/j.tips.2012.03.005.
- Ojemuyiwa, M.A., Madan, R.A., Dahut, W.L. (2014). Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of prostate cancer: taking the next step in clinical development. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 19, 459-470. doi: 10.1517/14728214.2014.969239.
- Olgen, S. (2016). Design strategies, structures and molecular interactions of small molecule Src inhibitors. *Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 16(8), 992-1002. doi: 10.2174/1871520616666160223111800.
- O'Neill, F., Madden, S.F., Clynes, M., Crown, J., Doolan, P., Aherne, S.T., O'Connor, R. (2013). A gene expression profile indicative of early stage HER2 targeted therapy response. *Molecular Cancer*, 12, 69-77. doi: 10.1186/1476-4598-11-41.
- Parang, K., Sun, G. (2005). Recent advances in the discovery of Src kinase inhibitors. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 15(9), 1183-1207. doi: 10.1517/13543776.15.9.1183.
- Price, K.E., Saleem, N., Lee, G., Steinberg, M. (2013). Potential of ponatinib to treat chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *Onco Targets and Therapy*, 6, 1111-1118. doi: 10.2147/OTT.S36980.
- Purnell, P.R., Mack, P.C., Tepper, C.G., Evans, C.P., Green, T.P., Gumerlock, ...Gautschi, O. (2009). The Src inhibitor AZD0530 blocks invasion and may act as a radiosensitizer in lung cancer cells. *Journal of Thoracic Oncology*, 4(4), 448-454. doi: 10.1097/JTO.0b013e31819c78fb.
- Roskoski, R. Jr. (2005). Src kinase regulation by phosphorylation and dephosphorylation. *Biochem. Biophysical and Biophysical Research Communications*, 331, 1-14. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.03.012.
- Roskoski, R. (2015). Src protein-tyrosine kinase structure, mechanism, and small molecule inhibitors. *Pharmacological Research*, 94, 9-25. doi:10.1016/j.phrs.2015.01.003.
- Roskoski, R. (2020). Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: a 2020 update. *Pharmacological Research*, 152, 104609. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104609.
- Rothschild, S.I., Gautschi, O., Haura, E.B., Johnson, F.M. (2010). Src inhibitors in lung cancer: Current status and future directions. *Clinical Lung Cancer*, 11(4), 238-242. doi: 10.3816/clc.2010.n.030.
- Rucci, N., Susa, M., Teti, A. (2008). Inhibition of protein kinase c-Src as a therapeutic approach for cancer and bone metastases. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 8, 342-349. doi: 10.2174/187152008783961905.
- Sartore-Bianchi, A., Pizzulito, E.G., Marrapese, G., Tosi, F., Cerea, G., Siene, S. (2020). Entrectinib for the treatment of metastatic NSCLC: safety and efficacy. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 20(5), 333-341. doi: 10.1080/14737140.2020.1747439.
- Saxty G. (2019). Astex Therapeutics Ltd., Cambridge, Pyrazolyl quinoxaline kinase inhibitors, Patent No.: US 10.519,137 B2.
- Schenone, S., Manetti, F., Botta, M. (2007). Synthetic Src-kinase domain inhibitors and their structural requirements. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 7, 660-680. doi: https://doi.org/10.2174/187152007784111269.

- Sen, B., Johnson, F.M. (2011). Regulation of Src family kinases in human cancers. *Journal of Signal Transduction*, 2011, 865819. doi:10.1155/2011/865819.
- Serrels, B., Serrels, A., Mason, S.M., Baldeschi, C., Ashton, G.H., Canel, M., ...Brunton, V.G.(2009). A novel Src kinase inhibitor reduces tumour formation in a skin carcinogenesis model. *Carcinogenesis*, 30(2), 249-257. doi:10.1093/carcin/bgn278.
- Shah, A.N., Gallick, G.E. (2007). Src, chemoresistance and epithelial to mesenchymal transition: are they related? *Anticancer Drugs*, 18, 371-375. doi: 10.1097/CAD.0b013e32801265d7.
- Sicheri, F., Kuriyan, J. (1997). Structures of Src-family tyrosine kinases. *Current Opinion in Structural Biology*, 7, 777-785. doi: 10.1016/S0959-440X(97)80146-7.
- Siegel, R.L., Miller, K.D., Jemal, A. (2020). Cancer statistics 2020, CA: A Cancer Journal for Clinicians, 70, 7-30. doi: 10.3322/caac.21590.
- Solassol, S., Pinguet, F., Quantin, X. (2019). FDA and EMA-approved tyrosine kinase inhibitors in advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer: Safety, tolerability, plasma concentration monitoring, and management. *Biomolecules*, 9, 668; 9110668. doi: 10.3390/biom9110668.
- Soverini, S., Martinelli, G., Rosti, G., Iacobucci, I., Baccarani, M. (2012). Advances in treatment of chronic myeloid leukemia with tyrosine kinase inhibitors: the evolving role of Bcr-Abl mutations and mutational analysis. *Pharmacogenomics*, 13(11), 1271-1284. doi:10.2217/PGS.12.103.
- Summy, J.M., Gallick, G.E. (2003). Src family kinases in tumor progression and metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews*, 22, 337-528. doi: 10.1023/a:1023772912750.
- SuSa, M., Teti, A. (2000). Tyrosine kinase Src inhibitors: Potential therapeutic applications. *Drug News and Perspectives*, 13(3), 169-175. doi: 10.1358/dnp.2000.13.3.566664.
- Suzuki, M., Mimuro, H., Suzuki, T., Park, M., Yamamoto, T., Sasakawa, C. (2005). Interaction of CagA with Crk plays an important role in helicobacter pylori-induced loss of gastric epithelial cell adhesion. *Journal of Experimental Medicine*, 202(9), 1235-1247. doi: 10.1084/jem.20051027.
- Talamonti, M.S., Roh, M.S., Curley, S.A. (1993). Increase in activity and level of pp60csrc in progressive stages of human colorectal cancer. *Journal of Clinical Investigation*, 91, 53-60. doi: 10.1172/JCI116200.
- Tanneeru, K., Guruprasad, L. (2013). Ponatinib is a pan-Bcr-Abl kinase inhibitor: MD simulations and SIE study. *PlosOne*, 8(11), e78556. doi:10.1371/journal.pone.0078556.
- Taylor, S.J., Shalloway, D. (1996). Src and the control of cell division. *Bioessays*, 18, 9-11. doi: 10.1002/bies.950180105.
- Tegtmeyer, N., Backert, S. (2011). Role of Abl and Src family kinases in actin-cytoskeletal rearrangements induced by the helicobacter pylori CagA protein. *European Journal of Cell Biology*, 90(11), 880-890. doi: 10.1016/j.ejcb.2010.11.006.
- Traxler, P., Furet, P. (1999). Strategies toward the design of novel and selective protein tyrosine kinase inhibitors. *Pharmacology & Therapeutics*, 82, 195-206. doi: 10.1016/S0163-7258(98)00044-8.
- Trevino, J.G., Summy, J.M., Gallick, G.E. (2006). Src inhibitors as potential therapeutic agents for human cancers. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 6(6), 681-687. doi: 10.2174/138955706777435724.
- Türkiye Kanser İstatistikleri (2018). <https://www.thsk.gov.tr>. 05.05.2020
- Ungefroren, H., Sebens, S., Groth, S., Gieseler, F., Fandrich, F. (2011). Differential roles of Src in transforming growth factor- α regulation of growth arrest, epithelial-to-mesenchymal transition and cell migration in pancreatic ductal adenocarcinoma cells. *International Journal of Clinical Oncology*, 38(3), 797-805. doi: 10.3892/ijo.2011.897.
- Wadhawan, A., Smith, C., Nicholson, R.I., Barrett-Lee, P., Hiscox, S. (2011). Src-mediated regulation of homotypic cell adhesion: implications for cancer progression and opportunities for therapeutic intervention. *Cancer Treatment Reviews*, 37(3), 234-241. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.08.003.

- Weisberg, E., Manley, P.W., Breitenstein, W., Bruggen, J., Callahan, L., Cowan-Jacob, S.W., ...Griffin, J.D. (2005). AMN107: Characterization of a novel inhibitor of both wild-type and imatinib-resistant mutant Bcr-Abl in vitro and in murine models of leukemia. *Cancer Cell*, 7, 129-141.
- Wiener, J.R., Nakano, K., Kruzelock, R.P., Bucana, C.D., Bast, R.C.Jr., Gallick, G.E. (1999). Decreased Src tyrosine kinase activity inhibits malignant human ovarian cancer tumor growth in a nudemouse model. *Clinical Cancer Research*, 5, 2164-2170.
- Williams, J.P., Kim, I., Ito, E., Shi, W., Yue, S., Siu, L.L., ...Liu, F.F. (2014). Pre-clinical characterization of dacomitinib (PF-00299804), an irreversible pan-ErbB inhibitor, combined with ionizing radiation for head and neck squamous cell carcinoma, *Plos One*, 9(5), e98557. doi: 10.1371/journal.pone.0098557.
- Xu, H., Yu, Y., Marciniak, D. (2005). Epidermal growth factor receptor (EGFR)-related protein inhibits multiple members of the EGFR family in colon and breast cancer cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, 4, 435-442. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-04-0280.
- Yan, A., Hu, X., Wang, K., Sun, J. (2013). Discriminating of ATP competitive Src kinase inhibitors and decoys using self-organizing map and support vector machine. *Molecular Diversity*, 17(1), 75-83. doi: 10.1007/s11030-012-9411-0.
- Yeatman, T.J. (2004). A renaissance for SRC. *Nature Reviews Cancer*, 4, 470-480. doi: 10.1038/nrc1366.
- Yeoh, T.T., Si, P., Chew, L. (2013). The impact of medication therapy management in older oncology patients. *Support Care Cancer*, 21(5), 1287-1293. doi: 10.1007/s00520-012-1661-y.
- Yi, L., Nathanael, S.G. (2006). Rational design of inhibitors that bind to inactive kinase conformations. *Nature Chemical Biology*, 2(7), 358-364. doi: 10.1038/nchembio799.
- Zhang, J., Yang, P.L., Gray, N.S. (2009). Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nature*, 9, 28-39. doi:10.1038/nrc2559.
- Zhu, X., Kim, J.L., Newcomb, J.R., Rose, P.E., Stover, D.R., Toledo, L.M., Zhao, H., Morgenstern, K.A. (1999). Structural analysis of the lymphocyte-specific kinase Lck in complex with non-selective and Src family selective kinase inhibitors. *Structure*, 7, 651-661. doi: 10.1016/s0969-2126(99)80086-0.

Varfarin ve Bitkisel Ürünlerle Etkileşimi: Vaka raporları, Preklinik ve Klinik Çalışmalar

İçim GÖKKAYA* , Tuğba SUBAŞ** , Gülin RENDA**** , Ufuk ÖZGEN****

Interactions between Warfarin and Herbal Products: Case reports, Preclinical and Clinical Studies

Varfarin ve Bitkisel Ürünlerle Etkileşimi: Vaka raporları, Preklinik ve Klinik Çalışmalar

SUMMARY

Plants have been used in the prevention and treatment of diseases since ancient times. Due to the popularity and unconscious use of herbal products, the risk of health problems is increasing day by day. Simultaneous use of herbal products especially with drugs having narrow therapeutic index can lead to very serious toxic effects. Warfarin, which is used to treat or prevent atrial fibrillation, venous thromboembolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, artificial heart valve and myocardial infarction, acts as an anticoagulant by blocking the epoxide reductase enzyme and inhibiting the conversion of vitamin K and vitamin K epoxide. Warfarin is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract, has high bioavailability and reaches the maximum concentration in blood plasma after 90 minutes orally and is therefore widely used in the clinic. Warfarin has the potential to interact with many drugs, herbal products and foods, and it has been reported that it is the drug that causes the most frequent plant-drug interactions. In this study, case reports of warfarin-herb interaction in the literature were examined and the herb/herbal product used by the patient, drugs used by the patient other than warfarin, and the clinical symptoms related to the interaction were compiled. In addition, in vivo, in vitro, and clinical studies conducted on plants reported to be interacting in case reports were investigated, and the results obtained regarding the herbal products, dose, duration of use, study type, warfarin dose, and interaction mechanism were presented. Herbal products cause an interaction by inducing or inhibiting CYP2C9, CYP3A4, and CYP1A2 enzyme activities as well as P-glycoprotein, which play a role in warfarin metabolism. The responsibility of healthcare professionals and the importance of selling herbal products under the consultancy of healthcare personnel is emerging in preventing possible adverse drug reactions and toxic effects and ensuring rational drug use.

Key Words: Warfarin, drug-herb interactions, drug-food interactions, P-glycoprotein, rational drug use, herbal product.

ÖZ

Bitkiler çok eski dönemlerden beri hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmaktadır. Bitkisel ürünlerin popülaritesi ve bilinçsiz kullanımına bağlı olarak sağlık sorunlarının ortaya çıkma riski de gün geçtikçe artmaktadır. Bitkisel ürünler ve özellikle dar terapötik indekse sahip olan ilaçların eş zamanlı kullanılması çok ciddi toksik etkilerin meydana gelmesine yol açabilir. Atriyal fibrilasyon, venöz tromboemboli, derin ven trombozu, pulmoner emboli, protez kalp kapakçığı ve miyokard enfarktüsünü tedavi etmek veya önlemek için kullanılan varfarin, epoksit redüktaz enzimini bloke edip vitamin K ve vitamin K epoksit dönüşümünü engelleyerek antikoagulan etki gösterir. Varfarin, gastrointestinal sistemden hızla emilir, yüksek biyoyararlanıma sahiptir, oral yoldan 90 dakika sonra kan plazmasında maksimum konsantrasyona ulaşır ve bu nedenle klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Varfarinin birçok ilaç, bitkisel ürün ve gıda ile etkileşim potansiyeli bulunmaktadır ve yapılan çalışmalar sonucunda en sık bitki-ilaç etkileşimine neden olan ilaç olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, literatürde bulunan varfarin-bitki etkileşimine ait vaka raporları ele alınmış ve hasta tarafından kullanılan bitki/bitkisel ürün, hastanın varfarin dışında kullandığı ilaçlar ve etkileşimle ilgili ortaya çıkan klinik belirtiler derlenmiştir. Buna ek olarak, vaka raporlarında etkileşime girdiği bildirilen bitkilerle ilgili yapılmış in vivo, in vitro ve klinik çalışmalar araştırılarak bitkisel ürün, dozu, kullanım süresi, çalışma tipi, varfarin dozu ve etkileşim mekanizmasıyla ilgili elde edilen sonuçlar sunulmuştur. Bitkisel ürünler varfarin metabolizmasında rol oynayan CYP2C9, CYP3A4 ve CYP1A2 enzim aktivitelerini ve P-glikoproteini indükleyerek veya inhibe ederek etkileşime neden olmaktadır. Olası advers ilaç reaksiyonlarının ve toksik etkilerin önlenmesinde ve akılcı ilaç kullanımının sağlanabilmesinde sağlık personelinin sorumluluğu ve bitkisel ürünlerin sağlık personeli danışmanlığında kullanıma sunulmasının önemi ortaya çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: Varfarin, ilaç-bitki etkileşimleri, ilaç-besin etkileşimleri, P-glikoprotein, akılcı ilaç kullanımı, bitkisel ürün.

Received: 28.09.2020

Revised: 27.10.2020

Accepted: 30.10.2020

* ORCID: 0000-0003-0803-2886, Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Trabzon, TÜRKİYE

** ORCID: 0000-0002-0956-6567, Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Trabzon, TÜRKİYE

*** ORCID: 0000-0001-6323-0338, Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Trabzon, TÜRKİYE

**** ORCID: 0000-0001-9839-6717, Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD, Trabzon, TÜRKİYE

Corresponding Author: Gülin RENDA

Phone: 04623778830 – 05323331133; e-mail: gulingurhan@yahoo.com

GİRİŞ

Bitkiler çok eski dönemlerden beri hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmaktadır. Farmasötik ürünlere erişimin zor olması, konvansiyonel ilaçlara olan güvenin azalması, doğadan gelen ürünlerin zararsız olduğu düşüncesi ve medyanın bu ürünleri kullanmaya teşvik edici olması gibi nedenlerden tıbbi bitki kullanımı gittikçe popülerite kazanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü bitki ve bitkisel ürünlerin tıbbi amaçlarla kullanılma oranının gelişmiş ülkelerde %50 civarında, Hindistan ve Çin'de %65 ve Afrika ülkelerinde %80 oranlarında olduğunu bildirmiştir (Renda, 2018). Tıbbi bitkilerin kanser, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve immün sistem yetmezliği gibi kronik hastalıklarda, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik rahatsızlıklarda, gastrointestinal şikayetler, solunum sistemi enfeksiyonlarında, fiziksel ve bilişsel performansı artırmak amacıyla gün geçtikçe kullanımı artmaktadır (Kalkan, 2017). İngiltere'de 157 katılımcı ile gerçekleştirilen bir anket çalışmasında hastaların %80'inin sağlığın korunması, hastalıkların önlenmesi ve tedavi edilmesi amacıyla tıbbi bitki kullandığı; ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 927 hastanın %48,8'inin bitkisel ürün kullandığı ortaya konulmuştur (Soner, 2013; Zahn, 2019).

Bitkilerden elde edilen ürünler genellikle güvenli, doğal, yan etkisi olmayan ürünler olarak tanıtılmaktadır fakat hem bitkilerin toksik etkilerinden, alerjik reaksiyonlardan, kontaminantların, ağır metallerin, taşıdığı sonuca eklenen maddelerin etkisinden hem de bitki ve bitkisel ürünlerin ilaçlarla etkileşimlerinden kaynaklanan istenmeyen etkiler klinikte sık karşılaşılan problemler arasındadır (Dülger, 2012). Bitkisel ürünlerin popüleritesinin ve bilinçsiz kullanımının gün geçtikçe artması söz konusu etkilere bağlı sağlık sorunlarının ortaya çıkma riskinin de artışı anlamına gelmektedir. Bitkisel ürünler ve ilaçların eş zamanlı kullanılması çok ciddi toksik etkilerin meydana gelmesine yol açabilir. Tıbbi bitki-ilaç etkileşimleri genel olarak enzim inhibisyonu veya indüksiyonu şeklinde görülen ve emilim, dağılım, metabolizma veya atılım sırasında gerçekleşebilen farmakokinetik tip etkile-

şimler ve farmakodinamik etkileşimler olarak değerlendirilmektedir (Sözer-Karadağlı, 2019). Özellikle dar terapötik indekse sahip olan ilaçlarda bu sorun daha dikkat çekici sonuçlara sebep olabilmektedir. Literatürde hastalıklardan korunma ya da önlenmesi amacıyla kullanılan *Hypericum perforatum* L., *Ginkgo biloba* L., *Panax ginseng* C. A. Meyer, *Zingiber officinale* Roscoe, *Allium sativum* L., *Echinacea* sp. ve *Valeriana officinalis* L. gibi bitkilerin ilaçlarla etkileşmesi sonucu ortaya çıkan vakalarla ilgili birçok kayıt bulunmaktadır (Kalkan, 2017).

GELİŞME

Varfarinin klinikte kullanımı

Varfarin, atriyal fibrilasyon, venöz tromboemboli, derin ven trombozu, pulmoner emboli, protez kalp kapakçığı ve miyokard enfarktüsünü tedavi etmek veya önlemek için çok uzun yıllardır klinikte kullanımı olan kumarin türevi, oral antikoagülan bir ilaçtır (Orta-Kılıçkesmez ve Ökçün, 2010; Milić, 2014). Varfarin dar terapötik indekse sahip bir ilaçtır. Varfarinin, etkin plazma düzeyinin sağlanması amacıyla hastalarda düzenli olarak takibi protrombin zamanı ve standartlaştırılmış kontrol serum arasındaki orandan elde edilen International Normalized Ratio (INR) ile yapılmaktadır. Hedef INR değerinin, mekanik protez mitral kapak replasmanı bulunması halinde 2,5-3,5 arasında, mekanik protez aort kapak replasmanı bulunması durumunda 2,0-3,0 arasında, atriyal fibrilasyonlu (AF), intrakardiyak trombusu olan veya pulmoner emboli geçirmiş hastalarda ise 2,0-3,0 arasında tutulması önerilmektedir (Alışır, 2013).

Varfarinin Tarihçesi

Varfarin, *Melilotus officinalis* (L.) Pallas'tan izole edilen kumarin türevi bir bileşik dikumarolden (bisdidroksikumarin) türetilmiştir. 1939 yılında *M. officinalis* yiyen sığırlarda ölümcül kanamaların görülmesi üzerine bir grup araştırmacı bitkiden dikumarol izole edip bileşiğin aktif hemorajik ajan olduğunu tanımlamışlardır. Bu keşfin ardından, başta varfarin olmak üzere pek çok antikoagülan ilaç kumarin halkasından hareketle sentezlenmiştir. Varfarin başlangıçta insan-

lar üzerinde toksik etkileri bulunduğu düşüncesiyle sadece rodentisit olarak kullanılmış, daha sonra bir Amerikan askerinin varfarin kullanarak intihar girişiminden sağ kurtulduğu gözlemlendikten sonra tromboembolik bozuklukların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. İnsanlarda kullanımı için Coumadin* isimindeki ticari preparatı 1954 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Leite, 2016).

Varfarinin etki mekanizması

Varfarin, karaciğer tarafından biyolojik olarak inaktif formlarında sentezlenen pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X üzerindeki glutamat kalıntılarının gama karboksilasyonu için gerekli kofaktör K vitamini, epoksit formuna dönüştüren epoksit redüktaz enzimini bloke edip K vitamini ve 2,3 epoksidinin (vitamin K epoksit) dönüşümünü engelleyerek anti-koagülan etki gösterir. Sonuçta, vitamene bağlı proteinlerin terminal bölgelerinin gama karboksilasyonu bloke edilir ve pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X'un azalmasına yol açar. Ayrıca antikoagülan proteinler olan protein C, S ve Z'yi de inhibe eder (Orta-Kılıçkesmez ve Ökçün, 2010; McEwen, 2015; Leite, 2016).

Varfarinin metabolizması

Varfarin, R- ve S- varfarin olmak üzere iki enantiyomerden oluşan rasemik bir karışımdır. S-varfarinin, R-varfarinden beş kat daha aktif olduğu ve antikoagülan etkiden sorumlu başlıca enantiyomer olduğu gösterilmiştir. Varfarin, gastrointestinal sistemden hızla emilir, yüksek biyoyararlanıma sahiptir ve 90 dakika sonra plazmada maksimum konsantrasyona ulaşır. Rasemik karışımın yarılanma ömrü 36-42 saattir. Karaciğerde R-varfarin CYP1A2 ile 6- ve 8-hidroksivarfarin, CYP3A4 ile 10-hidroksivarfarine; S-varfarin ise esas olarak CYP2C9 ile 7-hidroksivarfarine metabolize edilir ve metabolitler idrar ve dışkı ile atılır. Varfarinin antikoagülan etkinliği, temel olarak S-varfarinin CYP2C9 yoluyla metabolizması ile ortaya çıkar (Jarvis, 2010; Milić, 2014; Leite, 2016).

Varfarinle etkileşime giren bitkiler

Varfarinin birçok ilaç, bitkisel ürün ve gıda ile etkileşim potansiyeli bulunmaktadır (Milić, 2014). Klinik vakalardaki bitki-ilaç etkileşimleri üzerine yapılan bir literatür araştırması, varfarinin toplam 133 etkileşim vakasının 34'ünü oluşturduğunu ve en sık bitki-ilaç etkileşimine neden olan ilaç olduğunu ortaya koymuştur (Gohil ve Patel, 2007). Antiplatelet veya antikoagülan tedavi alan hastalar üzerinde gerçekleştirilen kesitsel bir çalışmada ise 250 hastanın %42,4'ünün (n=106) bitkisel bir ürün kullandığı, en çok kullanılan bitkisel ürünlerin tedavide kullanılan ilaçlarla etkileştiği düşünülen *P. ginseng*, *A. sativum* ve *G. biloba* olduğu bildirilmiştir (Saw, 2006). Varfarin ile birlikte kullanıldığında *A. sativum* (sarımsak, garlic), *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (çay, tea), *G. biloba* (ginkgo, japon eriği), *P. ginseng* (ginseng, Korean ginseng), *Glycyrrhiza* sp. (meyan kökü, licorice), *H. perforatum* (sarı kantaron, St John's Wort), *Punica granatum* L. (nar, pomegranate), *Salvia miltiorrhiza* Bunge (Danşen), *Vaccinium macrocarpon* (Aiton) Raf (turna yemişi, cranberry), *Zingiber officinale* Roscoe (zencefil, ginger) ve kumarin içeren bitkilerin (örneğin *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels, *Matricaria recutita* L., *Peumus boldus* (Molina) Looser, *M. officinalis* (L.) Pall) en fazla etkileşime neden olduğu belirlenmiştir.

Bu çalışmada literatürde bulunan varfarin-bitki etkileşmesine ait vaka raporları ele alınmış, hasta tarafından kullanılan bitki/bitkisel ürün, hastanın varfarin dışında kullandığı ilaçlar ve etkileşimle ilgili ortaya çıkan klinik belirtiler derlenerek Tablo 1'de sunulmuştur. Çalışmanın devamında varfarinle etkileşim mekanizmasının ortaya konulabilmesi için bitkilerle yapılan *in vivo*, *in vitro* ve klinik çalışmalar taranmıştır. Söz konusu bitkilerle ilgili bulunan tüm çalışmalar, bitkisel ürün, dozu, kullanım süresi, çalışma tipi, varfarin dozu ve elde edilen sonuçlar Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 1. Varfarin-bitki etkileşmesiyle ilgili vaka raporları

Bitkinin Latince ismi (Yaygın isimleri)	Hastanın Öyküsü	Varfarin Dışında Kullanılan Diğer İlaçlar	Etkileşime Dair Bulgular	Kaynak
<i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels (Melekotu, Dong Quai)	K ^a (46), AF ^b , romatizmal kalp hastalığı, felç	Digoksin, furosemit	INR ^c ↑ (6,29), PT ^f uzaması (27 sn)	Page ve Lawrence, 1999
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (Çay, Tea)	E ^d (44), Marfan sendromu, HT ^e , aort pozisyonunda St Jude tipi kapak değişimi	Lisinopril, K vitamini içermeyen multivitamin	INR↓ (1,14)	Taylor ve Wilt, 1999
	K (67), AF, iskemik atak	-	INR↓	Parker, 2009
<i>Citrus paradisi</i> Macfad. (Greyfurt, Grapefruit)	E (64), AF	-	INR↑ (6,29)	Bartle, 1999
<i>Glycine max</i> (L.) Merr. (Soya, Soy Milk)	E (70), HT, AF, MI ^f , koroner arter hastalığı, GÖR ^g , anksiyete	Digoksin, atenolol, lansoprazol, lorazepam	INR ↓ (1,6)	Cambria-Kiely, 2002
<i>Glycyrrhiza glabra</i> L. (Meyan, Licorice)	K (80), AF	-	INR↑ (5,5), hematokrit↓ (14), baş dönmesi, senkop	Liu, 2010
<i>Hypericum perforatum</i> L. (Sarı kantaron, St. John's Wort)	K (79), E (65), E (76), K (61), K (84), K (56), E (85)	-	INR ↓	Yue, 2000
	E (85), HT, MI, AF	-	INR↑ (6,2) hematemez, melena	Uygur-Bayramiçli, 2011
<i>Lycium barbarum</i> L. (Kurt üzümü, Gojiberry)	K (61), HT, AF, triküspit yetmezliği, hiperkolesterolemi,	Benazepril, atenolol, digoksin, fluvastatin	INR ↑ (4,1)	Lam, 2001
	K (80), HT, AF, DM ^g , akut beyin hasarı	Nifedipin, glibenklamit, metformin, lorazepam, irbesartan	INR ↑ (4,97; 3,86 olmak üzere farklı zaman aralıklarında iki kere artış)	Leung, 2008
	K (71), HT, DM, astım, artrit, sol diz artroplastisi	Ezetimib, lisinopril, famotidin, meklizin, alprazolam, difenhidramin	Ekimoz, burun kanaması, hematokazi, INR ↑, PT↑ (>120 sn)	Rivera, 2012
	E (65), protez kalp kapak replasmanı	-	Makroskopik hematüri, idrarda kırmızı kan hücreleri sayısı↑, INR ↑ (3,84)	Zhang, 2015
<i>Matricaria chamomilla</i> L. (Tıbbi papatya, German Camomile)	K (70), AF, mekanik mitral kapak yerleşimi	Amiodaron, digoksin, levotiroksin, alendronat, metoprolol, kalsiyum, vitamin D	Perineal bölgesinde, karnının altında ve sol kalçasında bilateral ödem, ekimoz, INR↑ (7,9), pelvis, sol obturator internus kası ve bilateral rectus kaslarında retroperitoneal hematom	Segal ve Pilote, 2006
<i>Melilotus officinalis</i> (L.) Pall. (Sarı taşyoncası, Yellow sweet clover)	K (25), bel ve baş ağrısı için aspirin alınmasına bağlı gastrit	Propoksifen napsilat, asetaminofen, karizoprodol, multivitaminler, A, B, C vitaminleri, bromelain	Menometroraji, epistaksis, melena, PT↑ (53,4 sn), aPTT ^h ↑ (68,2 sn)	Hogan, 1983

<i>Mentha piperita</i> L. (Nane, Peppermint)	E (57), HT, AF, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, BPH	Lansoprazol, loratadin, spironolakton, simvastatin, terazosin, atenolol, flutikazon burun spreyi, lisinopril, sürekli salımlı nifedipin, nefazodon, aspirin, <i>Gen-teal</i> [®] oftalmik jel, nitrogliserin	INR↓ (1,45)	Kassebaum, 2005
	K (21), mitral ve aort kapak değişimi	-	INR ↓ (1,83), dispne, hemoptizi	Moeinipour, 2017
<i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer (Kore/ Asya ginsengi, Ginseng)	E (47), HT, aort pozisyonunda St Jude tipi mekanik kalp kapakçığı değişimi, anjina, osteoartrit	Diltiazem HCl, nitrogliserin, salisilat	INR ↓ (1,5)	Janetzky ve Morreale, 1997
	E (58), aort kapak değişimi, aort kapak endokarditi, tip II DM	-	INR↓ (1,4)	Rosado, 2003
	E (75), aort kapak replasmanı	-	INR↑ (7,15)	Turfan, 2012
	(71), AF, koroner arter hastalığı	-	INR ↑ (9,3)	Turfan, 2012
<i>Peumus boldus</i> (Molina) Looser (Boldo) ve <i>Trigonella foenum graecum</i> L. (Çemen, (Fenugreek)	K (67), HT, AF	Metoprolol	INR ↑ (3,4 ve 3,1)	Lambert ve Cormier, 2001
<i>Punica granatum</i> L. (Nar, Pomagranate)	K (64), HT, hiperlipidemi, tekrarlayan derin ven trombozu, pulmoner emboli	Triamteren- hidroklorotiyazit, benazepril-amlodipin, metoprolol süksinat, simvastatin, kalsiyum karbonat, balık yağları, folik asit, multivitamin	INR ↑	Komperda, 2009
	E (54), AF	-	INR ↑ (12,9), aPTT↑ (44,5 sn), PT↑ (120,2 sn)	Çelik, 2014
	K (37), mitral kapak replasmanı	-	INR ↑ (14), kas içi hematom	Jarvis, 2010
<i>Salvia multiorrhiza</i> Bunge (Çin adaçayı, Danşen)	E (62), romatizmal mitral yetersizliği, mitral kapak replasmanı	Digoksin, kaptopril, furosemit	INR↑ (>8,4), aPTT↑ (>120 s), Hb↓ (7,6 g/dl)	Izzat, 1998
	E (66), AF, mide kanseri, romatizmal mitral darlığı, serebral emboli	Digoksin, propranolol	Melena, INR↑ (>5,5), aPTT↑ (43,7 sn), Hb↓ (7.6 g/dl)	Tam, 1995
	K (48), AF, mitral stenoz, romatizmal kalp hastalığı, perkütan transvenöz mitral valvüloplasti	Furosemit, digoksin	Düşük serum demir düzeyi ie birlikte mikrositik anemi, hipokromik, kanama, INR↑ (>5,62), PT↑ (>60 s), aPTT↑ (>120 s)	Yu, 1997
<i>Serenoa repens</i> (W.Bartram) Small (Cüce palmye, Saw palmetto)	E (53), serebral kanama	-	Kanama süresi ↑ (21 dk)	Cheema, 2001

<i>Vaccinium macrocarpon</i> (Aiton) Raf (Turna yemişi, Cranberry)	E (70)	Digoksin, fenitoin	INR↑ (> 50), gastrointestinal ve perikardiyal kanama sonucu ölüm	Suvarna, 2003
	E (71), inme profilaksisi, kronik bronşit, çekumda arteriovenöz malformasyon, sigmoid kolonda divertikül, kronik bronşit	Gatifloksasin	Hb 8,8 g/dl ↓, INR↑ (>18), PT↑ (> 120 sn), hemoptizi, hematokezi	Rindone ve Murphy, 2005
	E (78), AF, mitral kapak yetersizliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, alerjik rinit, travma sonrası stres bozukluğu, depresyon	İzosorbit mononitrat, digoksin, flunisolit loratadin	INR↑ (6,45)	Paeng, 2007
	E, intraserebral felç, göğüs enfeksiyonu	Fenitoin, digoksin, sefaleksim kürü	Melena, INR ↑ (> 15), perikart kesesi ve bağırsaklarda ölümcül kanama	Griffiths, 2008
	E (75), HT, AF, hiperlipidemi, B12 vitamini eksikliği, beyin kanaması, GÖR	Kalsiyum karbonat, kolekalsiferol, siyanokobalamin, digoksin, metoprolol tartarat, simvastatin, furosemit	INR ↑ (4,8)	Mergenhagen, 2008
	K (46), mitral kapak replasmanı, evre 1 sarkoidoz, uterin fibroidler, anemi, kardiyomiyopati, depresyon	Asetaminofen	INR ↑ (4,6 ve 6,5)	Hamann, 2011
	E (64), AF, tip II DM, konjestif kalp yetmezliği, kronik ağrı	Kaptopril, furosemit, gabapentin, pravastatin, metoprolol, sertraline, hidrokodon/asetaminofen	INR ↑ (5,5)	Roberts ve Flanagan, 2011
	K (85), pulmoner HT, AF, kronik kalp yetmezliği, hafif mitral ve triküspit kapak hastalığı	Lisinopril, hidroklorotiyazit, metoprolol süksinat digoksin, Naja Tripudia 1M ve <i>Cactus Grandiflorus</i> [®] 1M granül ismindeki homeopatik ilaçlar	INR ↑ (5,1 ve 7,1)	Haber, 2012
<i>Vaccinium myrtillus</i> L. (Yaban mersini, Bilberry)	E (77), HT, AF, inme	Metoprolol, simvastatin, ramipril, B12 vitamini, tamsulosin	INR ↑ (15) rektum kanaması, baş dönmesi	Aktaş, 2011
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe (Zencefil, Ginger)	K (70), derin ven trombozu, obstrüktif uyku apnesi, osteopeni, huzursuz bacak sendromu, serebral vasküler hastalık	Klonazepam, metoprolol süksinat, paroksetin, fenitoin, rosuvastatin	INR ↑ (8,0)	Rubin, 2019
	K (76), HT, AF, osteoartrit, gastropati	Hidroklorotiyazit, asetaminofen	INR ↑ (10), hematüri, dış eti kanaması	Lesho, 2004

^aK: Kadın, ^bAF: Atriyal fibrilasyon, ^cINR: Uluslararası Düzeltme Oranı, ^dPT: Protrombin zamanı, ^eE: Erkek, ^fHT: Hipertansiyon, ^gMI: Miyokard infarktüsü, ^hGÖR: gastroözofagal reflü, ⁱDM: Diabetes mellitus, ^jaPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, ^kBPH: İyi huylu prostat hiperplazisi ^lHb: Hemoglobün, ↑: artış ↓: azalış ↔: değişmemiş

Tablo 2. Varfarin-bitki etkileşmesiyle ilgili *in vivo*, *in vitro* ve klinik çalışmalar

Bitkisel Ürün veya Bitkiden İzole Edilen Bileşikler	Çalışma tipi/ tasarımı	Bitkisel Ürün Dozu/Kullanım Süresi	Varfarin Dozu	Elde Edilen Bulgular	Kaynak
1,47 g/L S-allilsistein içeren <i>A. sativum</i> L. ekstresi	Pl ^a , Ç ^b , R ^c , K ^c	2x5ml, 12 hafta	İ	Kanamada artış gözlemlenmemiştir.	Macan, 2006
3,71 allisin eşdeğeri 2000 mg <i>A. sativum</i> içeren enterik kaplı tablet	A ^d , R, ÇK ^e	2x1 tb, 2 hafta	25 mg, td ^f	FKE ^g : Varfarinin farmakokinetik parametreleri ↔ FDE: Bazal INR ve AUC ^h _{INR} ↔	Mohammed-Abdul, 2008
<i>A. sinensis</i> sulu kök ekstresi	<i>in vivo</i>	2x2 g/kg ekstre, 3 gün	2 mg/kg sc, td 0,6 mg/kg sc, 3 gün	FDE: (Potansiyalizm) PT ↔ PT ↑ (2 gün sonra)	Lo, 1995
<i>C. paradisi</i> (meyve suyu)	A, K	3x8 oz (240 ml), 1 hafta	İ	PT ↔, INR ↔	Sullivan, 1998
<i>Curcuma longa</i> L. (zerdeçal) (Bitkiden izole edilen kurkumin)	<i>in vivo</i>	25 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg süspansiyon, 7 gün	0,2 mg/kg, intragastrik	FKE: PT ve t _{1/2} ⁱ ↔ 100 mg/kg'da AUC ve C _{max} ^k ↑ P-gp ^l inhibisyonu	Liu, 2013
<i>Ginkgo biloba</i> içeren tablet	R, A, KS ^m , K	3x2 tb, 1 hafta	25 mg rasemik varfarin, td	FKE: R- ve S- varfarinin farmakokinetik parametreleri ↔ S-7 hidroksivarfarin üriner atılımı ve protein bağlanması ↔ FDE: INR ve trombosit agregasyonu üzerinde etkisi yoktur.	Jiang, 2005
<i>G. biloba</i> içeren tablet	R, Ç, Pl, KS, K	1x100 mg, 4 hafta	Titre edilmiş varfarin	INR ↔	Engelsen, 2002
<i>G. biloba</i> ekstresi ve bileşenleri	<i>in vivo</i>	10, 100 ve 1000 mg/kg, 1,4, 14, 140 mg/kg ginkgolit B, 4,2 mg bilobalit, 5 gün	1,5 mg/kg rasemik varfarin	PT, aPTT, FIB ⁿ , TTO ^o ↔ 100 mg/kg ekstre ve 4,2 mg/kg bilobalit varfarinin antikoagülan etkisini ve kanama hacmini ↓	Taki, 2012
Ginkgolit A, B, C ve bilobalit	<i>in vivo</i>	1x10 mg/kg, 5 gün,	0,75 mg R- ve S- varfarin	Bilobalitte en yüksek olmak üzere CYP enzim induksiyonu	
<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. (meyan) sulu ve etanolik ekstresi	<i>in vivo</i>	1x900 mg/kg, 6 gün	2 mg/kg iv, td	FKE: Varfarin metabolizması ↑ PXR ^p aktivasyonu dolayısıyla CYP2C9 induksiyonu t _{1/2} ^q ve AUC ↓	Mu, 2006
Her bir tableti 1 g <i>Hypericum perforatum</i> çiçekli başı, 0,825 mg hiperisin ve 12,5 mg hiperforin eşdeğer standart kuru ekstre içeren tablet	R, A, ÇK	3x1 tb, 2 hafta	25 mg, td	FKE: AUC ve t _{1/2} ^r ↓ Varfarinin CL ^s ↑	Jiang, 2004
<i>L. barbarum</i>	<i>in vitro</i>	5 g meyve (infüzyon)	2, 6, 10, 18 µM S- varfarin	CYP2C9 zayıf inhibisyonu	Lam, 2001
0,5 g ham droğa eşdeğer <i>P. ginseng</i> dekoksasyonu	<i>in vitro</i>	2x2 g/kg, 5 gün	2 mg/kg, td 0,2mg/kg, 6 gün	Varfarinin FK (C _{max} ^t , t _{max} ^t , Vd ^s , t _{1/2} ^t , CL, AUC) ve FD (PT ₀ ^u , PT _{max} ^v , t _{max} ^v , AUC) parametrelerinde anlamlı değişiklik olmamıştır.	Zhu, 1999

Ginsenoit Rg1, Re, Rb1 ve Rd olmak üzere en az dört aktif bileşen içeren <i>P. ginseng</i> ekstresi	<i>in vivo</i>	30, 100, 300 mg/kg	0,4 mg/kg	FKE, FDE: INR↓, Doz ve süreye bağlı olarak metabolit (7OH-varfarin) miktarı↑, pıhtılaşma faktörü II, VII, protein Z ↑, CYP2C9 ve 3A4 ↑	Dong, 2017	
			1 mg/kg, td	Varfarin AUC↓		
Her bir kapsülü 8,93 mg ginsenoit Rg1 ve 0,5 g köke eşdeğer <i>P. ginseng</i> ekstresi içeren preparat	R, A, ÇK	3x2 kapsül, 1 hafta	25 mg, td	Varfarinin FK ve FD özelliklerini etkilememiştir.	Jiang, 2004	
<i>P. ginseng</i> su ekstresi	R, A, K	3x0,5 g, 2 hafta	İlk 7 gün 2 mg, ikinci 7 gün 5 mg	Varfarinin FK ve FD özellikleri ginseng ile ilişkili olarak değişmemiştir.	Lee, 2008	
<i>P. ginseng</i> su ekstresi	P, R, Ç, ÇK	1 g, 6 hafta	Belirtilmemiş	INR↓ (Anlamli bulunmamıştır.)	Lee, 2010	
<i>Pelargonium sidoides</i> DC.- standart sulu etanolik kök ekstresi- EPs' 7630	<i>in vivo</i>	500 mg/kg, 2 hafta,	0,2 mg/kg, td, (15. gün)	TPT [†] , PTPT [†] , TT [†] ↔ Etkileşim yoktur	Koch ve Biber, 2007	
%40 elajik asit içeren standardize <i>P. granatum</i> kabuk ekstresi	<i>in vivo</i>	100 mg/kg,	0,5 mg/kg	FKE: Varfarinin farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir değişiklik yoktur. FDE: PT ve INR ↑	Alnaqeeb, 2019	
<i>P. granatum</i> kabuk ekstresinin işaretleyici bileşeni elajik asit	<i>in vivo</i>	40 mg/kg	0,5 mg/kg	FKE: Varfarinin C _{max} ↑ FDE: PT ve INR ↑		
%40 elajik asit içeren standardize <i>P. granatum</i> kabuk ekstresi	<i>in vitro</i>	120 µg/ml	3 µg/ml	CYP2C9, CYP2C8, CYP3A4 üzerinde etkisi yoktur.		
<i>P. granatum</i> kabuk ekstresinin işaretleyici bileşeni elajik asit	<i>in vitro</i>	48 µg/ml	3 µg/ml	CYP2C9, CYP2C8, CYP3A4 aktivitesinin inhibisyonu		
%5 kersetin içeren standardize <i>Psidium guava</i> L. yaprak ekstresi	<i>in vivo</i>	250 mg/kg	0,5 mg/kg	FKE: Cmax ve AUC ↑ CL ↓ FDE: PT ve INR ↑		
<i>P. guava</i> yaprak ekstresinin işaretleyici bileşeni kersetin	<i>in vivo</i>	12,75 mg/kg	0,5 mg/kg	FKE: Varfarinin Cmax ↑ Diğer parametreler üzerine anlamlı bir etkisi yoktur. FDE: PT ve INR ↑		
%5 kersetin içeren standardize <i>P. guava</i> yaprak ekstresi	<i>in vitro</i>	294 µg/ml	3 µg/ml	CYP2C8 aktivitesini ↓, CYP2C9 ve CYP3A4 aktivitesinin inhibisyonu		
<i>P. guava</i> yaprak ekstresinin işaretleyici bileşeni kersetin	<i>in vitro</i>	15 µg/ml	3 µg/ml	CYP2C9, CYP2C8, CYP3A4 aktivitesinin inhibisyonu		
<i>Rhodiola rosea</i> L. (altın kök) standart ekstresi (SHR-5: %2,5 rodyumioit (salidrozit), %3,9 rosavin ve %0,8 tirozol)	<i>in vivo</i>	50 mg/kg, 3 gün	2 mg/kg günde 2 kez, 3 gün	İlk 8 saat içinde Cmax ↑ Diğer FK ve koagülasyon parametrelerinde anlamlı değişiklik yoktur.		Panossian, 2008
<i>S. miltiorrhiza</i> su ekstresi	<i>in vivo</i>	2x 5g/kg i.p, 3 gün	td, oral, 2 mg/kg	FKE: Ka ^ü , Vd, t _{1/2} ↓ C _{max} , t _{max} , AUC _{0→48} , plazma varfarin konsantrasyonu ↑ AUC _{0→∞} , CL ↔ FDE: PT, PTmax ve AUC _{0→4} ↑		Lo, 1992

<i>S. miltiorrhiza</i> su ekstresi	<i>in vivo</i> / kararlı durum çalışması	2x 2g/kg <i>i.p.</i> , 3 gün	oral, 0,2 mg/kg	FKE: R- ve S- varfarinin plazma konsantrasyonu↑ FDE: PT↑	Chan, 1995
<i>S. miltiorrhiza</i> su ekstresi	<i>in vivo</i> / td çalışması	2x 5g/kg <i>i.p.</i> , 3 gün	td, oral, 2 mg/kg	FKE: R- ve S- varfarinin plazma konsantrasyonu, Ka, toplam AUC değeri, $t_{1/2}$ ↑ Vd, CL ↓	
<i>S. miltiorrhiza</i> etil asetat ekstresi	<i>in vitro</i>	0,5-2 mg/ml	35 µM	Doza bağlı olarak 4'-hidroksi, 6-hidroksi ve 7-hidroksi oluşumu ↓ (varfarin hidroksilasyonunun inhibisyonu)	Wu ve Yeung, 2010
Tanşinonlar	<i>in vitro</i>	5-80 µg/ml	35 µM		
<i>S. miltiorrhiza</i> su fraksiyonu	<i>in vitro</i>	0,5-2 mg/ml	35 µM	Varfarin hidroksilasyonu üzerinde etkisi yoktur.	
<i>S. miltiorrhiza</i> etil asetat fraksiyonu	<i>in vivo</i>	50 ve 200 mg/kg, tek doz	td, oral, 2 mg/kg	Varfarinin C_{max} ↓, t_{max} ↑	
<i>S. miltiorrhiza</i> etil asetat fraksiyonu	<i>in vivo</i>	1x 50 ve 200 mg/kg, 3 gün	td, oral, 2 mg/kg	Varfarinin C_{max} ↓, t_{max} ↑ 4'-hidroksi ve 7-hidroksivarfarinin AUC değeri ↓	
<i>S. miltiorrhiza</i> su ekstresi	<i>in vivo</i>	5 g/kg, 3 gün	ı	CYP450 ve sitokrom <i>b5</i> içeriği, NADPH-P450 redüktaz, MROD*, varfarin 7-hidroksilasyon aktivitesi üzerine anlamlı bir etkisi yoktur.	Kuo, 2006
<i>S. miltiorrhiza</i> etil asetat ekstresi	<i>in vivo</i>	0,5, 1 ve 3 g/kg/gün, 5 gün	ı	CYP450 ve sitokrom <i>b5</i> içeriği ↑ NADPH-P450 redüktaz ↔ MROD aktivitesi ↑ Varfarin 7-hidroksilasyon aktivitesi ↑	
<i>S. miltiorrhiza</i> içeren farmasötik ürün	<i>in vivo</i>	3 ve 5 g/kg/gün, 5 gün	ı	CYP450 ve sitokrom <i>b5</i> içeriği, NADPH-P450 redüktaz, varfarin 7-hidroksilasyon aktivitesi üzerine anlamlı bir etkisi yoktur. MROD aktivitesi ↑	
Tanşinon IIA	<i>in vivo</i>	3 g/kg etil asetat ve 5 g/kg farmasötik ürüne eşdeğer sırasıyla 40 ve 0,15 mg/kg, 5 gün	ı	Mikrozomal protein ve toplam P450 içeriğinde anlamlı bir değişiklik yoktur. 0,15 mg/kg dozda MROD aktivitesi↔ 40 mg/kg dozda MROD aktivitesi↑	
<i>S. miltiorrhiza</i> içeren ticari ürün	<i>in vivo</i>	2x50 ve 2x250 mg/kg, 7 gün	1x1,0 mg/kg, 7 gün	Varfarinin FK ve FD parametrelerinde anlamlı bir farklılık yoktur.	Chu, 2011
<i>S. miltiorrhiza</i> içeren ticari ürün	K	3x10 damla, 4 hafta	Titre edilmiş varfarin dozu	Varfarinin FK, PT, aPTT, TT, FIB ve INR değerlerinde anlamlı bir farklılık yoktur.	Lv, 2017
<i>S. miltiorrhiza</i> ve <i>Pueraria lobata</i> (Willd.) Ohwi sulu ekstresi içeren ürün	<i>in vivo</i>	2x0,15 g/kg, 5 gün	1x0,2 mg/kg, 5 gün	FKE: R ve S varfarinin C_{max} ↓, $AUC_{0-∞}$ ↑, t_{max} ↔ Danşensu'nun C_{max} ve $AUC_{0-∞}$ değeri ↑; t_{max} ve $t_{1/2}$ ↔ FDE: Varfarinin PT ↓ Danşensu'nun PT ↔	Zhou, 2012
<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn. (Meryemana diken) ve silibinin	<i>in vitro</i>	3,7; 11,1; 33,3; 100 ve 300 µM	0,3; 1, 3, 10 µM	CYP2C9 ve 3A4'ü inhibe ederek (minör) varfarinin kan konsantrasyonunu artırabilir.	Beckmann-Knopp, 2000
<i>V. macrocarpon</i> meyve suyu	R, Ç, ÇK, İki fazlı	1x250 ml, 7 gün	Titre edilmiş varfarin	INR değerinde anlamlı bir farklılık yoktur.	Li, 2006

<i>V. macrocarpon</i> meyve suyu	R, ÇK	3x200 ml, 10 gün	10 mg rasemik varfarin	FKE: R varfarinin C_{max} , t_{max} , $AUC_{0\rightarrow\infty}$ ve $t_{1/2}$ ↔ S- varfarinin AUC ve $t_{1/2}$ değerleri↓, C_{max} ve t_{max} ↔ FDE: Varfarinin (AUE) ₀₋₁₆₈ , E_{max} 'ı değişmemiştir. INR değerinde anlamlı bir farklılık yoktur.	Lilja, 2007
57 g <i>V. macrocarpon</i> meyvesine eşdeğer 500 mg turna yemişi meyve suyu içeren kapsül	R, A, ÇK	3x2 kapsül, 2 hafta	td, 25 mg	FKE: Rasemik varfarinin farmakokinetik parametreleri↔ S- ve R- varfarinin farmakokinetik özelliklerini ve proteinlere bağlanmasını ↔ FDE: Bazal INR↔ AUC_{INR} ↑, faktör II, VII, X'in pıhtılaşma aktivitesi↓	Mohammed-Abdul, 2008
<i>V. macrocarpon</i> meyve suyu içeren beş farklı ürün (A, B, C, D, E)	<i>in vitro</i>	%0,05, %0,2 ve %0,5 h/h	4 µM	Yalnızca bir tanesi (E) doza bağlı olarak S- varfarin- 7- hidroksilasyonu↓ (CYP2C9 inhibisyonu)	Ngo, 2010
Meyve sularından türetilen hekzan, kloroform, bütanol, suda çözünür fraksiyon	<i>in vitro</i>	10 ve 50 µg/ml	4 µM	En güçlü kloroform fraksiyonu olmak üzere meyvesuyu E'nin tüm fraksiyonları ve diğer meyvesularının kloroform fraksiyonu CYP2C9 inhibisyonu yapmıştır.	Ngo, 2010
<i>V. macrocarpon</i> meyve suyu	P, R, A, ÇK	3x240 ml	10 mg	R- ve S- varfarinin sistemik etkisini yavaşlatmıştır. C_{max} ↓, t_{max} ↑, CL/F ^y , $AUC_{0\rightarrow\infty}$, $t_{1/2}$ ↔	
<i>V. macrocarpon</i> meyve suyu	P, A, K	2 x 240 ml, 1 hafta	Titre edilmiş varfarin dozu	PT↔	Mellen, 2010
<i>Z. officinale</i> rizomlarından hazırlanan standardize etanolik ekstre EV.EXT™	<i>in vivo</i>	100 mg/kg	1. gün 0,5 mg/kg, 24. gün 0,25 mg/kg	Varfarinle birlikte alındığında koagülasyonda değişiklik görülmemiştir.	Weidner ve Sigwar t, 2000
0,4 g <i>Z. officinale</i> rizom tozuna eşdeğer ekstre içeren kapsüller	R, A, ÇK	3x1 kapsül, 2 hafta	25 mg, td	Zencefil varfarinin FK ve FD özelliklerini etkilememiştir.	Jiang, 2005
<i>Z. officinale</i>	P, UK ^z	İ	İ	Kanama için istatistiksel olarak önemli bağımsız risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır.	Shalansky, 2007

^aPl: Plasebo, ^bÇ: Çift körlü, ^cR: Randomize kontrollü tasarım, ^eK: Klinik çalışma, ^dA: Açık etiketli, ^eÇK: Çapraz klinik çalışma, ^ftd: tek doz, ^gFKE: Farmakokinetik etkileşim, ^hFDE: Farmakodinamik etkileşim, ⁱAUC: Eğri altında kalan alan, ^j $t_{1/2}$: yarılanma ömrü, ^k C_{max} : Maksimum ilaç konsantrasyonu, ^lP-gp: P glikoprotein, ^mKS: Kesitsel tasarım, ⁿFIB: Fibrinojen, ^oTTO: Trombotest, ^pPXR: Pregnan X reseptör, ^rCL: Klerens, ^sVd: Sanal dağılım hacmi, ^tTPT: Tromboplastin zamanı, ^uPTPT: partiyel tromboplastin zamanı, ^vTT: trombin zamanı, ^wKa: absorpsiyon sabiti, ^xMROD: Metoksirezorufin O-demetilaz, ^yCL/F: toplam vücut klerensi, ^zUK: Uzunlamasına klinik çalışma, ↔: Değişmemiş İ: Belirtilmemiş

Allium sativum L.

Gıda olarak kullanılan ve besin değeri yüksek olan sarımsağın başlıca bileşenleri alliin, allisin, ajoen, diallil sülfid ve türevleri, allil metil sülfid, S-propil-sistein-sülfoksit allisin ve S-metil sistein-sülfoksit gibi kükürtlü bileşiklerdir (Batiha, 2020). Sarımsak tüketiminin varfarin kullanan hastalarda INR artışına yol açtığı ve kanamayı artırabileceği vaka raporlarında belirtilmiştir. Bir hastada 8 hafta boyunca sarımsak içeren bir preparatın günlük kullanımı sonucu hematüri geliştiği ve INR değerinin 2 katından fazla arttığı gözlemlenmiş, ürün kullanımı kesildiğinde ise mevcut durumun düzeldiği bildirilmiştir. Benzer şekilde başka bir hastada INR değerinin sarımsak içeren preparatın günde altı tablet kullanılmasıyla iki katından fazla arttığı bildirilmiştir (Williamson, 2009). Literatürde sarımsak kullanımı ile ilişkilendirilmiş kanama bozukluklarını içeren başka vaka raporları da bulunmaktadır. 87 yaşında erkek hastada günlük yaklaşık 2 grama eşdeğer ortalama dört diş sarımsak tüketimini takiben spinal epidural hematoma; operasyon öncesi yüksek miktarda sarımsak tüketen mamoplasti geçiren 32 yaşındaki hastada postoperatif hematoma ve uzun yıllar sarımsak içeren tabletleri tüketen transüretal prostat rezeksiyonu uygulanan 72 yaşındaki hastada rezeksiyon bölgesinde hemostaz geliştiği ve postoperatif kanama görüldüğü bildirilmiştir (Rosa, 1990; Burnham, 1995; German, 1995). Varfarin-sarımsak etkileşimini değerlendiren klinik çalışmalardan elde edilen bulgular vaka raporlarını desteklememektedir (Tablo 2). Bununla birlikte, sarımsağın antiplatelet etki gösterdiği klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Serebrovasküler risk faktörleri ve artan platelet agregasyonu olan 60 gönüllü denek üzerinde yapılan çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada ise 4 hafta boyunca günlük 800 mg toz içeren sarımsak tabletleri uygulandığında dolaşımdaki platelet agregatlarının oranının ve spontan platelet agregasyonunun anlamlı derecede azalttığı tespit edilmiştir (Kiesewetter, 1993). Yapılan çalışmalarda sarımsak ekstralarının ve izole edilen bileşiklerinin CYP2C9, CYP2C19 ve CYP3A4'ü kompetitif bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (Ho, 2010). Ayrıca

ekstrelerin P-glikoprotein (P-gp) ile etkileşim gösterdiği saptanmıştır (Foster, 2001).

Camellia sinensis L.

Çay, 5000 yıllık bir geçmişe sahip, dünya çapında sudan sonra en çok tüketilen içecek olup, Dünya Çay Komitesi'nin raporuna göre yıllık kişi başına 3,5 kg ve toplam 260.000 ton seviyesi ile Türkiye çay tüketiminde dünyada ilk sırada yer almaktadır (Oliveira, 2016). Çayın üretim şekillerine göre yeşil, siyah, beyaz çay ve oolong çayı gibi farklı tipleri bulunmaktadır ve fitokimyasal bileşimi üretim yöntemine bağlı olarak değişmektedir. Fermente edilmeyen yeşil çayda metilksantinler (kafein, teofilin, teobromin), kateşinler [(-)-epikateşin, (-)-epikateşin-3-O-gallat, (-)-epigallokateşin ve (-)-epigallokateşin-3-O-gallat], fenolik asitler (klorojenik asit, gallik asit), aminoasitler (teanin), vitaminler, proantosiyanidinler gibi bileşikler bulunmaktadır (Bakar ve Ekşi, 2017). Fermentasyon işlemi ile kateşinler, teaflavinler ve tearubiginlere dönüşmekte ve çayın rengi koyulaşmaktadır (Naveed, 2018). Çayın biyolojik aktivitesinden sorumlu temel bileşeni polifenollerdir. Çay ve kimyasal bileşenleri, özellikle polifenoller anti kanser, antioksidan, antikardiovasküler ve antimikrobiyal aktiviteler gibi potansiyel etkileri dolayısıyla son yıllarda ilgi çekmektedir (Oliveira, 2016). Çay ve varfarinin etkileşimini gösteren vaka örnekleri bulunmaktadır. Her gün siyah çay içen ve varfarin kullanan hastanın 1,7-2,7 arasında değişen INR değerinin çay içmeyi bıraktıktan sonra 5'e yükseldiği bildirilmiştir. Bunun üzerine varfarin dozu düşürülen hastanın INR değerinin normal aralığa geldiği bildirilmiştir (Parker, 2009). Siyah çayın kurutulmuş yaprağı 262 µg/100 g, demlenmiş çayın ise 0,05 µg/100 g kadar K vitamini içerdiği saptanmıştır. Aynı değerler yeşil çay için sırasıyla 1428 µg/100 g ve 0,03 µg/100 g'dır (Booth, 1993). Yeşil çay ve siyah çay K vitamini içerdiği için varfarinin antikoagülan etkisini azaltmaktadır (Izzo, 2012). Yeşil çay kateşinlerinin antiplatelet etkinliğinin incelendiği bir çalışmada bu etkinin tromboksan A₂ sentaz inhibisyonuyla tromboksan A₂ oluşumunun inhibe edilmesinden kaynaklanabileceği sonucuna varılmıştır (Son, 2004).

***Ginkgo biloba* L.**

Yaprakların başlıca bileşenleri trilaktonik diterpenler (ginkgolit A, B, C, J), seskiterpen yapısındaki bilabolitler, flavonoidler ve proantosiyanınlardır. Bitki, serebrovasküler bozukluklarda baş dönmesi ve kulak çınlaması gibi semptomların iyileştirilmesi, kognitif bozuklukların giderilmesi ve Alzheimer tipi demansın tedavisinde kullanılmaktadır. Bitkinin ülkemizde ve dünyada çok sayıda preparatı bulunmaktadır (Eisvand, 2020). Ülkemizde beşeri ilaç kapsamında Tebokan®, Bilokan®, Tanakan®, Gingobil®, Megingo® ve Ginkorem® gibi ürünleri ve Sağlık Bakanlığı tarafından onaylı Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürün (GBTÜ) kapsamında Serebil® 40 mg tablet, Serebil Special® 80 mg tablet, Serebil® oral damla, Gingus İntens® 120 mg tablet isimlerinde preparatları bulunmaktadır (RxMediaPharma®2020). Bu ürünler bitkinin yapraklarından hazırlanan ve %22-27 flavonol glikozitleri, %5-7 terpen laktonları (ginkgolitler) içerecek şekilde standardize edilmiş EGb 761 (*Extractum Ginkgo bilobae* 761) olarak adlandırılan ekstreyi içermektedir (Demirezer, 2014). Literatürde 78 yaşında demansı olan bir kadın hastada varfarin ve *Ginkgo*'nun eşzamanlı kullanımı sonucunda intraserebral hemoraji geliştiği bildirilmiştir (Matthews,1998). *Ginkgo*'nun kanama bozukluklarına yol açtığını gösteren başka vaka raporları da bulunmaktadır. Tıbbi ilaç kullanım öyküsü bulunmayan 61 yaşında erkek hastada 6 aydan uzun süre günde üç-dört kez *Ginkgo* 40 mg tabletlerinin kullanılması sonucunda subaraknoid hemoraji; ara sıra asetaminofen kullanım öyküsü bulunan 3 aydır devam eden baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, diplopi şikayetleriyle hastaneye başvuran 33 yaşındaki kadında ise *Ginkgo*'nun 2 yıl boyunca 2x60 mg/gün dozda kullanımı sonucu lateral subdural hematoma; koroner bypass ve 3 yıl boyunca aspirin kullanım öyküsü olan 70 yaşındaki erkek hastada bir hafta boyunca tablet başına 40 mg konsantr (50:1) ekstre içeren *Ginkgo* tabletlerinin günde iki kez kullanımı sonucu spontan hifema geliştiği bildirilmiştir. Spontan hifema gelişen vakada aspirinle eş zamanlı *Ginkgo* kullanımının risk oluşturabileceği ortaya konulmuştur (Vale,

1998; Rosenblatt ve Mindell 1997; Rowin ve Lewis, 1996). Klinik çalışmalardaki veriler vaka raporlarını destekler nitelikte değildir (Tablo 2). Yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar, ekstrelerinin ve bileşimindeki ginkgolitlerin platelet aktivasyon faktörünü (PAF) inhibe ederek platelet agregasyonunu inhibe ettiğini ortaya koymuştur (Koch, 2005). Yapılan çalışmalarda *Ginkgo* EGb761 ekstresinin, terpenoit ve flavonoid fraksiyonunun CYP2C9'u güçlü bir şekilde inhibe ettiği bulunmuştur. Ekstrenin CYP1A2, CYP2E1 ve CYP3A4'ü ise zayıf, flavonoid fraksiyonunun güçlü bir şekilde inhibe ettiği saptanmıştır (Gaudineau, 2004).

***Panax ginseng* C. A. Meyer**

P. ginseng (Asya/Kore ginsengi) adaptojen ve afrodisyak etkileri nedeniyle immün sistemin uyarılmasında, diyabette, kanserde, bilişsel fonksiyonların artırılması kullanılmaktadır (Kalkan, 2017; Riaz, 2019). Bir grup saponin olan ginsenositler, panaksozitler, ginsengin başlıca fonksiyonel bileşenleridir ve çoğu biyolojik aktivitenin bu bileşenlerden kaynaklandığı belirtilmektedir (Cui, 1994; Patel ve Rauf, 2017). Varfarin ve ginsengin etkileşimini gösteren bazı vaka raporlarında *P. ginseng*'in INR'nin azalmasına neden olduğu belirtilmiştir (Tablo 1). Ülkemizde yayınlanan vaka raporlarında ise aksine *P. ginseng*, *Tribulus terrestris* ve *Avena sativa* içeren karışımı tüketen aort kapak replasmanı ve atriyal fibrilasyon öyküsü olan hastaların INR değerlerinin yükseldiği bildirilmiştir (Tufan, 2012). Fakat bu hastalarda kontrolsüz ve çoklu bitki kullanımı olduğu için INR değerinin yükselmesinin *P. ginseng* ile ilişkilendirilmesi kesinlik taşımamaktadır. Literatürde *P. ginseng*'in varfarin ile etkileşimini araştıran klinik çalışmalar mevcuttur. Fakat yapılan klinik çalışmaların sonuçları birbiri ile çelişkilidir ve çalışmaların çoğu ginsengin varfarinin farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı sonucuna varmıştır (Tablo 2). Yapılan *in vitro* çalışmalarda ginsengin varfarinin farmakodinamiği ve farmakokinetiğini önemli bir şekilde etkilemediği ve ginsengin K vitamini içermediği, ginsenosit Rg2, Rg3 ve protopanakstriolün pıhtılaşma faktörü X_a'yı inhibe ettiği ve

pıhtılaşmayı önlediği bulunmuştur (Zhu, 1999; Xi-ong, 2017). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada 300 mg/kg Kore ginsengi ekstresinin pıhtılaştırıcı faktör II, VII ve protein Z'nin seviyelerini artırdığı ve CYP3A4 ve CYP2C9'un aktivitelerini artırarak varfarinin kan konsantrasyonunun azalttığı sonucuna ulaşılmıştır (Dong, 2017). Literatürde 72 yaşında bir kadının 200 mg ginseng içeren tablet kullanımının ardından vajinal kanama ve orta derecede östrojenik etki yaşadığı bir vaka kayıtlıdır (Greenspan, 1983).

Glycyrrhiza sp.

Glycyrrhiza uralensis, *G. glabra* ve *G. inflata* türlerinin kurutulmuş lifli kökleri ve ekstreleri eczacılık ve gıda alanında kullanılmaktadır (Başer, 2006; Pastorino, 2018; Li, 2019). Biyolojik aktiviteden triterpenik saponinler (%4-20 glisirizin, glisirizik asit, liquiritik asit, glisirtol), flavonoidler (likuiritin, likuiritigenin, glabrolit, izoflavonoidler) ve kumarinler (likumarin, likofuranokumarin, likopiranokumarin) gibi bileşikler sorumludur. Antimikrobiyal, antioksidan, antiinflamatuvar, hepatoprotektif ve antiviral etkileri olduğu bildirilmiştir (Asl, 2008; Alagawany, 2019). Kökün suyla kaynatılması sonucu elde edilen meyan şerbeti, serinletici ve sağlığa faydalı özelliklerinden dolayı ülkemizde çokça tüketilen bir içecektir (Başer, 2006). Meyan kökü ve varfarin etkileşimi ile ilgili bir vaka örneği ve *in vivo* çalışma bulunmaktadır. Dört gün önce yarım kilo meyan kökü yiyen hastanın belirgin şekilde artan INR'sinin bitkinin tüketimi kesildikten iki hafta sonra normal aralığa döndüğü bildirilmiştir (Liu, 2010). Glisirizinin trombin kaynaklı platelet agregasyonunu inhibe ettiği ve izolikuiritigeninin siklooksijenaz, lipoksijenaz veya peroksidaz aktivitesini inhibe ederek antiplatelet etki gösterdiği belirtilmiştir (Tawata, 1992; Mauricio, 1997).

Hypericum perforatum L.

Ülkemizde "binbirdelikotu, sarı kantaron", İngilizce'de "St. John's wort" gibi isimlerle bilinen *H. perforatum* geleneksel olarak yara ve yanıklarda yağlı maseratı halinde harici olarak, hafif-orta şiddetteki depresyonda infüzyonu şeklinde kullanılan diüretik,

antibakteriyel ve antiviral etkileri olan çok yıllık, otsu bir bitkidir (Henderson, 2002; Mennini ve Gobbi, 2004; Çırak ve Kurt, 2014). Kullanılan kısımlarında özellikle yaprak ve çiçeklerinde flavonoidler, tanenler ve proantosiyanidinler, naftodiantronlar (hiperisin, psödohiperisin) ve açılfloroglusinoller (hiperforin) gibi bileşenler bulunur (Mennini ve Gobbi, 2004; Russo, 2014). *H. perforatum* ve varfarin arasındaki etkileşimi gösteren vaka örnekleri ve klinik çalışmalar bulunmaktadır (Tablo 1 ve 2). İsveç'te 1998-1999 döneminde varfarin alırken stabil INR (2-4) değerlerine sahip olan yedi hastanın *H. perforatum* aldıklarında INR değerlerinin düştüğü (ortalama 1,5), hastalardan ikisinin varfarin dozunda %6,6 ve %15 oranında artışa gereksinim duyduğu, dört hastanın da bitkiyi almadıklarında INR değerinin normale döndüğü bildirilmiştir (Yue, 2000). Ancak ülkemizde meydana gelen bir vakada bir yıl boyunca varfarin kullanan hastanın *H. perforatum* kullanmaya başladıktan bir ay sonra üst gastrointestinal kanama geçirdiği ve INR değerinin yükseldiği kaydedilmiştir (Uygur-Bayramiçli, 2011). Yapılan klinik çalışmalar ise *H. perforatum*'un varfarinin metabolizmasını artırarak antikoagülan etkisinde azalmaya ve buna bağlı olarak INR değerinde düşmeye neden olduğunu göstermektedir. Yapılan klinik çalışmalar, sarı kantaronun P-gp'i ve CYP3A4, CYP2E1 ve CYP2C19'u indüklediğini ve CYP1A2, CYP2D6 veya CYP2C9 üzerinde etkisinin olmadığını göstermiştir (Hennessy, 2002; Borelli ve Izzo, 2009; Russo, 2014). CYP enzimlerinin ve P-gp'inin indüklenmesine, pregnan X reseptörünün aktivasyonu yoluyla hiperforinin neden olduğu belirtilmiştir (Izzo, 2012).

Punica granatum L.

Nar meyvesi ve çeşitli kısımları alkaloit (pelletierin, izopelletierin, metil pelletierin, psödopelletierin), tanen (punikalın, punisik asit, punikalajin, gallik asit, elajik asit), flavonoid, fenolik asit, antosiyanın ve yağ asiti içermektedir. Preklinik ve klinik araştırmalar bitkinin düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonu, kalp hastalığı, diyabet gibi hastalıkların tedavisine yardımcı olduğunu ortaya koymuştur (Shaygannia,

2016). Nar meyvesi ve farklı nar ürünleri (nar ekşisi, sirkesi, suyu gibi) ülkemizde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde tohum yağı içeren GBTÜ kapsamında Pomme Life Omega 5[®] ve Punimin[®] isimli iki ürünü bulunmaktadır (R_xMediaPharma[®] 2020). Nar suyu ve varfarinin eşzamanlı kullanımı sonucunda INR artışıyla sonuçlanan vaka raporlarının olduğu bildirilmiştir (Tablo 1). Ülkemizde de bildirilen bir vaka raporu mevcuttur. Narın varfarinin antikoagulan etkisini artırdığı prelinik çalışmalarla desteklenmiştir (Tablo 2). Nar suyu ve varfarin arasındaki potansiyel etkileşim mekanizmasının CYP450 enzimleri üzerinde olduğu düşünülmektedir. Nar suyunun insan CYP2C9'unun güçlü bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca nar suyu ve bileşenlerinin CYP3A2, CYP2B1 ve CYP1A1\2 inhibisyonu ve CYP2C11 mRNA upregülasyonuna yol açtığı saptanmıştır (Nagata, 2006; Ibrahim, 2016). Ayrıca, bazı çalışmalarda nar suyunun intestinal CYP3A enzimini inhibe ettiği böylece varfarin absorpsiyonunu artırabileceği gösterilmiştir (Çelik, 2014).

***Salvia miltiorrhiza* Bunge**

Çine özgü olan bitkinin drog olarak kullanılan kısımları kurutulmuş kök ve rizomlarıdır. Bitkinin kökleri "danşen" adı ile geleneksel Çin tıbbında kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır. *S. miltiorrhiza*'nın ana bileşenleri, salvianolik asit, danşensu gibi hidrofilik bileşikler ve diterpenoit yapıda tanşinon I, tanşinon II, kriptomtanşinon gibi lipofilik bileşikler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Bitkinin kök ekstresinin ve izole edilen bileşiklerin kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (Wang, 2010; Maione, 2014). Bitkinin varfarinle eşzamanlı kullanımıyla ilişkilendirilen koagülasyon testlerinde belirgin artışlarla sonuçlanan vaka raporları bulunmaktadır (Tablo 1). Yapılan prelinik çalışmalarda bitkinin, varfarinin biyoyararlanımını artırarak ve eliminasyonunu değiştirerek farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerini etkilediği ortaya değiştirilmelidir (Lo, 1992; Chan, 1995). Ancak bitkinin bu etkilerini destekleyen yeterli klinik veri bulunmamaktadır. Aksine bir kli-

nik çalışmada, hastalara 4 hafta boyunca günde 3 kez oral 10 damla danşen içeren bir preparat uygulanmış, sonuçta kan pıhtılaşması, PT, aPTT, TT, FIB ve INR değerlerinde anlamlı farklılıklar olmadığı bildirilmiştir (Lv, 2017). Danşen-varfarin etkileşim mekanizması bilinmemektedir. Yapılan *in vivo* bir çalışmada 25, 50 ve 100 mg/kg dozlarda 14 gün boyunca uygulanan ekstrenin sıçanlarda doza bağlı plazma tromboksan B₂ konsantrasyonunu azalttığı, 6-keto-prostaglandin F_{1α} konsantrasyonunu artırdığı belirlenmiş; sonuçta prostasiklin/tromboksan dengesinin düzenlenmesine etki ederek antitrombotik etki gösterdiği saptanmıştır (Tian, 2017). Başka bir çalışmada tanşinon II'nin ADP'nin indüklediği trombosit agregasyonunu tübülil asetilasyonunu modüle ederek ve Erk-2 fosforilasyonunu inhibe ederek seçici bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (Maione, 2014). Danşenin etil asetat ekstresindeki tanşinon I, tanşinon IIA ve kriptomtanşinonun sıçan karaciğer mikrozom çalışmalarında CYP1A1, CYP2C6 ve CYP2C11 aktivitelerinin aracılık ettiği sırasıyla 4', 6- ve 7-hidroksi varfarin oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (Wu ve Yeung, 2010). Danşen ve tanşinon IIA'nın albümine kompetitif bir şekilde bağlanarak varfarinin proteine bağlanmasını inhibe ettiği belirlenmiş, bunun sonucunda varfarinin kan konsantrasyonunu artırabileceği ortaya konulmuştur (Ge, 2014).

***Vaccinium macrocarpon* (Aiton) Raf**

Özellikle idrar yolu enfeksiyonlarının sıklığının azaltılmasında ve tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve "turna yemişi" olarak bilinen bitki flavan-3-ol, A tip prosiyanidin, antosiyanin ve benzoik asit açısından zengin bir polifenol kaynağıdır (Blumberg, 2013). Turna yemişi ve varfarin etkileşimini ortaya koyan çeşitli vaka raporları bulunmaktadır ve bu raporlarda INR değerlerinde belirgin artışlarla birlikte, bazılarında ölümle sonuçlanan iç kanamalar olduğu bildirilmiştir (Tablo 1). Bunlardan birinde varfarin kullanırken turna yemişi meyve suyu (TYS) alan hastanın 50'den yüksek INR değeri ile gastrointestinal ve perikardiyal kanama sonucu öldüğü rapor edilmiştir (Suvarna, 2003). 1971-2007 yılları arasında varfarin-

bitki etkisini ile ilişkilendirilen 72 vaka raporunun değerlendirildiği bir çalışmada, turna yemişinin olguların 25'inden (%34,7) sorumlu olduğu ve varfarinle en sık etkileşime giren bitki olduğu belirlenmiştir (Ge, 2014). Etkileşimi gösteren vaka raporları bulunmasına rağmen yapılan klinik çalışmalarda elde edilen bulgular çelişkilidir (Tablo 2). Varfarin-turna yemişi etkileşimini ortaya koyan çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır. Bunlardan biri TYS'nin salisilik asit içeriği ile ilişkilidir. Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada sağlıklı kadınlara 2 hafta boyunca günde 3 kez 250 ml TYS ve plasebo uygulanmış, idrarda salisilik asit ve salisilürik asit seviyeleri değerlendirilmiştir. TYS tüketimiyle hem idrarda ($p<0,001$) hem de plazmada ($p<0,05$) salisilik asit seviyelerinde belirgin artışlar olduğu tespit edilmiştir (Mergenhausen, 2008). Salisilik asit antiplatelet etkisinden dolayı varfarin kullanan hastalarda kanama riskini artırabilir, ancak trombosit fonksiyonlarındaki değişiklikleri etkilemediğinden INR değerini artırmamaktadır. Artan INR değerinin salisilik asitin, yüksek oranda proteinlere bağlanarak varfarini albüminin bağlanma bölgesinden uzaklaştırmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Salisilik asit genellikle plazma proteinlerine %50-80 oranında bağlanır, ancak düşük ya da terapötik serum konsantrasyonlarında yüksek bağlanma (%90) sergileyebilir. Bu nedenle TYS'nin salisilik asit içeriği düşük serum salisilik asit seviyelerine ve yüksek oranda protein bağlanmasına yol açmaktadır (Aston, 2006). Etkileşime dair ikinci olası mekanizma ise flavonoit içeriğiyle ilişkilidir ve meyve sularındaki flavonoitlerin CYP450 enzimlerini inhibe ettiği gösterilmiştir. Varfarin ağırlıklı olarak CYP2C9 tarafından metabolize edildiğinden turna yemişi ile etkileşimi olasıdır (Griffiths, 2008). *In vitro* bir çalışmada TYS'nin insan karaciğer mikrozomlarında doza bağlı olarak S-varfarin hidroksilasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur ($p<0,05$). TYS'nin CYP2C9'u inhibe ettiği ve inhibisyonun sorumlu bileşenlerin lipofilik fraksiyonda bulunduğu gösterilmiştir (Ngo, 2010). İlaç Güvenliği Komitesi (CSM) 2004 yılında yayınladığı verilerde, varfarin TYS etkileşimini gösteren 12 şüpheli vaka raporunu almasını ta-

kiben etkileşime dair yeterli kanıt bulunduğu karar vermiş ve varfarin kullanan hastalarda TYS ve turna yemişi ürünlerinin kullanımından kaçınılması gerektiğini vurgulamıştır. Benzer şekilde Bristol-Myers Squibb tarafından geliştirilen ilaç rehberi de Coumadin® kullanan hastaların TYS ve turna yemişi ürünlerini tüketmemesi konusunda uyarılmaktadır (Griffiths, 2008, Mergenhausen, 2008, Ge, 2014).

Kumarin İçeren Bitkiler

A. sinensis, *Arnica montana* L., *Borago officinalis* L., *M. recutita*, *G. glabra*, *M. officinalis*, *Mikania glomerata* Spreng., *P. boldus* ve *Trifolium pratense* L. gibi bitkiler, varfarin ve K vitaminine yapısal olarak benzeyen skopoletin, bergapten ve umbelliferon gibi kumarin türevi bileşikler taşıdıkları için önemlidir. Varfarine benzer şekilde bu bileşiklerin pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonunu önleyerek, K vitamini epoksit redüktazın aktif bölgesinde K vitaminini antagonize ederek etki gösterdiği ve sonuçta antikoagulan özellik gösterdiği düşünülmektedir (Leite, 2016). Literatürde bulunan *M. recutita*, *P. boldus*, *A. sinensis*, *G. glabra* ve *M. officinalis* ile varfarinin eşzamanlı kullanımını sonucu koagülasyon testlerinde anlamlı artışlarla sonuçlanan vaka raporları bu bilgiyi destekler niteliktedir (Tablo 1).

Zingiber officinale Roscoe

Zencefil, geleneksel olarak soğuk algınlığı, sindirim hastalıkları, ateş, bulantı ve kusma tedavisi dahil olmak üzere çeşitli durumlarda kullanılmışken günümüzdeki en yaygın kullanımı, hamilelik ve hareket rahatsızlığı ile ilişkili bulantı ve kusma tedavisidir (Inserra ve Brooks, 2017). Özellikle gingerol ve şogaol sınıfı bileşiklerin aktiviteden sorumlu olduğu bildirilmiştir (Dasgupta, 2019). Zencefil ve varfarin etkileşimini gösteren vaka raporlarında zencefilin hastalarda INR'nin yükselmesine neden olduğu belirtilmiştir. Uzun süredir varfarin kullanan 70 yaşında kadın hastanın 48 mg zencefil takviyesi almasından sonra INR değerinde yükselme saptanmıştır, takviyeyi bıraktığında INR'si normale dönmüştür (Rubin, 2019). Lesho, hastadaki artmış INR'nin (Lesho, 2004), intestinal

veya hepatik P450 enzim sistemini içeren zencefil ve varfarin arasındaki etkileşimin sonucu olduğunu varsaymışlardır. Preklinik ve klinik çalışmaların çoğunda etkileşim saptanmamıştır. Gingerollerin araşidonik asit yolağında trombosit salınması ve agregasyonuna karşı aspirinden az olmak üzere inhibisyon gösterdiği bulunmuştur (Koo, 2001). Yapılan bir *in vitro* çalışmada, zencefilin sulu ekstresinin tromboksan oluşumunu ve trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Srivastava, 1986). Zencefilin platelet agregasyonuna etkisini değerlendiren bir sistematik derlemede dahil edilen sekiz klinik çalışmanın dördünün zencefilin platelet agregasyonunu azalttığını, dört çalışmanın etkisinin olmadığını belirttiği bildirilmiştir (Marx, 2015).

SONUÇ

Bitkisel ürünler bileşiminde çok sayıda etkili bileşiği barındırmakta ve özellikle terapötik indeksi dar olan varfarin gibi ilaçlarla etkileşim potansiyeli taşımaktadır. Varfarin ile etkileşime giren bitkilerin araştırıldığı bu çalışmamızda, varfarin-bitkisel ürün etkileşimini değerlendiren vaka raporları, *in vitro*, preklinik ve klinik çalışmalar incelenmiş, sonuçta en sık etkileşime giren bitkilerin *P. ginseng*, *H. perforatum*, *V. macrocarpon*, *A. sativum*, *G. biloba*, *Z. officinale*, *C. sinensis*, *Glycyrrhiza* sp. ve *P. granatum* olduğu tespit edilmiştir.

Bitkisel ürün-ilaç etkileşimleri farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşim olmak üzere ikiye ayrılır. Bitkisel ürünler varfarin metabolizmasında rol oynayan CPY2C9, CYP3A4 ve CYP1A2 enzim aktivitelerini ve P-gp'i indükleyerek veya inhibe ederek varfarinin dağılım, metabolizma ve emilimini değiştirir ve farmakokinetik etkileşim gösterir. Yapılan çalışmalarda *V. macrocarpon*, *A. sativum*, *P. granatum*, *G. biloba*'nın varfarin metabolizmasından sorumlu enzimleri inhibe ettiği, *H. perforatum*'un ise P-gp ve CYP3A4'ü indüklediği gösterilmiştir. Farmakodinamik etkileşim ise bitkilerin platelet agregasyonunu etkileyerek, PAF inhibisyonuna yol açarak ve araşidonik asit kaskadı ile etkileşerek varfarinin antikoagülan etkisini değiştirmesiyle ortaya çıkmaktadır. Örneğin *Z. officinale*'nin araşidonik asit yolağından trombosit salınması ve agregasyonunu inhi-

be ettiği gösterilmiştir. *G. biloba*'nın ise güçlü bir PAF inhibitörü olduğu saptanmıştır. Ayrıca varfarine yapısal benzerliği nedeniyle kumarin türevi bileşikler taşıyan bitkilerin varfarinle eş zamanlı kullanılması durumunda kanama riskini artırabileceği düşünülmektedir. Sonuçta varfarin ile birlikte düzenli bitkisel ürün kullanan hastalarda INR takibinin sık yapılması önerilmektedir.

Bitki kullanımının gün geçtikçe yaygınlaşması, insanların bitkisel ürünlere eczaneler dışında market, aktar ve internet üzerinden ulaşabilme kolaylığının olması ve tüm bitkisel ürünleri tıbbi ürün olarak algılayıp sağlık personeline danışmadan kullanmaları nedeniyle vakalar ortaya çıkmaktadır. Bu vakalarda kullanılan ürünün içeriği ile dozunun tespit edilmesi mümkün olmamakta, bu durum da vaka yönetimini etkilemektedir. Bitkilerin bileşimindeki sekonder metabolitlerin coğrafi koşullara, yetiştirme koşullarına, hasat zamanına ve işleme yöntemine göre türü ve miktarı değişmektedir, bu nedenle ürün kalitesi de oldukça önemlidir. Tıbbi olmayan amaçlarla üretilmiş olan bitkisel ürünlerin içerisinde bulunan bitkinin yanlış teşhisi ya da etiket beyanında yapılan hatalar kullanım açısından risk faktörü oluşturmaktadır. Tıbbi olmayan kullanımdan kaynaklanan vakaların önüne geçilebilmesi için ürün kalitesine önem verilmesi ve tüm bitkisel ürünlerin tıbbi ürün kalitesinde üretilerek satışa sunulması, eczacı ile doktor danışmanlığında kullanılması ve bu konuda farkındalığın artırılması gerekmektedir. Olası advers ilaç reaksiyonlarının ve toksik etkilerin önlenmesi için sağlık personellerinin hastaların bitkisel ürün kullanımını sorgulaması ve gereken bilgilendirmelerin yapılması son derece önemlidir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar finansal veya başka bir yolla çıkar çatışmaları olmadığını beyan ederler.

YAZAR KATKI ORANI

Hipotezin geliştirilmesi (Gökkaya, İ., Subaş, T., Renda, G., Özgen, U.), çalışma metninin hazırlanması (Gökkaya, İ., Subaş, T., Renda, G., Özgen, U.), metnin değerlendirilmesi (Renda, G., Özgen, U.), literatür taraması (Gökkaya, İ., Subaş, T., Renda, G., Özgen, U.)

KAYNAKÇA

- Aktaş, C., Şenkal, V., Sarıkaya, S., Kartı, S. (2011). Bilberry potentiates warfarin effect? *Turkish Journal of Geriatrics*, 14(1), 79-81.
- Alagawany, M., Elnesr, S. S., Farag, M. R., Abd El-Hack, M. E., Khafaga, A. F., Taha, A. E.,...Dahama, K. (2019). Use of licorice (*Glycyrrhiza glabra*) herb as a feed additive in poultry: current knowledge and prospects. *Animals (Basel)*, 9(8), 536. doi: 10.3390/ani9080536
- Alışır, M. F., Keçebaş, M., Beşli, F., Çalışkan, S., Güngören, F., Yıldırım, A.,...Aydınlar, A. (2013). The rates of effective INR levels and the relationship with etiology in patients with warfarin treatment. *Turkiye Klinikleri Journal of Medicinal Sciences*, 33(3), 868-73. doi: 10.5336/medsci.2012-32101
- Alnaqeb, M., Mansor, K. A., Mallah, E. M., Ghanim, B. Y., Idkaidek, N., Qinna, N. A. (2019). Critical pharmacokinetic and pharmacodynamic drug-herb interactions in rats between warfarin and pomegranate peel or guava leaves extracts. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1), 29. doi: 10.1186/s12906-019-2436-5
- Asl, M. N., Hosseinzadeh, H. (2008). Review of pharmacological effects of *Glycyrrhiza* sp. and its bioactive compounds. *Phytotherapy Research*, 22(6), 709-724. doi: 10.1002/ptr.2362
- Aston, J. L., Lodolce, A. E., Shapiro, N. L. (2006). Interaction between warfarin and cranberry juice. *Pharmacotherapy*, 26, 1314-19. doi: 10.1592/phco.26.9.1314
- Bakar, F., Ekşi, G. (2017). *FFD Monografıları Bitkiler ve Etkileri*. Akademisyen Kitabevi, Ankara, 3 th ed. 209-217.
- Bartle, W. R. (1999). Grapefruit juice might still be factor in warfarin response. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 56(7), 676. doi: 10.1093/ajhp/56.7.676
- Başer, K. H. (2006). Meyan (*Glycyrrhiza glabra* L.). *BağBahçe*, 20-21.
- Batiha, G. E. S., Beshbishy, A.M., Wasef, L.G., Elewa, Y. H. A., Sagan, A. A. A., Hack, M. E. A.,... Devkota H. P. (2020). Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L.): A review. *Nutrients*, 12(3), 872. doi: 10.3390/nu12030872
- Beckmann-Knopp, S., Rietbrock, S., Weyhenmeyer, R., Bocker, R. H., Beckurts, K. T., Lang, W.,... Fuhr, U. (2000). Inhibitory effects of silibinin on cytochrome P-450 enzymes in human liver microsomes. *Pharmacology & Toxicology*, 86(6), 250-6. doi: 10.1111/j.0901-9928.2000.860602.x
- Blumberg, J. B., Camesano, T. A., Cassidy, A., Ethen-ton, P. K., Howell, A., Manach, C.,...Vita, J. A. (2013). Cranberries and their bioactive constituents in human health. *Advances in Nutrition*, 4(6), 618-32. doi: 10.3945/an.113.004473
- Booth, S. L., Sadowski, J. A., Weihrauch, J. L., Ferland, G. (1993). Vitamin K1 (phyloquinone) content of foods: a provisional table. *Journal of Food Composition Analysis*, 6(2), 109-120. doi: 10.1006/jfca.1993.1014
- Borrelli, F., Izzo, A. A. (2009). Herb-drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum*): an update on clinical observations. *The AAPS journal*, 11(4), 710-727. doi: 10.1208/s12248-009-9146-8
- Burnham, B. E. (1995). Garlic as a possible risk for postoperative bleeding (letter). *Plastic and Reconstructive Surgery*, 95(1), 213. doi: 10.1097/00006534-199501000-00060
- Cambria-Kiely, J. A. (2002). Effects of soy milk on warfarin efficacy. *Annals of Pharmacotherapy*, 36(12), 1893-6. doi: 10.1345/aph.1C160
- Chan, K., Lo, A. C. T., Yeung, J. H. K., Woo, K. S. (1995). The effects of danshen (*Salvia miltiorrhiza*) on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin enantiomers in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 47(5), 402-6. doi: 10.1111/j.2042-7158.1995.tb05819.x
- Cheema, P., El-Mefty, O., Jazieh, A. R. (2001). Intraoperative haemorrhage associated with the use of extract of saw palmetto herb: a case report and review of literature. *Journal of Internal Medicine*, 250(2), 167-9. doi: 10.1046/j.1365-2796.2001.00851.x

- Chu, Y., Zhang, L., Wang, X. Y., Guo, Z. X., Ma, X. H. (2011). The effect of compound danshen dripping pills, a Chinese herb medicine, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 137(3), 1457-61. doi: 10.1016/j.jep.2011.08.035
- Cui, J., Garle, M., Eneroth, P., Björkhem, I. (1994). What do commercial ginseng preparations contain? *Lancet*, 344(8915),134. doi: 10.1016/S0140-6736(94)91322-6
- Çelik, G. K., Günaydın, G. P., Doğan, N. Ö., Dellül, M. M., Kavaklı, H. Ş. (2014). Pomegranate juice and warfarin interaction: a case report. *Journal of Emergency Medicine Case Reports*, 5, 66-8. doi: 10.5152/jaemcr.2014.33255
- Çırak, C., Kurt, D. (2014). *Hypericum* species as important medicinal plants and their usage. *Anadolu Journal of the Aegean Agricultural Research Institute*, 24 (1), 38-52.
- Dasgupta, A. (2019). Antiinflammatory herbal supplements. *Translational Inflammation*, 69–91. doi: 10.1016/B978-0-12-813832-8.00004-2
- Demirezer, L. Ö., Büyükkaya, A., Uçaktürk, E., Kuruüzüm-Uz, A., Güvenalp, Z., Palaska, E. (2014). Adulteration determining of pharmaceutical forms of *Ginkgo biloba* extracts from different international manufacturers. *Records of Natural Products* 8(4), 394-400.
- Dong, H., Ma, J., Li, T., Xiao, Y., Zheng, N., Liu, J.,... Jea, L. (2017). Global deregulation of ginseng products may be a safety hazard to warfarin takers: solid evidence of ginseng-warfarin interaction. *Scientific Reports*, 7(1), 5813. doi: 10.1038/s41598-017-05825-9
- Dülger, G. (2012). Herbal drugs and drug interactions. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 16, 9-22. doi: 10.12991/201216415
- Eisvand, F., Razavi, B. M., Hosseinzadeh, H. (2020). The effects of *Ginkgo biloba* on metabolic syndrome: A review. *Phytotherapy Research*, 1-14. doi: 10.1002/ptr.6646
- Engelsen, J., Nielsen, J. D., Winther, K. (2002). Effect of coenzyme Q10 and *Ginkgo biloba* on warfarin dosage in stable, long-term warfarin treated outpatients. A randomised, double blind, placebo-crossover trial. *Thrombosis and Haemostasis*, 87(6), 1075-1076. doi: 10.1055/s-0037-1613135
- Foster, B. C., Foster, M. S., Vandenhoeck, S., Krantis, A., Budzinski, J. W., Arnason, J.T.,...Choudri, S. (2001). An *in vitro* evaluation of human cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by garlic. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(2), 176-184.
- Francischetti, I. M., Monteiro, R. Q., Guimarães, J. A. (1997). Identification of glycyrrhizin as a thrombin inhibitor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 235(1), 259-63. doi: 10.1006/bbrc.1997.6735.
- Gaudineau, C., Beckerman, R., Welbourn, S., Aulclair, K. (2004). Inhibition of human P450 enzymes by multiple constituents of the *Ginkgo biloba* extract. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 318(4), 1072-8. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.04.139
- Ge, B., Zhang, Z., Zuo, Z. (2014). Updates on the clinical evidenced herb-warfarin interactions. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, 957362. doi: 10.1155/2014/957362
- German, K., Kumar, U., Blackford, H. N. (1995). Garlic and the risk of TURP bleeding. *British Journal Urology*, 76(4), 518. doi: 10.1111/j.1464-410x.1995.tb07766.x
- Gohil, K. J., Patel, J. A. (2007). Herb-drug interactions: are view and study based on assessment of clinical case reports in literature. *Indian Journal of Pharmacology*, 39, 129-39. doi: 10.4103/0253-7613.33432
- Greenspan, E.M. (1983). Ginseng and vaginal bleeding. *Journal of American Medical Association*, 249(15), 2018. doi: 10.1001/jama.1983.03330390026012
- Griffiths, A. P., Beddall, A., Pegler, S. (2008). Fatal haemopericardium and gastrointestinal haemorrhage due to possible interaction of cranberry juice with warfarin. *The Journal of Royal Society for Promotion of Health*, 128(6), 324-326. doi: 10.1177/1466424008096615
- Haber, S. L., Cauthon, K. A. B., Raney, E. C. (2012). Cranberry and warfarin interaction: A case report and review of the literature. *The Consultant Pharmacist*, 27(1), 58-65. doi: 10.4140/TCP.n.2012.58

- Hamann, G. L., Campbell, J. D., George, C. M. (2011). Warfarin-cranberry juice interaction. *Annals of Pharmacotherapy*, 45(3), 17. doi: 10.1345/aph.1P451
- Henderson, L., Yue, Q. Y., Bergquist, C., Gerden, B., Arlett, P. (2002). St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 54(4), 349-356. doi: 0.1046/j.1365-2125.2002.01683.x
- Hennessy, M., Kelleher, D., Spiers, J. P., Barry, M., Kavanagh, P., Back, D.,...Feely, J. (2002). St John's wort increases expression of P-glycoprotein: implications for drug interactions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 53(1), 75-82. doi: 10.1046/j.0306-5251.2001.01516.x
- Ho, B. E. , Shen, D. D., McCune, J. S., Bui, T., Risler, L., Yang, Z., Ho, R. J. Y. (2010). Effects of Garlic on cytochromes P450 2C9- and 3A4-mediated drug metabolism in human hepatocytes. *Scientia Pharmaceutica*, 78(3), 473-481. doi: 0.3797/scipharm.1002-11
- Hogan, R. P. (1983). Hemorrhagic diathesis caused by drinking an herbal tea. *Journal of American Medical Association*, 249(19), 2679-2680. doi:10.1001/jama.1983.03330430055030
- Ibrahim, Z. S., Shazly, S. A. E., Ahmed, M. M., Soliman, M. M. (2016). Effects of pomegranate on drug metabolizing cytochrome P450 enzymes expressions in rats. *Global Veterinaria*, 16(5), 481-490. doi: 10.5829/idosi.gv.2016.16.05.103153
- Inserra, P., Brooks, A. (2017). Getting to the root of chronic inflammation: ginger's antiinflammatory properties. *Nutritional Modulators of Pain in the Aging Population*, 67-73. doi: 10.1016/B978-0-12-805186-3.00005-9
- Izzat, M. B., Yim, A. P. C., El-Zufari, M. H. (1998). A taste of Chinese medicine. *The Annals of Thoracic Surgery*, 66, 941-942. doi: 10.1016/s0003-4975(98)00624-9
- Izzo, A. A. (2012). Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Medical Principles and Practice*, 21(5), 404-428. doi: <https://doi.org/10.1159/000334488>
- Janetzky, K., Morreale, A. P. (1997). Probable interaction between warfarin and ginseng. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 54(6), 692-693. doi: 10.1093/ajhp/54.6.692
- Jarvis, S., Li, C., Bogle, R. G. (2010). Possible interaction between pomegranate juice and warfarin. *Emergency Medicine Journal*, 27(1), 74-75. doi: 10.1136/emj.2007.055855
- Jiang, X., Williams, K. M., Liauw, W. S., Ammit, A. J., Roufogalis, B. D., Duke, C. C...McLachlan, A. J. (2005). Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 59(4), 425-432. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02322.x
- Jiang, X., Williams, K. M., Liauw, W. S., Ammit, A. J., Roufogalis, B. D., Duke, C. C...McLachlan, A. J. (2004). Effects of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 57(5), 592-599. doi: 10.1111/j.1365-2125.2003.02051.x
- Kalkan, Ş. (2017). Drug interactions in the treatment with herbal products. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 31(1), 41-50.
- Kassebaum, P. J., Shaw, D. L., Tomich, D. J. (2005). Possible warfarin interaction with menthol cough drops. *Annals of Pharmacotherapy*, 39(2), 365-367. doi: 10.1345/aph.1E537
- Kiesewetter, H., Jung, F., Jung, E. M., Mroweitz, C., Koscielny, J., Wenzel, E. (1993). Effect of garlic on platelet aggregation in patients with increased risk of juvenile ischaemic attack. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 45(4), 333-6. doi: 10.1007/BF00265950.
- Koch, E. (2005). Inhibition of platelet activating factor (PAF)-induced aggregation of human thrombocytes by ginkgolides: considerations on possible bleeding complications after oral intake of *Ginkgo biloba* extracts. *Phytomedicine*, 12(1-2), 10-6. doi: 10.1016/j.phymed.2004.02.002

- Koch, E., Biber, A. (2007). Treatment of rats with the *Pelargonium sidoides* extract EPs 7630 has no effect on blood coagulation parameters or on the pharmacokinetics of warfarin. *Phytomedicine*, 14 Suppl 6, 40-45. doi: 10.1016/j.phymed.2006.11.026
- Komperda, K. E. (2009). Potential interaction between pomegranate juice and warfarin. *Pharmacotherapy*, 29(8), 1002-1006. doi: 10.1592/phco.29.8.1002
- Koo, K. L., Ammit, A. J., Tran, V. H., Duke, C. C., Rofogalis, B. D. (2001). Gingerols and related analogues inhibit arachidonic acid-induced human platelet serotonin release and aggregation. *Thrombosis Research*, 103(5), 387-397. doi: 10.1016/s0049-3848(01)00338-3
- Kuo, Y. H., Lin, Y. L., Don, M. J., Chen, R. M., Ueng, Y. F. (2006). Induction of cytochrome P450-dependent monooxygenase by extracts of the medicinal herb *Salvia miltiorrhiza*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 58(4), 521-527. doi: 10.1211/jpp.58.4.0012
- Lam, A., Elmer, G., Mohutsky, M. (2001). Possible interaction between warfarin and *Lycium barbarum* L. *Annals of Pharmacotherapy*, 35(10), 1199-1201. doi: 10.1345/aph.1Z442
- Lambert, J., Cormier, J. (2001). Potential interaction between warfarin and boldo-fenugreek. *Pharmacotherapy*, 21(4), 509-512. doi: 10.1592/phco.21.5.509.34492
- Lee, S. H., Ahn, Y. M., Ahn, S. Y., Doo, H. K., Lee, B. C. (2008). Interaction between warfarin and *Panax ginseng* in ischemic stroke patients. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 14(6), 715-721. doi: 10.1089/acm.2007.0799
- Lee, Y. H., Lee, B. K., Choi, Y. J., Yoon, I. K., Chang, B. C., Gwak, H. S. (2010). Interaction between warfarin and Korean red ginseng in patients with cardiac valve replacement. *International Journal of Cardiology*, 145(2), 275-276. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.09.553
- Leite, P. M., Martins, M. A. P., Castilho, R. O. (2016). Review on mechanisms and interactions in concomitant use of herbs and warfarin therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 83, 14-21. doi: 10.1016/j.biopha.2016.06.012
- Lesho, E. P., Saullo, L., Udvari-Nagy, S. (2004). A 76-year-old woman with erratic anticoagulation. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 71(8), 651-656. doi: 10.3949/ccjm.71.8.651
- Leung, H., Hung, A., Hui, A. C. F., Chan, T. Y. K. (2008). Warfarin overdose due to the possible effects of *Lycium barbarum* L. *Food and Chemical Toxicology*, 46(5), 1860-1862. doi: 10.1016/j.fct.2008.01.008
- Li, X., Sun, R., Liu, R. (2019). Natural products in licorice for the therapy of liver diseases: Progress and future opportunities. *Pharmacological Research*, 144, 210-226. doi: 10.1016/j.phrs.2019.04.025
- Li, Z., Seeram, N. P., Carpenter, C. L., Thames, G., Minutti, C., Bowerman, S. (2006). Cranberry does not affect prothrombin time in male subjects on warfarin. *Journal of the American Dietetic Association*, 106(12), 2057-2061. doi: 10.1016/j.jada.2006.09.012
- Lilja, J. J., Backman, J. T., Neuvonen, P. T. (2007). Effects of daily ingestion of cranberry juice on the pharmacokinetics of warfarin, tizanidine, and midazolam-probes of CYP2C9, CYP 1A2 and CYP 3A4. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 81(6), 833-839. doi: 10.1038/sj.clpt.6100149
- Liu, A. C., Zhao, L. X., Lou, H. X. (2013). Curcumin alters the pharmacokinetics of warfarin and clopidogrel in Wistar rats but has no effect on anticoagulation or antiplatelet aggregation. *Planta Medici*, 79(11), 971-977. doi: 10.1055/s-0032-1328652
- Liu, J. F., Srivatsa, A., Kaul, V. (2010). Black licorice ingestion: yet another confounding agent in patients with melena. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2(1), 30-1. doi: 10.4240/wjgs.v2.i1.30
- Lo, A. C., Chan, K., Yeung, J. H., Woo, K. S. (1995). Danggui (*Angelica sinensis*) affects the pharmacodynamics but not the pharmacokinetics of warfarin in rabbits. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 20(1), 55-60. doi: 10.1007/BF03192289

- Lo, A. C. T., Chan, K., Yeung, J. H. K., Woo, K. S. (1992). The effects of danshen (*Salvia miltiorrhiza*) on pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 17(4), 257-262. doi: 10.1007/BF03190157
- Lv, C., Liu, C., Yao, Z., Gao, X., Sun, L., Liu, J., Huang, Y. (2017). The Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin when combined with compound danshen: a case study for combined treatment of coronary heart diseases with atrial fibrillation. *Frontiers Pharmacology*, 8, 826. doi: 10.3389/fphar.2017.00826
- Macan, H., Uykimpang, R., Alconcel, M., Takasu, J., Razon, R., Amagase, H., Niihara, Y. (2006). Aged Garlic extract may be safe for patients on warfarin therapy. *The Journal of Nutrition*, 136(3 Suppl):793S-795S. doi: 10.1093/jn/136.3.793S
- Maione, F., Feo, V. D., Caiazzo, E., Martino, L. D., Cicala, C., Mascolo, N. (2014). Tanshinone IIA, a major component of *Salvia miltiorrhiza* Bunge, inhibits platelet activation via Erk-2 signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 155(2), 1236-1242. doi: 10.1016/j.jep.2014.07.010
- Marx, W., McKavanagh, D., McCarthy, A. L., Bird, R., Ried, K., Chan, A., Isenring, L. (2015). The effect of ginger (*Zingiber officinale*) on platelet aggregation: a systematic literature review. *PLoS One*, 10(10), e0141119. doi: 10.1371/journal.pone.0141119
- Matthews, M. K. (1998). Association of *Ginkgo biloba* with intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 50(6), 1933-1934. doi: 10.1212/wnl.50.6.1933
- McEwen, B. J. (2015). The influence of herbal medicine on platelet function and coagulation: a narrative review. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 41(3), 300-314. doi: 10.1055/s-0035-1549089
- Mellen, C. K., Ford, M., Rindone, J. (2010). Effect of high-dose cranberry juice on the pharmacodynamics of warfarin in patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 70(1), 139-142. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03674.x
- Mennini, T., Gobbi, M. (2004). The antidepressant mechanism of *Hypericum perforatum*. *Life Sciences*, 75, 1021-1027. doi: 10.1016/j.lfs.2004.04.005
- Mergenhagen, K.A., Sherman, O. (2008). Elevated international normalized ratio after concurrent ingestion of cranberry sauce and warfarin. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 65(22), 2113-2116. doi: 10.2146/ajhp080135
- Milić, N., Milosevic, N., Kon, S. G., Bozic, T., Abenavoli, L., Borrelli, F. (2014). Warfarin interactions with medicinal herbs. *Natural Product Communication*, 9(8), 1211-6.
- Moeinipour, A., Teshnizi, M. A., Manafi, B., Yavari, H., Moeinipour, Y., Hoseinikhah, H. (2017). Possible interaction of warfarin with peppermint herbal tea: a case report. *Reviews in Clinical Medicine*, 4(2), 83-86. doi: 10.22038/RCM.2016.7899
- Mohammed Abdul, M. I., Jiang, X., Williams, K. M., Day, R. O., Roufogalis, B. D., Liauw, W. S., McLachlan, A. J. (2008). Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects. *British Journal of Pharmacology*, 154, 1691-700. doi: 10.1038/bjp.2008.210
- Mu, Y., Zhang, J., Zhou, H. H., Toma, D., Ren, S., Huang, L., Xie, W. (2006). Traditional Chinese medicines wu wei zi (*Schisandra chinensis* Baill) and gan cao (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch) activate pregnane X receptor and increase warfarin clearance in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 316(3), 1369-77. doi: 10.1124/jpet.105.094342
- Nagata, M., Hidaka, M., Sekiya, H., Kawano, Y., Yamasaki, K., Okumura, M., Arimori K. (2007). Effects of pomegranate juice on human cytochrome P450 2C9 and tolbutamide pharmacokinetics in rats. *Drug Metabolism and Disposition*, 35(2):302-5. doi: 10.1124/dmd.106.011718
- Naveed, M., BiBi, J., Kamboh, A. A., Suheryani, I., Kakar, I., Fazlani, S. A.,...Xiaohui, Z. (2018). Pharmacological values and therapeutic properties of black tea (*Camellia sinensis*): A comprehensive overview. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 100, 521-531. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.048.

- Ngo, N., Brantley, S. J., Carrizosa, D. R., Kashuba, A. D. M., Dees, E. C., Kroll, D. J., Paine, M. F. (2010). The warfarin-cranberry juice interaction revisited: A systematic *in vitro*-*in vivo* evaluation. *Journal of Experimental Pharmacology*, 2010(2), 83-91. doi: 10.2147/JEPS11719.
- Oliveira, A.P., Guimarães, A.L., Oliveira-Júnior, R.G., Quintans, J., Medeiros, F.A., Barbosa-Filho, J.M., Almeida JR. (2016). *Camellia sinensis* (L.) Kuntze: A review of chemical and nutraceutical properties. *Natural Products: Research Reviews*, 4:21-62.
- Orta Kılıçkesmez, K., Ökçün, B. (2010). Interaction of warfarin with drugs and foods. *Türkiye Klinikleri Journal of Cardiology-Special Topics*, 3(2), 36-41.
- Paeng, C. H., Sprague, M., Jackevicius, C. A. (2007). Interaction between warfarin and cranberry juice. *Clinical Therapeutics*, 29(8), 1730-5. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.08.018
- Page, R. L. 2nd, Lawrence, J. D. (1999). Potentiation of warfarin by dong quai. *Pharmacotherapy*, 19(7), 870-876. doi: 10.1592/phco.19.10.870.31558
- Panossian, A., Nikoyan, N., Orhanyan, N., Hovhannisyan, A., Abrahamyan, H., Gabrielyan, E., Wikman, G. (2008). Comparative study of *Rhodiola* preparations on behavioral despair of rats. *Phytomedicine*, 15(1-2), 84-91. doi: 10.1016/j.phymed.2007.10.003
- Parker, D. L., Hoffman, T. K., Tucker, M. A., Meier, D. J. (2009). Interaction between warfarin and black tea. *Annals of Pharmacotherapy*, 43(1), 150-151. doi: 10.1345/aph.1L396
- Pastorino, G., Cornara, L., Soares, S., Rodrigues, F., Oliveira, M. B. (2018). Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review. *Phytotherapy Research*, 32, 2323-39. doi: 10.1002/ptr.6178
- Patel, S., Rauf, A. (2017). Adaptogenic herb ginseng (Panax) as medical food: Status quo and future prospects. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 85, 120-7. doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.112
- Renda, G., Kaya Yaşar, Y., Yılmaz, E., Sanrı, H., Dila-ver, İ., Demirtaş, Y.,...Sezen, F. S. (2018). Primary care physicians and community pharmacists approach to the use of herbal products: a pilot study in Trabzon. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 22, 141-156. doi: 10.15511/tahd.18.00341
- Riaz, M., Rahman, N. U., Zia-Ul-Haq, M., Jaffar, H. Z., Manea, R. (2019). Ginseng: A dietary supplement as immune-modulator in various diseases. *Trends in Food Science and Technology*, 83, 12-30. doi: 10.1016/j.tifs.2018.11.008
- Rindone, J., Murphy, T. (2005). Warfarin-cranberry juice interaction resulting in profound hypoprothrombinemia and bleeding. *American Journal of Therapeutics*, 13(3), 283-284. doi: 10.1097/01.mjt.0000178908.32892.2f
- Rivera, C. A., Ferro, C. L., Bursua, A. J., Gerber, B. S. (2012). Probable interaction between *Lycium barbarum* (Goji) and warfarin. *Pharmacotherapy*, 32(3), 50-3. doi: 10.1002/j.1875-9114.2012.01018.x
- Roberts, D., Flanagan, P. (2011). Cranberry juice and warfarin. *Home Healthcare Nurse*, 29(2), 93-97. doi: 10.1097/NHH.0b013e3182079970
- Rosado M. F. (2003). Thrombosis of a prosthetic aortic valve disclosing a hazardous interaction between warfarin and a commercial ginseng product. *Cardiology*, 99(2):111.
- Rose, K. D., Croissant, P. D., Parliament, C. F., Levin, M. P. (1990). Spontaneous spinal epidural hematoma with associated platelet dysfunction from excessive garlic ingestion: A case report. *Neurosurgery*, 26(5), 880-2. doi: 10.1097/00006123-199005000-00026
- Rosenblatt, M., Mindel, J. (1997). Spontaneous hyphe-ma associated with ingestion of *Ginkgo biloba* extract (letter). *New England Journal of Medicine*, 336, 1108. doi: 10.1056/NEJM199704103361518
- Rowin, J., Lewis, S. L. (1996). Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic *Ginkgo biloba* ingestion. *Neurology*, 46:1775-6. doi: 10.1212/wnl.46.6.1775
- Rubin, D., Patel, V., Dietrich, E. (2019). Effects of oral ginger supplementation on the INR. *Case Reports in Medicine*, 2019, 1-2. doi: 10.1155/2019/8784029
- Russo, E., Scicchitano, F., Whalley, B. J., Mazzitello, C., Ciriaco, M., Esposito, S.,...De Sarro, G. (2014). *Hypericum perforatum*: Pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions. *Phytotherapy Research*, 28, 643-655. doi: 10.1002/ptr.5050.

- Saw, J. T., Bahari, M. B., Ang, H. H., Lim, Y. H. (2006). Potential drug-herb interaction with antiplatelet/anticoagulant drugs. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 12(4), 236-41. doi: 10.1016/j.ctcp.2006.06.002
- Segal, R., Pilote, L. (2006). Warfarin interactions with *Matricaria chamomilla*. [Letter]. *Canadian Medical Association Journal*, 174(9), 1281-1282. doi: 10.1503/cmaj.051191
- Shalansky, S., Lynd, L., Richardson, K., Ingaszewski, A., Kerr, C. (2007). Risk of warfarin related bleeding events and supratherapeutic international normalized ratios associated with complementary and alternative medicine: a longitudinal analysis. *Pharmacotherapy*, 27(9):1237-1247. doi: 10.1592/phco.27.9.1237
- Shaygannia, E., Bahmani, M., Zamanzad, B., Kopaie, M. R. (2016). A review study on *Punica granatum* L. *Journal Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 21(3), 221. doi: 10.1177/2156587215598039
- Son, D. J., Cho, M. R., Jin, Y. R., Kim, S. Y., Park, Y. H., Lee, S. H., Yun, Y. P. (2004). Antiplatelet effect of green tea catechins: a possible mechanism through arachidonic acid pathway. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 71(1), 25-31. doi: 10.1016/j.plefa.2003.12.004
- Soner, B. C., Şahin, A. S., Şahin, T. K. (2013). A survey of Turkish hospital patients' use of herbal medicine. *European Journal of Integrative Medicine*, 5, 547-552. doi:10.1016/j.eujim.2013.08.004
- Sözer-Karadağlı, S. (2019). Yaygın olarak kullanılan sedatif etkili tıbbi bitkiler ve ilaç etkileşimleri. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 44(3), 243-253.
- Srivastava, K. C. (1986). Isolation and effects of some ginger components of platelet aggregation and eicosanoid biosynthesis. *Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine*, 1986; 25, 187-98. doi: 0.1016/0262-1746(86)90065-x
- Sullivan, D. M., Ford, M. A., Boyden, T. W. (1998). Grapefruit juice and the response to warfarin. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 55(15), 1581-1583. doi: 10.1093/ajhp/55.15.1581
- Suvarna, R., Pirmohamed, M., Henderson, L. (2003). Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *British Medical Journal*, 327, 1454. doi: 10.1136/bmj.327.7429.1454
- Taki, Y., Yokotani, K., Yamada, S., Shinozuka, K., Kubota, Y., Watanabe, Y., Umegaki, K. (2012). *Ginkgo biloba* extract attenuates warfarin-mediated anticoagulation through induction of hepatic cytochrome P450 enzymes by bilobalide in mice. *Phytomedicine*, 19, 177-182. doi: 10.1016/j.phymed.2011.06.020
- Tam, L. S., Chan, T. Y., Leung, W. K., Critchley, J. A. (1995). Warfarin interactions with Chinese traditional medicines: danshen and methyl salicylate medicated oil. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*, 25(3), 258. doi: 10.1111/j.1445-5994.1995.tb01540.x
- Tawata, M., Aida, K., Noguchi, T., Ozaki, Y., Kume, S., Sasaki, H., Onaya, T. (1992). Anti-platelet action of isoliquiritigenin, an aldose reductase inhibitor in licorice. *European Journal of Pharmacology*, 212: 87-92. doi: 10.1016/0014-2999(92)90076-g
- Taylor, J. R., Wilt, V. M. (1999). Probable antagonism of warfarin by green tea. *Annals of Pharmacotherapy*, 33(4), 426-428. doi: 10.1345/aph.18238
- Tian, J., Wu, X. Y., Zhang, M. Y., Zhou, Z. Y., Liu, Y. F. (2017). Anti-thrombolytic effect of *Salvia miltiorrhiza* Bge extract in rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16(5), 1085-1089. doi: 10.4314/tjpr.v16i5.16
- Turfan, M., Tasal, A., Ergun, F., Ergelen, M. (2012). A sudden rise in INR due to combination of *Tribulus terrestris*, *Avena sativa*, and *Panax ginseng* (*Clavis Panax*). *Archives of the Turkish Society Cardiology*, 40(3), 259-261. doi: 10.5543/tkda.2012.45793
- Uygur-Bayramiçli, O., Kalkay, M. N., Oskay Bozkaya, E., Doğan Köse, E., İyigün, O., Görük, M., Sezgin, G. (2011). St. John's wort (*Hypericum perforatum*) and warfarin: Dangerous liaisons! *Turkish Journal of Gastroenterology*, 22(1), 115. doi: 10.4318/tjg.2011.0175
- Üstünes L. RxMediaPharma®. 2020. İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı.

- Vale, S. (1998). Subarachnoid haemorrhage associated with *Ginkgo biloba*. *Lancet*, 352, 36. doi: 10.1016/S0140-6736(05)79516-7
- Wang, B.Q. (2010). *Salvia miltiorrhiza*: Chemical and pharmacological review of a medicinal plant. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(25), 2813-2820. doi: 10.5897/JMPR.9001102
- Weidner, M. S., Sigwart, K. (2000). The safety of a ginger extract in the rat. *Journal of Ethnopharmacology*, 73(3), 513-520. doi: 10.1016/s0378-8741(00)00340-8
- Williamson, E., Driver, S., Baxter, K. (2009). *Stockley's Herbal Medicines Interactions*. Pharmaceutical Press, London, UK, 1st ed. 198-203.
- Wu, W. W. P., Yeung, J. H. K. (2010). Inhibition of warfarin hydroxylation by major tanshinones of danshen (*Salvia miltiorrhiza*) in the rat *in vitro* and *in vivo*. *Phytomedicine*, 17, 219-226. doi: 10.1016/j.phymed.2009.05.005
- Xiong, L., Qi, Z., Zheng, B., Li, Z., Wang, F., Liu, J., Li P. (2017). Inhibitory effect of triterpenoids from *Panax ginseng* on coagulation factor X. *Molecules*, 22(4), 649. doi: 10.3390/molecules22040649
- Yu, C. M., Chan, J. C., Sanderson, J. E. (1997). Chinese herbs and warfarin potentiation by 'danshen'. *Journal of Internal Medicine*, 241(4), 337-339. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.134137000.x
- Yue, Q. Y., Bergquist, C., Gerden, B. (2000). Safety of St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Lancet*, 355(9203), 576-577. doi: 10.1016/S0140-6736(05)73227-X
- Zahn, R., Perry, N., Perry, E., Ladinska, E. B. M. (2019). Use of herbal medicines: Pilot survey of UK users' views. *Complementary Therapies in Medicines*, 44, 83-90. doi: 10.1016/j.ctim.2019.02.007
- Zhang, J., Tian, L., Xie, B. (2015). Bleeding due to a probable interaction between warfarin and Gouqizi (*Lycium barbarum* L.). *Toxicology Reports*, 2, 1209-1212. doi: 10.1016/j.toxrep.2015.08.011
- Zhou, L., Wang, S., Zhang, Z., Lau, B. S., Fung, K. P., Leung, P. C., Zuo, Z. (2012). Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of Danshen-Ge-gen extract with warfarin and aspirin. *Journal of Ethnopharmacology*, 143:648-655. doi: 10.1016/j.jep.2012.07.029
- Zhu, M., Chan, K. W., Ng, L. S., Chang, Q., Chang, S., Li, R. C. (1999). Possible influences of ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 51(2), 175-180. doi: 10.1211/0022357991772105

Laktasyon Döneminde Bitkisel Ürün Kullanımı

Ayperı PAYAS* , Ayçe ÇELİKER**o

Use of Herbal Products in Lactation

SUMMARY

Recently, usage of herbs and herbal products have gain popularity for several indications. The reason of the popularition of these products could be the thoughts of the people which natural products are much less harmful. With this point of view breastfeeding mothers are commonly using herbal products to raise their milk production (galactagogue) or treat post-natal diseases. But, there are big threats for both mother and baby in some issues such as the efficiency of herbal products, their toxicities, lack of scientific studies evaluating the effects on the baby, the large numbers of bioactive components and unavailability of convenient regulations. The aim of this review is to provide a guide about safety of popular herbal products commonly used by breastfeeding mothers and their effects on infants; to health care providers, such as pharmacists, who are the closest health advisors of patients, as well as physicians, and nurses and to ensure the careful use of herbal products in order to avoid undesirable effects by raising awareness that the word of "natural" is not synonymous with "safe".

Key Words: Herb, herbal product, breastfeeding, lactation, galactagogue, safety.

Laktasyon Döneminde Bitkisel Ürün Kullanımı

ÖZ

Son yıllarda, çeşitli endikasyonlarda bitki ve bitkisel ürün kullanımı son derece popüler hale gelmiştir. Bunun nedeni muhtemelen, doğal olan her şeyin zararsız olduğu şeklindeki yaygın inanıştır. Bu düşünce ile emziren anneler de süt üretimini artırmak (galaktagog) veya doğum sonrası dönemde karşılaşılan rahatsızlıkları tedavi etmek amacıyla yaygın olarak bitkisel ürünleri kullanmaktadır. Ancak bitkisel ürünlerin etkinlikleri, toksisiteleri ve bebekler üzerindeki etkileri ile ilgili yeterli çalışma yapılmamış olması, içeriklerinde pek çok biyoaktif bileşen bulunması ve kontrollerinin yetersiz olması hem anne hem de bebek için tehdit oluşturmaktadır. Bu çalışmanın amacı, başta hastaların en yakın sağlık danışmanı olan eczacılar olmak üzere, hekimler, bemsüreler gibi diğer sağlık hizmeti sunucularına emziren annelerde kullanımı yaygın olan popüler bitkisel ürünlerin güvenliliği ve bebekler üzerindeki etkileri hakkında bir rehber oluşturmak ve istenmeyen etkilerin önüne geçmek için, "doğal" kelimesinin "güvenli" ile eş anlamlı olmadığı konusunda farkındalıklarını artırarak bitkisel ürünlerin dikkatli kullanılmasını sağlamaktır.

Anahtar kelimeler: Bitki, bitkisel ürün, emzirme, laktasyon, galaktagog, güvenlilik.

Received: 01.10.2020

Revised: 19.11.2020

Accepted: 28.11.2020

* ORCID NO: 0000-0002-6625-7947, Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, Ankara,

** ORCID NO: 0000-0001-6753-6844, Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, Ankara,

o Corresponding Author: Ayçe ÇELİKER

Phone: 0312-305 21 33, Fax: 0312-305 20 39, e-mail: aycelike@hacettepe.edu.tr

GİRİŞ

Son yıllarda sentetik ilaçlarla meydana gelen ciddi yan etkilerin yol açtığı medikal ve ekonomik sorunlar, doğal olanın her zaman etkili ve yan etkiden arınmış olduğu inancı gibi birçok etmene bağlı olarak bitkisel tedavi yeniden popülerleşmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün insanların %80'inin doğal tedaviye inandığını açıklaması bu popüleritenin iyi bir göstergesidir. Bu noktada temel sorun milyonlarca insanın bitkilere bu kadar rahatça güvenmesidir ve bu güven sonucu bilinçsiz yaygın kullanım, toplum sağlığını tehlikeye atacak pek çok soruna yol açabilir (Şarışen & Çalışkan, 2005).

Tüm dünyada bitkisel ürünler yasal alanda gıda katkısı olarak ele alındıkları, ilaç kabul edilmedikleri için ciddi bir denetime tabi tutulmamaktadır (Şarışen & Çalışkan, 2005). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Sağlık Bakanlığı Besin Takviyeleri Ofisi (*Health's Office of Dietary Supplements*)'ne göre, sağlığı korumak veya geliştirmek için kullanılan bitkilerden yapılan ürünler, "bitkisel ürünler", "botanik ürünler" veya "bitkisel ilaçlar" olarak adlandırılmaktadır. Bu kapsamda, bitkisel ürünler "besin takviyeleri" olarak sınıflandırılmıştır. Konuyla ilgili yasada, diyet takviyeleri bitkiler, vitaminler, mineraller, enzimler ve diğer bazı doğal maddeler olarak tanımlanmış, test ve pazarlamada reçeteli ilaçlardan farklı düzenleyici standartlara tabi oldukları belirtilmiştir (Budzynska, 2012; Budzynska, 2013). Geleneksel ilaçların aksine bitkisel ürünler ABD Besin ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmaz ve İyi Üretim Uygulamaları (GMP) kurallarına tabi değildir (Nice, 2002). Türkiye'de geleneksel bitkisel tıbbi ürünlerin pazar öncesi ruhsatlandırma işlemleri "Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği" hükümlerine göre yapılmaktadır. Bitkisel ürünlerin GMP çerçevesinde üretildiğini gösteren belge ve bitkisel drog/preparatın elde edildiği bitkiye ait İyi Tarım Uygulamaları Sertifikası Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından onaylanarak ürünler pazara sunulur. GMP'nin ve İyi Tarım Uygulamaları Sertifikası'nın zorunlu tutulması ile kirlilik azaltılmaktadır (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK), 2013).

Aktif veya zararlı bileşenler, bitkinin hasadının nerede, ne zaman ve nasıl yapıldığına bağlı olarak her bitkide farklı konsantrasyonlarda bulunabilir. Tüm bitkilerin ve bitkisel ürünlerin standardize olmaması içerikle ilgili homojenliğin sağlanmasını engeller. Bu tutarsızlıklar, bitkisel ürünün etkinliği ve yan etkilerinde dalgalanmalara neden olabilir (Nice, 2002).

Hastalar herhangi bir hastalığın tedavisi sırasında ya da genel iyilik sağlamak amacıyla destek olarak çevrelerinden gelen bitkisel ilaç ya da alternatif tedavi önerilerinden sıklıkla etkilenmektedirler (Yeşilada, 2002; Erdem & Eren, 2009).

Laktasyon dönemindeki kadınların çoğu için, kullanmakta oldukları ilaçların anne sütüne aktarılması ve bebeklerin potansiyel olarak zararlı olabilecek ilaçlara maruz kalması kaygı kaynağıdır. Bir diğer kaygı da ilacın üretilen sütün miktarına ve kalitesine, laktasyonun süresine ve başarısına olan etkisidir. Bu nedenlerle çoğu kadın bu dönemde ilaçlardan kaçınmakta ya da emzirmeyi bırakmaktadır (Budzynska, 2012; Sachs, 2013; Sim, 2013).

Birçok kültürde, laktasyonda destek amacıyla belirli şifalı otlar ve yiyeceklerin süt üretimini artırmak, konjesyon ve mastiti tedavi etmek ve laktasyon ile ilgili olmayan kabızlık, soğuk algınlığı, depresyonu iyileştirmek gibi nedenlerle kullanımına ilişkin bilgiler nesilden nesile aktarılmıştır (Budzynska, 2013). Bu maddelerin çoğu bilimsel olarak değerlendirilmemiştir, ancak geleneksel kullanımları güvenilirlik ve bazı etkinlikleri hakkında fikir vermektedir (Amer, 2015).

Tedavide kullanılacak bitkiler; mikroorganizmalar, pestisitler, ağır metallerle; işlenmiş bitkisel ürünler ise ek olarak çeşitli toksinler, yabancı toksik bitkiler ve sentetik droglarla kontamine halde bulunabilir (Erdem & Eren, 2009). Yan etkiler bitkisel ürünlerdeki bu kontaminasyonlara bağlı olarak da oluşabilir (Şarışen & Çalışkan, 2005). Bu konuda kalite kontrol eksikliği çok yaygındır. Bitkinin toplanma şekli, hasat zamanı, hasat sonrası taşınma ve depolanma koşulları, işlenme yöntemleri konularında standardizasyon olmaması bitkinin içerdiği etkin madde konsantrasyonlarında kalita-

tif-kantitatif farklılıklara neden olabilir, bu da doz ayarlanmasını güçleştirmektedir (Erdem & Eren, 2009).

FDA, 2008'den 2010'a kadar, besin takviyelerinde bildirilmemiş potansiyel olarak toksik içeriklerin varlığı nedeniyle her yıl ≥ 10 besin takviyesinin piyasadan çekilmesini sağlamıştır; bu kapsamda, piyasada bulunan ve yaygın olarak kullanılan 40 bitkisel besin takviyesinin 16'sında pestisit kalıntıları saptanmıştır (Sachs, 2013).

Laktasyon döneminde bitkisel ürün kullanımını tanımlamak amacıyla ABD'de yapılan bir çalışmada, hastaların %70'inin bitkisel ilaç (fitoterapötik) kullandığını hekim ya da diğer sağlık çalışanlarına bildirdiği ortaya konulmuştur (Yeşilada, 2002).

Benzer şekilde, Avustralya'da yapılan bir ankete katılan 304 kadından 182'si (%59,9) emzirirken çeşitli tıbbi amaçlar için bir veya daha fazla sayıda bitkisel ürün kullandıklarını, % 24,3'ü ise anne sütünü artırmak için en az bir bitki kullandıklarını bildirmiştir. Katılımcıların çoğunluğu (%70,1) bitkisel ilaçlarla ilgili bilgi kaynaklarının yetersiz olduğuna inanırken, %43,4'ü bitkisel ilaçların konvansiyonel ilaçlardan daha güvenli olduğunu savunmuştur. Kullanıcıların sadece %28,6'sı hekimlerine emzirme döneminde bitkisel ilaç kullandığını bildirmiştir (Sim, 2013).

Laktasyon dönemindeki kadınların sağlık uzmanına danışmadan bu ürünleri kullanmaları kendileri kadar bebekleri açısından da ciddi sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle emziren anneler bitkisel ürün kullanmadan önce, bu ürünlerin güvenliliği hakkında bilgi sahibi olan bir hekim veya eczacıyla görüşmelidir (Nice, 2002).

Bu derlemenin amacı, başta eczacılar olmak üzere sağlık hizmeti sunucularına Türkiye'de emziren annelerde kullanımı yaygın olan bitkisel ürünlerin güvenliliği ve bebekler üzerindeki etkileri hakkında bir rehber oluşturmak ve istenmeyen etkilerin önüne geçmek için, "doğal" kelimesinin "güvenli" ile eş anlamlı olmadığı konusunda farkındalıklarını artırarak bitkisel ürünlerin dikkatli kullanılmasına katkı sağlamaktır.

GENEL BİLGİLER

Bu bölümde, Türkiye'de laktasyondaki kadınlar tarafından çeşitli endikasyonlarda ve/veya galaktagog olarak sıklıkla tüketilen bitkilerin laktasyonla ilgili temel özellikleri ve bebeklerde ortaya çıkabilecek etkiler konusunda bilgiler sunulmaktadır.

Çeşitli Endikasyonlarda Yaygın Olarak Kullanılan Bitkiler ve Etkileri

Carum petroselinum (Maydanoz)

Maydanoz yaprağı, tohumu ve kökü, farmakolojik olarak aktif olan uçucu yağlar ile flavonoidler, A ve C vitaminleri içerir. Maydanozun sıcak kompresleri veya lapası meme büyümesi, anemi ve mastalji tedavisinde kullanılmaktadır (Drugs.com: Parsley use while breastfeeding, 2020). Almanya'da 1978'de kurulmuş olup uzmanlar tarafından bitkilerin güvenliliği ile etkinliğinin değerlendirildiği Komisyon E listesine göre idrar yolu hastalıklarında ve böbrek taşı oluşumunu önlemek amacıyla kullanımı 1989'da onaylanmıştır (American Botanical Council, 2020)

Maydanozun etkinliği, süte geçmesi ve bebekte güvenliliğine ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır (National Library of Medicine, 2020).

Yapılan bir çalışmada emzirmede zorluk yaşadığını bildiren 158 anneye, rezene, anason, kimyon, çörek otu ve maydanoz içeren karışım verilmiş ve yenidoğanların kilo artışı takip edilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında yenidoğanların kilo alımında bir fark görülmemiştir (Eglash, 2014; Brodribb & Academy of Breastfeeding Medicine, 2018).

Adaçayı ve maydanoz kapsülleri içeren oral kapsüllerin süt akışını azalttığı söylenmektedir. Ancak, bilimsel olarak geçerli klinik çalışma bulunmamaktadır (Eglash, 2014; Brodribb & Academy of Breastfeeding Medicine, 2018).

FDA'nın besin katkı maddeleri için geçerli olan "Genellikle Güvenli Kabul Edilenler Listesi"ne (GRAS) dahildir; ancak, laktasyondaki etkinlik ve güvenliliğine yönelik bilgi bulunmamaktadır (Drugs.com: Parsley use while breastfeeding, 2020). Son yıllarda yayımlanan kaynaklardan birinde "Antigalaktagog" olarak zikredilmektedir (Lawrence & Lawrence, 2016).

***Cassia senna* L. (Sinameki)**

Sinameki, Fabaceae familyasına ait olup, genellikle Afrika gibi tropik ve subtropik bölgelerde yetişmekte, Türkiye'de bulunmamaktadır (Demirezer, 2007). Ana bileşikleri rein, dantron, senidin A ve B, sennozit A, B, C ve D gibi antrakinonlardır (Bacanlı, 2012). Geleneksel olarak yaprak ve tohumları yetişkinlerde ve çocuklarda kabızlık tedavisinde kullanılmaktadır (Budzyńska, 2013).

Bir çalışmada, antrakinon yan ürünü olan reinin anne sütüne geçişi araştırılmış ve bazı süt örneklerinde az miktarda (% 0,007) rein saptanmıştır (Budzyńska, 2013). Randomize kontrollü başka bir çalışmada kabızlık yakınması olan laktasyon dönemindeki kadınlarda ve bebeklerde sinamekinin etkisi incelenmiş, doğumdan hemen sonraki dönemde kabızlık tedavisinde %90 başarılı olduğu görülmüştür. Her iki çalışmada da ciddi advers olaylar gelişmemiş, anne sütü ile beslenen bebeklerin hiçbirinde dışkı kıvamında herhangi bir değişiklik olmamıştır, ancak annelerde hafif karın krampları bildirilmiştir (Koren, 2006).

Amerikan Pediatri Akademisi, sinamekinin laktasyonda kullanımını uygun bulmaktadır (Koren, 2006). Alman Komisyonu E ise, laktasyondaki olumsuz etkileri inkâr eden raporlara rağmen, sinamekinin antrakinon içeriği nedeniyle, emzirirken bu bitkiden kaçınmayı önermektedir (Nice, 2002).

***Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. (Black cohosh)**

Kuzey Amerika'nın doğusunda doğal olarak yetişmekte olup Ranunculaceae ailesinin çok yıllık bir üyesidir (Dugoua, 2006). Bileşenleri arasında; sikloartan tip triterpen glikozitler, aromatik asitler, flavonoidler, tanenler, reçineler ve formononetin bulunur (Koren, 2006).

Geleneksel olarak kas-iskelet sistemi şikâyetlerinde, romatoid artrit, premenstrüel sendrom ve doğum sonrası ağrıyı azaltmakta kullanılmaktadır (Dugoua, 2006).

Black cohosh çok iyi tolere edilmektedir (Koren, 2006). Herhangi bir kontrendikasyonu bilinmemektedir (Demirezer, 2007). Ender olarak laktasyon döneminde baş ağrısı, baş dönmesi ve hafif mide bozuk-

lukları, hipotansiyon gibi yan etkiler görülebilmektedir (Tesch, 2003; Lawrence & Lawrence, 2016). Ek olarak, 2008'de Amerikan Farmakopesi (*The United States Pharmacopeia*, USP) tarafından, bitkinin hepatotoksisite potansiyeli hakkında uyarı yayımlanmıştır; Kanada, Avrupa ve Avustralya ajansları da benzer uyarılar yapmıştır (Amer, 2015).

Black cohosh'un östrojenik aktivitesi nedeniyle emziren kadınlarda süt miktarını azaltabileceği ileri sürülmüştür, ancak bu hipotezin geçerliliği tartışmalıdır (Amer, 2015).

Tarihsel olarak galaktagog olarak kullanılmışsa da, hali hazırda laktasyonda kullanımıyla ilgili bir endikasyon söz konusu değildir. Laktasyonda kullanımıyla ilgili veriler çelişkilidir (National Library of Medicine, 2020).

Yapılan bir çalışmada bitkinin laktasyon döneminde etkinliği, anneler ve bebeklerdeki güvenliliği değerlendirilmiş, *in vitro* çalışmalarla bitkinin östrojenik/antiöstrojenik özellikleri olduğu için laktasyonda dikkatli kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır (Dugoua, 2006). Ancak, bir makale, potansiyel hormonal etkisinden ötürü laktasyonda kullanılmamasını önermektedir (Koren, 2006). Komisyon E listesinde tıbbi endikasyonları onaylı olmakla birlikte, laktasyonla ilgili bilgi bulunmamaktadır (American Botanical Council, 2020).

Laktasyon dönemindeki kadınlarda güvenliliğini değerlendiren sınırlı literatür bulunması, emziren annelerde kullanımına dair çelişkili görüşler ve zarar potansiyeliyle ilgili yeterli bilgiye sahip olunmadığı göz önüne alınarak, laktasyon dönemindeki kadınlarda kullanımında dikkatli olunmalıdır (Dugoua, 2006; Amer, 2015).

***Echinacea purpurea* (L.) Moench (Ekinezya)**

Asteraceae familyasına ait ekinezya Amerika'da doğal olarak yetişir (Demirezer, 2007). Türlerine bağlı olarak kök, yaprak veya tüm bitkiden tıbbi olarak yararlanılır. Ana içeriği suda çözünür polisakkaritler, uçucu yağ, flavonoidler, alkamidler ve polienlerdir (Bacanlı, 2012).

Bitki immünoestimulan, antienflamatuvar, anti-bakteriyel, antiviral, antifungal, antikanser, sikatrizan etkilere sahiptir (Demirezer, 2007). İmmünoestimulan etkisinden dolayı soğuk algınlığı, grip ve solunum yolu enfeksiyonlarından korunma ve tedavisinde, yara iyileşmesinde kullanılmaktadır (Nice, 2002). Komisyon E, 1989'da ekinezyanın üst solunum yolu ve alt üriner sistem enfeksiyonlarının destekleyici tedavisinde dahili kullanımını ve iyileşmesi güç olan yüzeysel yaralar ve ülserlerin tedavisinde de harici kullanımını onaylamıştır (American Botanical Council, 2020; Tesch, 2003). Yan etkilere çok sık rastlanılmakla birlikte en sık görülenler gastrointestinal rahatsızlıklar ve deri döküntüleridir (Demirezer, 2007).

Laktasyonda güvenliliğiyle ilgili veriler sınırlıdır. Literatürde laktasyon sırasında güvenli veya (Asteraceae familyasına karşı bilinen bir alerji varlığında) kontrendike olduğu bildirilmemiştir (Nice, 2002; Koren, 2006). Yapılan bir çalışmada, sütteki konsantrasyonunun bitkiyi içeren tabletin tüketiminden 1-4 saat sonra serumdakiyle aynı düzeye geldiği gösterilmiş de klinikle ilişki kurulmamış, bitkinin bileşimiyle ilgili farklılıklara dikkat çekilmiştir. Ekinezyanın (muhtemelen güvenli olarak kabul edilse de), laktasyonda güvenliliği bir panel tarafından değerlendirilmiş ve insanlar üzerinde daha fazla klinik çalışma yapıp daha güçlü kanıtlar elde edilinceye kadar dikkatli kullanılması gerektiği bildirilmiştir (Amer, 2015; Lawrence & Lawrence, 2016).

***Ginkgo biloba* L. (Japon eriği)**

Ginkgo bitkisinin ana vatanı Çin, Japonya ve Kore ise de Avrupa ve Amerika'da da yetişmektedir (Bacanlı, 2012). Bitkinin ana bileşenleri; flavon glikozitleri ve terpenik laktonlardır (ginkgolit A-C) (Demirezer, 2007).

Ginkgo yaprakları geleneksel Çin tıbbında beyin rahatsızlıkları, dolaşım bozuklukları, astım gibi solunum yolu hastalıkları, idrar yolları rahatsızlıklarında ve antiparaziter olarak kullanılmıştır (Dugoua, 2006a). Komisyon E tarafından 1994'de hafif demans, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler yetmezlik ve kulak çınlamasını tedavi etmek için onaylanmıştır

(American Botanical Council, 2020). Doğurganlık çağındaki kadınlar tarafından hafıza artırımı, astım, yüksek irtifa hastalığı, varis veya bazen de idiyopatik siklik ödem endikasyonları için kullanılmaktadır. Serotonin geri alımını inhibe edici etkisi nedeniyle seküel disfonksiyonun tedavisinde gittikçe artan bir rağbet kazanmaktadır. Ayrıca, DSÖ *Raynaud* hastalığı için *Ginkgo* kullanımını önermiştir (Dugoua, 2006a). Gençlerdeki etkinliğinin yaşlılardakinden daha az olduğu iddia edilmektedir (Lawrence & Lawrence, 2016).

Laktasyon sırasında kullanılmamalı, kullanılacaksa dikkatli olunmalıdır. Çünkü, laktasyon dönemindeki kullanımı ile ilgili literatürde kontrendike veya güvenli olduğu bildirilmemiştir, ancak Komisyon E laktasyon için bir kontrendikasyon belirtmemiştir (American Botanical Council, 2020; Lawrence & Lawrence, 2016). Bir toksikoloji incelemesinde işlenmemiş *Ginkgo* tohumunun laktasyon sırasında kullanılmaması gerektiği, ancak kavrulmuş *Ginkgo* tohumunun gıda miktarlarında yenmesi halinde güvenli olabileceği bildirilmiştir (Dugoua, 2006a).

***Hypericum perforatum* L. (Sarı kantaron, Binbirdelik otu)**

Sarı kantaron, aromatik, yıldız şeklinde altın sarısı çiçeği olan uzun ömürlü bir bitkidir. Avrupa, Kuzey Afrika ve Batı Asya'ya özgü olmakla birlikte, dünya genelinde yetişmektedir (Dugoua, 2006b). İki aktif ana bileşeni, hiperisin ve hiperforindir (Amer, 2015). Bitki hiperisinden dolayı antidepresan; hiperforinden dolayı sedatif, antienflamatuvar, antiülserojenik ve analjezik etkilidir (Demirezer, 2007). İki bin yılı aşkın bir süredir kullanılmakta olan sarı kantaron (Tesch, 2003), günümüzde depresyon ve anksiyete tedavisinde belki de en iyi bilinen ve kullanılan bitkidir (Nice, 2002). Komisyon E, oral kullanımının yanı sıra haricen akut ve çürük şeklindeki incinmelerde, miyalji ve 1. derece yanıklarda onaylamıştır (American Botanical Council, 2020).Yapılan sistematik bir derlemede, sarı kantaronun güvenlilik profili, sentetik antidepresanlarınkı ile karşılaştırılmış ve sentetik

antidepresanlardan daha iyi tolere edilmekle birlikte, benzer şekilde hipomani, saç dökülmesi, deliryum gibi olumsuz etkilere de sahip olduğu gösterilmiştir (Ernst, 2004).

Yapılan bir çalışmada günde üç kez sarı kantaron preparatı alan annenin sütündeki hiperisin ve hiperforin analizinde sadece hiperforinin, süte düşük düzeyde atıldığı görülmüş, anne veya bebekte hiçbir yan etki gözlenmemiştir (Klier, 2002).

Serum prolaktin düzeyini dolayısıyla süt üretimini azalttığına ilişkin çelişkili veriler bulunmaktadır (National Library of Medicine, 2020)

Sarı kantaron alan 33 emziren kadın (Grup 1) ile kontrol olarak da 101 hastalık eşleşmeli (Grup 2) ve 33 yaş eşleşmeli hastaliksız kontrol grubu (Grup 3) üzerinde ortalama 4,3-6,3. aylarda başlayıp ortalama 1,5 ay süreli prospektif gözlem amaçlı bir kohort çalışması gerçekleştirilmiştir. Sarı kantaron alan grupta, 2 kolik, 2 uyuşukluk ve 1 letarji vakası saptanmıştır. Gruplar arasında süt veriminde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ve 15-16. aylarda yapılan tartımlarda bebek ağırlığında farklılık kaydedilmemiştir (National Library of Medicine, 2020).

Geleneksel kullanımı, gebelik ve emzirme döneminde herhangi bir risk oluşturmadığını gösterse de bu alanda daha fazla ve uzun dönemli araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır (Klier, 2002; Dugoua, 2006b). Komisyon E monografında da laktasyon ile ilgili bir bilgi bulunmayan sarı kantaronun, hekim gözetimi olmadan emzirme döneminde kullanılmaması uygun olacaktır (Demirezer, 2007).

***Panax ginseng* C.A. Mey. (Kore Ginsengi)**

Kökleri şekil olarak insana benzeyen çok yıllık otsu bir bitkidir. Çin, Japonya ve Kore'de doğal olarak yetişmekte, Türkiye'de yetişmemektedir (Demirezer, 2007). Ginsengin beş ana türü vardır: Amerikan, Çin, Kore, Japonya ve Sibiry (veya Rus) ve bunlar arasında ayırım yapmak önemlidir. Ticari olarak bulunan "ginseng" ürünü, genellikle *Panax ginseng*'in kurutulmuş köküdür, yaygın olarak Kore veya Asya *ginsengi* olarak bilinir (Seely, 2008). İçeriğinde triterpen saponinler, aglikon olarak (20S)-protopanaksadiol, suda çözünebilen polisakkaritlerden panaksan ve ayrıca polienler bulunur. Ana bileşeni, *Panax* türlerindeki panakozitler gibi saponin glikozitleridir (Bacanlı, 2012).

Bu bitki geniş bir uygulama alanına sahiptir ve dünya çapında kullanılan en popüler bitkisel ilaçlardan biridir. Mental ve fiziksel kapasiteyi artırdığı, yorgunluk hissini azalttığı ve canlandırıcı etkisi olduğu bilinmektedir (Nice, 2002). Antistres etki ile "adaptojen" olarak davranıp vücutta stresin oluşturduğu dejeneratif etkilerin azaltılmasında, diyabet, azalmış libido, anemi, uykusuzluk, dispne, konfüzyon, angina ve *Herpes simplex* tip II enfeksiyonları gibi çeşitli bozuklukların tedavisinde kullanılmaktadır (Seely, 2008).

Panax ginseng kullanımına bağlı olarak mastalji gelişebileceğine dikkat çekilmiştir (Bacanlı, 2012). Yüksek dozda uzun süre kullanıldığında ise, jinekoma ve meme ağrısı dahil bir çok semptomla seyreden "ginseng suistimal sendromu" denilen bir tablo oluşmaktadır (Demirezer, 2007; Seely, 2008; Siegel, 1979).

Kullanımı 1991'de onaylanmış olmasına karşın, Komisyon E monografında laktasyonla ilgili bilgi bulunmamaktadır (American Botanical Council, 2020). Emzirme döneminde kullanımı ile ilgili özgül bir endikasyon söz konusu değildir (National Library of Medicine, 2020). *Ginseng*'in gebelik ve emzirmede güvensiz olduğunu gösteren bir kanıt bulunmamaktadır. Geleneksel kullanımdan gelen gözlemler, emzirme döneminde *Ginseng* ile ilgili herhangi bir advers olay olmadığını göstermektedir. Ancak aktif bileşiklerin insan sütüne taşınıp taşınmadığı ve bunun bebeği nasıl etkileyeceğini bulmak için araştırmalara ihtiyaç vardır (Seely, 2008).

Laktasyonda kullanımına ilişkin insanlar üzerinde yapılmış çalışmalar bulunmaması ve potansiyel östrojenik aktivitesi nedeniyle, uzmanlar *Ginseng*'in bu dönemdeki kadınlarda kullanılmamasını önermektedir (Nice, 2002; Seely, 2008; Amer, 2015).

***Piper methysticum* G. Forst. (Kava)**

Piperaceae familyasına ait olan kavanın kurutulmuş rizomları kava-pironlar (kavain) içermekte olup Komisyon E tarafından stres, anksiyete ve huzursuzluk tedavisi için onaylanmış olan popüler bir bitkidir (American Botanical Council, 2020). Nöbetleri hafifletmek ve psikotik durumları tedavi etmek için deneysel olarak kullanılmıştır. Ayrıca geleneksel olarak gonore, frengi ve sistit tedavisi, gevşeme ve uyku indüksiyonu da dahil olmak üzere çeşitli tıbbi amaçlarla kullanılmaktadır (Ernst, 2004). Etkisini merkezi sinir sistemini (MSS) deprese ederek göstermektedir (Nice, 2002).

Kava kullanımı ile dudaklarda uyuşma, bulantı, cilt ve tırnaklarda sararma bildirilmiştir (Lawrence & Lawrence, 2016). FDA, tüketicileri kavanın ciddi karaciğer hasarı ile ilişkili olduğu konusunda uyarmaktadır (Demirezer, 2007).

Kavanın anne sütüne geçtiği düşünülmektedir. MSS'deki depresan etkileri nedeniyle laktasyonda kontrendikedir (American Botanical Council, 2020; Nice, 2002).

***Primula veris* L. (Çuha çiçeği)**

Türkiye dahil Avrupa ve Asya'da yaygın olarak yetişmektedir (Demirezer, 2007). α -Linolenik (%65-85), γ -linolenik asit (%7-14); ayrıca, oleik asit, palmitik asit ve stearik asit taşımaktadır (Koren, 2006).

Mastalji, atopik egzama, romatizmal artrit, premenstrüel sendrom, diyabetik nöropati, kronik yorgunluk sendromu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tedavisinde kullanılmaktadır (Koren, 2006). Ayrıca drogların ekspektoran, spazmolitik, sedatif, hafif diüretik ve laksatif etkileri bulunmaktadır (Demirezer, 2007).

Yapılan bir çalışmada, laktasyondaki 36 kadında, 2,0 g çuha çiçeğinin günlük kullanımının plaseboya kıyasla etkisi değerlendirilmiş, 8 ay sonra, çuha çiçeği alan kadınların sütteki linoleik asit, γ -linolenik asit ve metabolitlerinin konsantrasyonlarının önemli derecede yüksek olduğu görülmüştür; ancak anne ve bebekte yan etki bildirilmemiştir (Koren, 2006; Amer, 2015).

Doğumdan önceki 1 hafta süresince oral ve intravajinal çuha çiçeği yağı kullanmış olan bir kadının bebeğinde geçici peteşi bildirilmiş, *in vitro* ve deney hayvanı çalışmalarında da bu durum gösterilmiştir (Wedig & Whitsett, 2008).

Postpartum ortalama 3,4 ay geçmiş olan 18 kadında 8 ay süreyle 2,0 g/gün çuha çiçeği yağı uygulanmış, bebeklerde herhangi bir advers etki gelişmemiştir. Ayrıca, meme başında gelişebilen *Raynaud* fenomeninin tedavisinde etkin olduğu ancak hızlı bir rahatlama sağlanmadığı iddia edilmekte ise de kanıtlanmamıştır (National Library of Medicine, 2020).

Laktasyon döneminde kullanımıyla ilgili veriler çelişkilidir. Bu nedenle kullanılacaksa dikkatli olunmalıdır (Amer, 2015).

***Vaccinium macrocarpon* Aiton (Cranberry)**

Bitki Kuzey Amerika'nın doğusunda doğal olarak yetişmektedir. Ayrıca Kuzey Avrupa'da da bulunur. Meyvelerinin başlıca etkin maddeleri proantosiyanidinler, antosiyanidinler ve flavonoidlerdir (Demirezer, 2007).

Cranberry geleneksel olarak mesane ve böbrek rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde de üriner sistem enfeksiyonlarının önlenmesi, tedavisi ve semptomatik iyileştirilmesi için kullanılmaya devam etmektedir (Dugoua, 2008a). Bununla birlikte antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve antiproliferatif etkisi de gösterilmiştir (Demirezer, 2007).

İki bin sekiz yılında, gebelik ve emzirme döneminde güvenilirlik ve etkinliğini değerlendirmek için yapılan sistematik bir inceleme sonucunda Cranberry'nin, gebe ve emziren kadınlarda idrar yolu enfeksiyonlarının (İYE) önlenmesinde etkili bir terapötik ajan olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, daha yeni bir meta-analizde Cranberry ürünlerinin semptomatik İYE oluşumunu plaseboya kıyasla anlamlı olarak azaltmadığı gösterilmiştir. Yeterli verinin bulunmaması ve hoş olmayan tadına dayanarak bildirilen uyunc problemi nedeniyle Cranberry, İYE'lerin önlenmesi için önerilmemektedir (Amer, 2015). Böbrek taşı oluşumuna yatkın olan emzirme dönemindeki ka-

dınların (idrarda oksalat taşı birikimini artırabileceği gerekçesiyle) 7 günden fazla kullanımdan kaçınmaları önerilmektedir (Dugoua, 2008a)

Emzirme döneminde kullanımının güvenliliği veya zararı bilinmemektedir (Koren, 2006). Bu ne-

denle emzirme döneminde, hekim gözetimi olmaksızın, gıda amacıyla kullanılan miktarın çok üzerindeki miktarlarda kullanılmamalıdır (Demirezer, 2007).

Tablo 1'de yukarıda derlenmiş olan bitkilerin laktasyonda kullanımlarıyla ilgili bilgiler özetlenmiştir.

Tablo 1. Bazı bitkilerin laktasyonda kullanımı

Çeşitli Endikasyonlarda Kullanılan Bitkiler	Laktasyonda Kullanımla İlgili Veriler	Sonuç	Kaynak
Black cohosh, Sinameki	Laktasyonda güvenli kullanımına dair çelişkili veriler mevcuttur.	Laktasyonda dikkatli kullanılmalıdır.	Nice, 2002; Dugoua, 2006; Amer, 2015; Budzynska, 2013; Koren, 2006; Tesch, 2003; Lawrence & Lawrence, 2016; National Library of Medicine, 2020.
Ekinezya, Çuha çiçeği, Sarı kantaron, Japon eriği, Cranberry, Maydanoz	Etkinlik ve güvenliliği hakkında kanıt sağlayacak daha ileri klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.	Yeterli veri elde edilinceye kadar mümkünse laktasyonda kullanılmamalı, kullanılacaksa hekim gözetiminde olmalı.	Demirezer, 2007; Nice, 2002; Klier, 2002; Dugoua, 2006a; Dugoua, 2006b; Koren, 2006; Eglash, 2014; Amer, 2015; Brodribb & Academy of Breastfeeding Medicine, 2018; Tesch, 2003; Lawrence & Lawrence, 2016; National Library of Medicine, 2020; Wedig & Whitsett, 2008; Dugoua, 2008a; Drugs.com-Parsely use during breastfeeding, 2020.
Kava	Süte geçtiği düşünülmektedir.	MSS'de olası depresan etkileri nedeniyle laktasyonda kontrendikedir.	Nice, 2002; American Botanical Council, 2020.
Kore Ginsengi	Laktasyonda kullanımına ilişkin insanlar üzerinde yapılmış çalışma bulunmamaktadır.	Potansiyel hormonal aktivitesi ve yetersiz veri nedeniyle laktasyonda kullanılmamalıdır.	Nice, 2002; Seely, 2008; Amer, 2015.

Laktasyon Döneminde Galaktagog Olarak Kullanılan Bitkiler

Allium sativum L. (Sarımsak)

Vatani Orta Asya olmakla birlikte Türkiye de dahil pek çok ülkede kültürü yapılan ve tıbbi olarak taze veya kurutulmuş soğancığı ile yağından yararlanan bir bitkidir. Bileşiminde yüksek miktarda sülfür içeren bileşikler (allisin, alliin gibi), lignanlar ve saponinler bulunmaktadır (Demirezer, 2007; Bacanlı, 2012).

Genel olarak halk arasında ateroskleroz, hipertansiyon, soğuk algınlığı, grip, kronik bronşit gibi hastalıkların tedavisinde ve yüksek kolesterolü düşürmek amacıyla kullanılmaktadır (Bacanlı, 2012; Budzynska, 2013). Bitki, antikanser, antiplatelet, antiparaziter, antifungal, antiviral ve antienflamatuvar etkilidir. Hi-

perlipidemi tedavisinde ve kan damarlarındaki yaşla ilgili değişiklikleri önlemek için kullanımı 1988'de Komisyon E tarafından onaylanmıştır (American Botanical Council, 2020; Tesch, 2003).

Sarımsak, laktasyonda emzirme performansını artırmak için de kullanılmaktadır (Nice, 2002). Menella ve Beauchamp tarafından yürütülen randomize-plasebo kontrollü bir araştırmada, iki anne grubundan birine 3 gün süreyle günde bir kez 1,5 g sarımsak ekstraktı diğerine ise plasebo kapsül verilerek bebekte görülen davranışlar incelenmiştir. Sarımsak özü yutan 20 kadından 4'ü (%20), plasebo grubundaki 10 kadından 4'ü (%40) bebeklerinde kolik oluştuğunu bildirmiştir. Sarımsak alan grubun emzirme ve bebeklerinin göğse tutunma sürelerinin uzadığı görülmüştür. Bununla birlikte, bebek grupları arasında alınan süt

miktarı bakımından herhangi bir fark bulunamamış; artan süre, yutulan sütün hacmiyle korelasyon göstermemiştir. Ek olarak, sarımsağa sürekli maruziyet sonrası bu sürenin azaldığı görülmüştür (Mennella & Beauchamp, 1993).

Annenin emzirirken sarımsak almasının bebekte kolik potansiyelini artıracağı öne sürülmüşse de birçok yayında bu iddiaya itiraz edilmiştir. Lust ve arkadaşları tarafından yürütülen bir araştırmada, sarımsak almış annelerin bebeklerinde kolik raporlama olasılığının önceki haftalara kıyasla daha yüksek olmadığı görülmüştür (Lust, 1996). Başka bir çalışmada emzirirken plasebo alanlar ile sarımsak alan anneler kıyaslandığında, kolik olan bebeklerin oranında bir fark görülmemiştir (Budzynska, 2013).

Komisyon E monografında laktasyonla ilgili bir bilgi bulunmamakta ise de var olan veriler, sarımsağın bebekler üzerinde zararlı etkisi olmadığını göstermekle birlikte, en azından "minimal riskli" olduğunu telkin ettiğinden laktasyonda dikkatli kullanılması önerilmektedir (American Botanical Council, 2020; Amer, 2015; Mills, 2006).

***Asparagus racemosus* Willd. (Hint kuşkonması)**

Bitkinin kökeni Doğu Akdeniz olsa da, dünyada 300'den fazla türü bulunmaktadır (Zapantis, 2012). Hint kuşkonmasının ana aktif bileşenleri, köklerde bulunan steroidal saponinlerdir (Bopana & Saxena, 2007).

Ayurveda tıbbında, *shatavari* olarak da bilinen bitkinin kökleri ve yaprakları hepatoprotektan, immünomodülatör, galaktagog olarak kullanılır (Zapantis, 2012). Ayrıca, bazı ayurveda uygulayıcıları tarafından mide ülseri, dispepsi, sinirsel bozukluklar, enflamasyon için kullanılmıştır. Bununla birlikte, şimdiki kadar hint kuşkonması kök özütünün yukarıda belirtilen kullanımlarını haklı gösteren hiçbir bilimsel kanıt bulunmamaktadır (Goyal, 2003).

Popüler bir galaktagog olan bitkinin etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte steroidal saponinlerin varlığı nedeniyle prolaktin seviyelerini artırarak etki

ettiği düşünülmektedir (Zapantis, 2012; Forinash, 2012).

Hint kuşkonmasının etkisini değerlendirmek için yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmaya laktasyon eksikliği bildirilen 64 kadın katılmıştır. Rastgele iki gruba ayrılan kadınların yer aldığı bir gruba (n = 32) 4 hafta süreyle %15 hint kuşkonması içeren bir karışım, diğer gruba ise (n = 32) aynı dozda plasebo verilmiştir. Birincil sonuç, serum prolaktin düzeyindeki değişikliklerdir. Ek sonuçlar bebeğin kilo alımı ve süt hacmi ile birlikte besleme sıklığındaki artıştır. Tedavi ve plasebo gruplarında başlangıçtaki ortalama prolaktin düzeyleri benzer bulunmuştur. Her iki grupta da prolaktin seviyeleri tedavi sonrası karşılaştırmalı olarak azalmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası yenidoğan kilo alma oranı da gruplar arasında benzerdir. Katılımcılarda herhangi bir advers reaksiyon kaydedilmemiştir. Çalışma sonucunda, süt üretiminde belirgin bir etki bulunamamıştır; bu sonucun alınmasına alınan dozun net olmaması ve bitkinin karışım ağırlığının yalnızca %15'ini oluşturması neden olabilir (Zapantis, 2012; Mortel & Mehta, 2013).

İkinci bir çift kör, randomize, plasebo kontrollü, paralel çalışma Hindistan'da laktasyondaki 60 kadın üzerinde yapılmıştır. Kadınlar, tedavi (n = 30) ve plasebo (n = 30) grubu olarak ayrılmıştır: Annenin ağırlığına göre, günde 3 kez birer kapsül ya hint kuşkonması kökü tozu (günde 60 mg/kg) veya plasebo şeklinde 30 gün süreyle uygulanmış, katılımcılar haftalık olarak incelenmiştir. Birincil sonuç ölçütü prolaktin düzeyindeki ortalama değişiklik olarak bildirilmiştir. Bebek ağırlığında ortalama değişiklik de dahil olmak üzere çeşitli ikincil sonuçlar ölçülmüştür. Ortalama prolaktin seviyeleri, tedavi ve plasebo gruplarında sırasıyla %33 ve %10 artarken, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ortalama bebek ağırlıkları tedavi grubunda %16 ve plasebo grubunda %6 artmıştır (p<0,05). Hiçbir advers reaksiyon kaydedilmemiştir. Araştırmacılar, hint kuşkonmasının önemli galaktagog etkinliğe sahip olduğu sonucuna varmıştır, ancak güvenilirlik profili açıkça tanımlanmamıştır (Zapantis, 2012).

Ayurveda tıbbında gebelikte ve laktasyon sırasında uzun süreli kullanım için kesinlikle güvenli olarak tanımlanmıştır (Goyal, 2003). Ancak, FDA tarafından GRAS listesine ve Alman Komisyon E monografaları arasına alınmamıştır. Bir galaktagog olarak yararı, güvenliliği ve potansiyel rolünü belirlemek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (Forinash, 2012; American Botanical Council, 2020).

***Foeniculum vulgare* Mill. (Rezene)**

Akdeniz bölgesinde doğal olarak yetişen rezene, çok uzun geleneksel kullanımı olan ve gıda olarak da tüketilen bir bitkidir. Ülkemizde Kuzey Anadolu'da doğal olarak yetişmekte, Ege ve Akdeniz Bölgeleri'nde de kültürü yapılmaktadır. Bitkinin bütün organları trans-anetol, fenkon ve östragalce zengin uçucu yağları içermektedir (Demirezer, 2007).

Aromalı bir bitki olup, bebeklerdeki kolik ve dispeptik rahatsızlıkların tedavisinde, ekspektoran ve libido artırıcı olarak kullanılmaktadır (Nice, 2002; Zapantis, 2012; Lawrence & Lawrence, 2016; American Botanical Council, 2020). Ülkemizde bitkinin kökü idrar artırıcı; yaprağı yara iyileştirici; meyveleri gaz söktürücü ve süt artırıcı olarak kullanılmaktadır (Demirezer, 2007). Yüzyıllar boyu birçok kültürde galaktagog amaçlı kullanılmıştır (Nice, 2002; Patel, 2013; Rosalle, 2015). Anne ve bebeğin sindirimini düzenler (Patel, 2013). Geleneksel olarak süt üretimini artırmak amacıyla kullanılmış olsa da, teorik olarak laktasyonun bastırılmasına neden olacak östrojenik özelliklere sahiptir (Zapantis, 2012). Geleneksel Çin tıbbında da, rezene tohumunun, uzun süre yüksek bir dozda alınırsa, süt üretimini azaltacak bir potansiyeli olduğu bildirilmektedir (Patel, 2013).

Bir vaka raporunda, meyan kökü, rezene, anason ve keçi sedefi ekstreleri içeren bitki çayını tüketen emziren kadınların yenidoğanlarında uyusukluk, hipotoni ve kusma görüldüğü bildirilmiştir; ancak bu belirtilerden çayın hangi bileşenlerinin sorumlu olduğu bilinmemektedir. Semptomlar bitkisel çay kullanımının bırakılması ve emzirme döneminde kısa bir

kesinti yapılması üzerine ortadan kalkmıştır (Rosti, 1994).

Türkiye'de doğum sonrası ilk haftada, çemen otunun anne sütü üretimi ve bebeklerin kilo alımı üzerine etkisini değerlendirmek için çemen otu, rezene ve keçi sedefi içeren bir galaktagog bitki çayı kullanılarak randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir araştırma yürütülmüştür. Bitki karışımını içeren bir bitki çayı grubu (Humana Still tea®) (n = 22), plasebo olarak bitkisel elma çayı grubu (n = 22) ve kontrol grubu (n = 22) olmak üzere 66 kadın rastgele üç gruba ayrılmıştır. Karışım ve elma çayı grubundaki kadınlar her gün en az 3 fincan aynı renk ve formda çay tüketmişlerdir; tüm katılımcılar bir laktasyon danışmanından benzer destek almıştır. Müdahalenin süresi bildirilmemiştir. Anne sütü hacmi, 15 dakikalık elektrikli pompalamayı takiben ölçülmüştür. Doğum ağırlığının iyileştirilmesi için geçen süreyi değerlendirmek amacıyla bebekler her gün tartılmıştır. Her grup maternal yaş, gebelik haftası ve bebeklerin cinsiyeti bakımından benzerdir. Tedavi grubu, plasebo grubu ve kontrol grubu için ortalama anne sütü hacmi sırasıyla 73,2 mL, 38,8 mL ve 31,1 mL'dir. Maksimum kilo kaybı tedavi grubundaki bebeklerde belirgin olarak daha düşüktür. Tedavi grubundaki bebekler, doğum ağırlıklarını plasebo ve kontrol gruplarına göre daha hızlı bir şekilde geri kazanmıştır. Anneler ve yenidoğanlar için olumsuz bir olay gözlemlenmemiştir. Yazarlar, postpartum dönemde galaktagog bitki çayının laktasyonu pozitif yönde etkilediğine karar vermişler ve emzirmeyi desteklemek için kullanılabileceğini belirtmişlerdir (Turkyılmaz, 2011). Bu çalışmanın en büyük kısıtlılığı, galaktagog çayının, laktojenik özelliklere sahip olduğu düşünülen birkaç bitkisel bileşeni (rezene, çemen otu ve keçi sedefi) içermesi nedeniyle faydanın hangisinden sağlandığı çıkarımını yapmanın zorluğudur. Ayrıca anne ve bebekte advers etkiler, dozlar ve uyunch hakkında bilgi verilmemesi kısıtlama olarak değerlendirilmiştir (Forinash, 2012).

Rezenenin laktasyon sırasında kullanımı için herhangi bir kontrendikasyon saptanmamıştır, ancak bazı kaynaklar, 2 haftadan uzun süreli kullanımını önermemektedir (National Library of Medicine, 2020). Rezene de içeren bir çayın tüketimiyle annede karaciğer toksisitesi geliştiği bildirilmiştir (Silverman, 2018). Bir toksikoloji ve ilaç etkileşimi incelemesinde ise, emzirme sırasında rezeneden kaçınılması gerektiği bildirilmiştir (Koren, 2006).

***Galega officinalis* L. (Keçi sedefi)**

Bitkinin yaprakları ve çiçeklenmiş uçları, hipoglisemik özellikte olan galegin dahil bir çok guanidin türevini içermektedir (National Library of Medicine, 2020). Bu özelliğiyle de geleneksel olarak, süt verimini artırmak için diğer bitkilerle birlikte çay formunda hazırlanan ve halk arasında diyabet tedavisinde yaygın şekilde kullanılan bir bitkidir (Abascal & Yarnell, 2008; Dog, 2009). Ayrıca diüretik olduğu ve belirli gastrointestinal sorunların tedavisinde faydalı olabileceği iddia edilmektedir (Rosalle, 2015).

Komisyon E, bitkinin galaktagog, diüretik ve diyabette destekleyici tedavi olarak kullanımının onaylanmasını talep eden başvuruyu (etkinlik belgelenmediği için) reddetmiştir (American Botanical Council, 2020). Yine de, bitkinin etkili ve güvenli bir galaktagog olarak sadece süt hacmini değil aynı zamanda süt içeriğini de artırdığını; bu yüzden sütü seyreltmeyip, üretimde gerçek bir artış sağladığını kabul eden fitoterapistler de bulunmaktadır (Abascal & Yarnell, 2008).

Anne için önerilen doz ve yan etki bildirilmemiştir. Anne sütüne geçip geçmediği bilinmemekle birlikte, meyankökü, rezene, anason ve keçi sedefi karışımını kullanan annelerin bebeklerinde uyku hali, hipotoni, letarji, kusma gibi yan etkiler kaydedilmiştir. Tüm bu belirtiler emzirmenin kesilmesine neden olmuştur (Rosti, 1994). Bunun dışında yayımlanan herhangi bir advers olay yoktur (Dog, 2009).

Türkiye’de keçi sedefi, rezene ve çemen otu içeren ticari bir bitki çayı ile gerçekleştirilen araştırmada, laktasyonun olumlu etkilendiği dolayısıyla galakta-

gog olarak kullanılabilceği sonucuna varılmışsa da bu etkinin hangi bitkiden kaynaklandığı ortaya çıkmamıştır. Çalışmanın ayrıntıları rezene monografında verilmiştir (Turkyılmaz, 2011).

İtalya’da yürütülen bir çalışmada 238 anneye, keçi sedefinin yanı sıra magnezyum ve vitamin içeren ticari bir galaktagog ürün verilmiş, annelerin %67’si süt üretimlerinin arttığını ve emzirme işleminin daha iyi olduğunu bildirmişler, %99’u tolerebileni “iyi” ya da “çok iyi” olarak derecelendirmiştir. Ancak, süt üretiminde günlük ölçümler yapılmadığından bilimsel bir değerlendirme yapılamamıştır (Salatino, 2017).

***Matricaria chamomilla* L. (Mayıs papatyası, Papatya)**

Asteraceae (Compositae) familyasına ait olan papatya Avrupa ve Kuzey Batı Asya’da doğal olarak yetişmekte, Türkiye’de de yol kenarları ve boş tarlalarda bol miktarda bulunmaktadır (Demirezer, 2007).

Binlerce yıldır çok sayıda rahatsızlık için kullanılmıştır ve birçok bitki çayında bulunmaktadır (Bent, 2008). Yapısında flavonoid, seskiterpen ve kumarin gibi bileşikler de dahil 120’den fazla kimyasal ikincil metabolit içermektedir (Silva, 2018).

Türkiye’de halk arasında çayı diüretik, iştah açıcı, yatıştırıcı, gaz ve safra söktürücü olarak kullanılmakta; infüzyonlarından gargara halinde boğaz iltihaplarına karşı; pansuman halinde ağrı kesici ve topik olarak iltihaplı yaralarda faydalanılmaktadır (Baytop, 1999). Mastit ve meme uçlarındaki kanama ve çatlakların tedavisinde de kullanımı söz konusudur (Nayeri, 2019). Ancak, “iddiaların kanıtlanmadığı” gerekçesiyle Komisyon E’nin Onaylanmamış Bitkiler listesinde yer almaktadır (American Botanical Council, 2020).

Gebe ve emziren kadınlarda kaygı, hazımsızlık, karın ağrısı ve öksürük tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Silva, 2018). Bu endikasyonların etkinliğini destekleyecek yüksek kaliteli bilimsel çalışma bulunmamaktadır. Bitkinin genellikle güvenli olduğuna inanılmaktadır, ancak ciddi alerjik reaksiyonlara ait vaka raporları bulunmaktadır (Bent, 2008).

Besinlerde baharat ve aroma verici olarak GRAS sınıflandırmasında etkin ve güvenli kabul edilmekteyse de, laktasyondaki kadınlarda veya bebeklerde güvenliliğine ilişkin veri bulunmamakta; bebekteki kolik ve diyare benzeri endikasyonlarda anne için kullanılan dozların süte az miktarda geçtiği ve zararlı olmayacağı değerlendirilmektedir (National Library of Medicine, 2020).

Papatyanın muhtemel bir galaktagog olduğu düşünülmektedir. Yapısındaki bileşikler östrojen reseptörüne teorik olarak östradiolden daha fazla afinite göstermektedir. Düşük konsantrasyonlarda östrojen benzeri bileşiklerin bol miktarda su ile birlikte tüketilmesi, süt üretimini uyarmaktadır, bu durum papatyanın galaktagog etkisini desteklemektedir. Papatyanın süt üretimine potansiyel uyarıcı etkisi daha önce belgelenmemişse de Avrupa İlaç Ajansı halen bu konu üzerinde çalışmaktadır (Silva, 2018).

Bir raporda laktasyondaki annenin, 1-3 g papatya çiçeğinin üzerine 1,5 L sıcak su dökerek hazırladığı infüzyondan günde 1,5-2 L tüketmeye başladığı, her seferinde içtikten 4-6 saat sonra memelerinde dolgunluk ve duyarlılık fark ettiği, normalde 60 ml süt pompalayabildiği halde bu işlemle 90 ml süt elde ettiğini gözlediği bildirilmiştir (Brodrigg, 2018).

Asteraceae familyası bitkilerine hassas olan kişilerde kullanılmamalıdır. Herhangi bir kayıt olmamakla birlikte iki aydan fazla kullanılmaması önerilmektedir. Bitki güvenli olarak bilirse de hekime danışılmadan emzirme döneminde kaçınılmalıdır (Demirezer, 2007).

***Pimpinella anisum* L. (Anason)**

Anason, laktasyonu artırmak için sıklıkla kullanılan bitkilerden biridir (Dennehy, 2010). Ayrıca, hazımsızlık, mide bulantısı, uykusuzluk ve soğuk algınlığının tedavisinde de kullanımı söz konusudur (Shinde, 2012; Eid & Jaradat, 2020). Komisyon E'nin Onaylı Bitkiler listesinde (American Botanical Council, 2020). Bitkinin tohumları, fitoöstrojen olan anetol içermektedir (Drugs. com: Anise use while

breastfeeding, 2020). Maternal anason alımı, muhtemelen anetole bağlı olarak süte karakteristik koku oluşturur. GRAS derecelendirmesinde aroma verici olarak genellikle güvenli kabul edilmiştir (National Library of Medicine, 2020).

Kemirgenlerde sulu ve alkollü ekstralarının galaktagog etki gösterdiği bildirilmiştir (Hosseinzadeh, 2014). Bir vaka raporunda, meyan kökü, rezene, anason ve keçi sedefi ekstraları içeren bitki çayından günde 2 L'den fazla tüketen emziren 2 kadının yeni doğan bebeklerinde uyuşukluk, hipotoni, letarji, emme güçlüğü ve kusma görüldüğü, çay kesildikten 24-36 saat sonra bebeklerin normale döndüğü bildirilmiştir. Ancak bu belirtilerden çayın hangi bileşenlerinin sorumlu olduğu bilinmemekle birlikte, semptomların hem anason hem de rezenede bulunan anetole bağlı olduğu değerlendirilmişse de gerekli ölçümler yapılmadığı için kesin sonuç elde edilememiştir (Rosti, 1994). Yapılan bir çalışmada, ısırgan otu, melisa, anason, rezene ve keçi sedefi içeren bir karışımı tüketen annelerin süt üretiminde artış olduğu görülmüş, ancak prolaktin düzeyleri arasında fark saptanmamıştır (Ozalkaya, 2018).

Anasonun, galaktagog olarak kullanımı yaygın olsa da bilimsel olarak geçerli klinik çalışma bulunmamaktadır (Drugs.com: Anise use while breastfeeding, 2020).

***Silybum marianum* (L.) Gaertn. (Deve diken, Meryemana diken)**

Deve diken Asteraceae familyasına ait olup, Kuzey Afrika, Güney Avrupa, Rusya ve Anadolu'da yaygın olarak bulunmaktadır. Yapısında; flavonolignan türevi bileşikler (silimarin: Silibin, izosilibin A ve B, silikristin, silidianin) ve flavonoidler yer almaktadır (Demirezer, 2007).

Çeşitli rahatsızlıklar için 2000 yıldan fazla süredir kullanılan ve çoğunlukla hepatoprotektif mekanizmaları ile bilinen deve diken (Zapantis, 2012; İstanbulluoğlu & Çeliker, 2018), süt üretimini artırmak için de geleneksel olarak kullanılmaktadır (Nice, 2002). Var

olan sınırlı veriler, süte geçen bileşenlerin düzeyinin ölçülebilir düzeyde olmadığına, ayrıca oral alımda absorpsiyonun az olması nedeniyle emziren bebekte advers etki oluşmasının beklenmediğine işaret etmektedir (National Library of Medicine, 2020). Son yıllarda aktif bir bileşik olan silimarinin laktojenik etkiye sahip olduğunun rapor edilmesiyle (Zuppa, 2010) popülerlik açısından yeniden gündeme gelmiştir. Bu laktojenik etkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir (Zapantis, 2012). *In vivo* bir çalışmada, dişi sıçanlarda prolaktin düzeylerini artırdığı ve bu durumun bir galaktagog etki oluşturabileceği ileri sürülmektedir (Dietz, 2016).

Bazı çalışmalarda, laktasyondaki kadınlarda deve dikeninin güvenliliği ve etkinliği değerlendirilmiştir. Bunlar arasında en çok atıf yapılan Peru'da yapılan bir araştırma olmuştur. Bu çalışmada benzer yaşta ve sağlıklı 25 kadına, 420 mg oral mikronize silimarin ve başka bir 25 kişilik gruba da plasebo 63 gün süreyle verilmiştir. Üretilen süt miktarını ve niteliğini belirlemek için başlangıçta, 30. ve 63. günlerde süt örnekleri toplanmıştır. Süt üretim miktarı başlangıçta benzerdir (0. gün), ancak 30. gün plasebo grubundaki % 22'lik artışa kıyasla silimarin, süt üretimini % 64 artırmıştır. Sıfırıncı günden 63. güne kadar, plasebo grubunda % 32'lik bir artış olurken silimarin ile oluşan % 86'lık artış ile süt üretiminin plasebonun iki katını aştığı görülmüştür. Her iki grubun da anne ve bebeklerinde 2 aylık çalışma süresi boyunca advers etki, uyuşmazlık ve intolerans bildirilmediğinden, silimarin bir galaktagog olarak kabul edilmiştir. Çalışma sonucunda süt bileşiminde deve dikenini alan kadınlarla almayanlar arasında değişiklik gözlenmemiştir. Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında örneklem boyutunun küçük olması, beslenmeden önce ve sonra bebeği tartarak süt üretiminin dolaylı olarak ölçülmesi, hem anne hem de bebekler hakkında ayrıntılı bilgi içermemesi yer almaktadır (Di Pierro, 2008).

Tarihsel kullanım ve klinik araştırmalardan elde edilen bulgular, silimarinin normal dozlarda iyi tolere edildiğini göstermektedir (Zapantis, 2012).

Pek çok bitkisel ajanda olduğu gibi, deve dikeninin de güvenlilik verileri azdır (Forinash, 2012). Genel olarak, güvenliliği ve galaktagog olarak etkinliği ayrıntılı olarak analiz edilmemiş olup daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Dietz, 2016). Papatya ve kivi alerjisi olanlarda çapraz duyarlılık gelişebileceğine dikkat çekilmektedir (National Library of Medicine, 2020).

***Trigonella foenum-graecum* L. (Çemen otu, Bu-yotu)**

Doğu Akdeniz'den Orta Asya ve Etiyopya'ya kadar doğal olarak yetişen çemen otunun Avrupa, Asya ve Amerika kıtalarında pek çok ülkede kültürü yapılmaktadır. Türkiye'de başta Konya ve Kayseri olmak üzere hemen her bölgede yetişmekte ve kültürü yapılmaktadır. Fabaceae familyasına ait bitkinin tohumları özellikle aglikonu diosgenin olan steroidal saponinleri ve alkaloid yapısındaki trigonellini taşırlar (Demirezer, 2007).

Hindistan ve Orta Doğu'da bir baharat olarak yaygın kullanımı olan çemen otu geleneksel olarak sindirime yardımcı olmak, iştahı artırmak amacıyla kullanılmakta, ayrıca galaktagog (Budzynska, 2013) ve antiinflamatuvar olarak yararlanılmaktadır (Nice, 2002). Tohumlarının hipoglisemik, hipokolesterolemik, antinosiseptif, gastroprotektif etkisi nedeniyle de tedavide yer almaktadır. Dahilen iştah açıcı ve haricen lapa şeklinde lokal enflamasyon tedavisinde kullanımı ve salgı artırıcı etkisi 1990'da Komisyon E tarafından onaylanmıştır (American Botanical Council, 2020).

Dünyada en popüler ve yaygın bitkisel galaktagog olarak kullanılan çemen otunun (Patel, 2013) laktojenik özelliği ilk kez 20. yüzyılın başlarında rapor edilmişse de bu tarihten önce de halk arasında galaktagog olarak kullanılmıştır (Rosalle, 2015). Aynı zamanda anne sütünü ek vitaminler ve minerallerle güçlendirmektedir (Patel, 2013). Ancak, galaktagog etkisinin temel olarak psikolojik olabileceği iddia edilmektedir (Sim, 2015).

Etki mekanizması tam bilinmemekle birlikte çemen otunun ter üretimini teşvik ettiği düşünülmekte

ve meme de modifiye ter bezi olduğundan, bu mekanizma ile anne sütü üretimini uyardığı düşünülmektedir. Endokrin sistemini değiştirebilen ve süt üretimini artıran diosgenin içerdiği de bildirilmiştir (Dietz, 2016).

Emzirmeden önce topik olarak memeye uygulandığında bölgede kalıntı kalmamasına dikkat edilmedir, bu durum emzirme performansını etkileyebilir (Nice, 2002).

Geniş çaplı popülerliğine rağmen emziren kadınlardaki kullanımına ilişkin yeterli kalitede çalışma çok azdır. Kontrollü çalışmaları kapsayan bir meta analizde hafif galaktagog etkili olduğu ve güvenlilik profilinin ortaya koyulmadığı belirlenmiştir (National Library of Medicine, 2020).

Tavsiye edilen doz, günde 3-4 kez 2-3 kapsül (kapsül başına 580-610 mg) olup süt üretimi istenen seviyeye ulaştıktan sonra kesilebilir. Birçok kadın 24-72 saat içinde sonuç aldığını bildirmiştir (Forinash, 2012). Bazı anneler ise süt üretiminde bir değişiklik görmediklerini belirtmiştir. Bir günde 3500 mg'ın altındaki dozların birçok kadında etkisi olmadığı bildirilmiştir. Uzun süreli kullanım ile ilgili sorunları gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır (Patel, 2013).

Otuz bir haftadan önce doğmuş bebekleri olan 26 kadında yürütülen iyi tasarlanmış randomize, çift kör bir çalışmada eczanede hazırlanan 1725 mg'lık çemen otu kapsülleri (n=14) ile plasebo (n=12) karşılaştırılmış, her anneye postpartum 5. günde başlamak üzere 21 gün süreyle günde 3 kez ürün verilmiştir. Bu süre boyunca anneler, günde 5-7 kez sütü pompa ile almış ve pompalama sıklığını ve süt hacmini kaydetmişlerdir. Ayrıca, haftada bir serum prolaktin düzeyleri de ölçülmüştür. Beş, 10 ve 15. günlerdeki süt hacmi ve serum prolaktin düzeyleri bakımından her iki grup arasında istatistiksel bir fark ortaya çıkmamıştır. Ancak bu çalışmaya başlangıçta katılan 58 kadının % 44'ünün çalışmayı bitirebilmiş olması bir kısıtlılık olarak kabul edilmiştir (Reeder, 2013).

Küçük bir kesitsel çalışmada, göğüs pompası kullanan 10 kadına ilk hafta temel süt üretimi değerlendirildikten sonra, ikinci hafta günde üç kez çemen otu içeren 3 kapsül (kapsül başına 400-500 mg) verilmiş ve üretilen süt miktarı belirlenmiştir. İlk haftada ortalama miktar 207 ml/gün iken ikinci haftadaki süt üretimi ortalama 464 ml/gün olmuştur. Ne yazık ki, raporda çalışmaya katılan annelerin veya çalışma bittikten sonraki doğum periyodunun özelliklerine ilişkin herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Süt miktarında artış görülmüş fakat yeterli bulunmamıştır. İstenilen düzeyde süt üretimi için kapsül miktarının artırılacağı belirtilmiştir (Zuppa, 2010; Budzyska, 2013).

Türkiye'de yürütülmüş ve çemen otunun yanı sıra rezene ve keçi sedefi de içeren bir çay kullanılmış olan bir çalışmada ise galaktagog etki gösterilmiştir; ancak bu etkinin hangi bitkiden kaynaklanmış olabileceği ortaya çıkmamıştır. Çalışmanın ayrıntıları rezene monografında verilmiştir (Turkyılmaz, 2011).

Söz konusu çalışmalar, çemen otunun anne sütü üretimini harekete geçirdiğini göstermekte ise de anne ve bebekteki olumsuz etkilerin ve kullanılan dozların bildirilmemesi önemli kısıtlılıklardır. Bu çalışmalarda, annenin kalori ve sıvı alımı, kullanılan diğer ilaçlar, emzirme sıklığı ve süresi ve annenin stres/ağrı düzeyi, anne ve bebekteki advers etkiler, uyunç, doz gibi emzirmeyi etkileyen faktörler kontrol edilmiş ve sadece özet biçimde sunulmuştur; bu nedenle verilerin tam değerlendirilmesi mümkün değildir (Forinash, 2012).

Güvenlilik verileri, (advers olaylar ve tolere edilebilirlik bildirilmediğinden) azdır. FDA'nın GRAS listesi kapsamındadır; ancak, bu veriler özellikle laktasyondaki anne ve bebeğe yönelik değildir. Çemen otunun galaktagog olarak rolünü belirlemek için daha fazla randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (Forinash, 2012).

Çemen otu ile vücuda ve vücut sıvılarına akçağağaç şurubu benzeri koku sinerek bebeğin idrarı ya da terini de kokutabilir, bu durum çemen otunun sütle atıl-

dığı fikrini akla getirmektedir (Zuppa, 2010; Zapantis, 2012; Forinash, 2012; Patel, 2013; Rosalle, 2015). Bu da bebeklerde “akçaağaç şurubu idrar hastalığı” ile karıştırılarak yanlış tanı konulmasına neden olabilir. Bu hastalık vücudun proteinlerin belirli bölümlerini parçalayamamasına neden olan bir metabolizma bozukluğudur (Forinash, 2012). Bir vaka raporunda ise çemen otu çayı içen annenin bebeğinde kısa süreli bilinç kaybı gözlenmiştir (Budzynska, 2013).

Çemen otu kullanımını sınırlayan bir kontrendikasyon bulunmamaktadır. Bazı uzmanlar, kumarin türevleri konusunda endişelerini dile getirerek laktasyonda çemen otu kullanımından kaçınılması gerektiğini belirtmiştir. Bunun aksine Amerikan Pediatri Akademisi kumarin türevinin laktasyonda kullanımının uygun olduğu görüşündedir (Nice, 2002). Çemen otu bezelye ailesinden olduğundan, nohut, soya fasulyesi ya da yer fıstığı gibi diğer Fabaceae familyasına ait bitkilere alerjisi olan kişilerde çapraz duyarlılık gelişebilir (Zapantis, 2012; Rosalle, 2015). Diyabetik ya da varfarin kullanan kadınlarda kontrendikedir (National Library of Medicine, 2020).

Çemen otu, tavsiye edilen miktarlarda olmak üzere erken postnatal dönemde 3 aya kadar kullanıldığında muhtemelen güvenilirdir ve ara verme ile advers etkilerin azaldığı bildirilmiştir (Zapantis, 2012).

***Urtica dioica L.*, *U. urens L.* (Isırgan Otu)**

Ülkemizde de yetişmekte olan ısırgan otunun galaktagog olarak kullanımı konusunda uzun süredir devam eden bir ünü vardır. Demir, kalsiyum ve A, C ve K vitaminlerinin yanı sıra fosfor, potasyum, kükürt ve D vitamini gibi birçok besin maddesini içerir. Ayrıca bazı B vitaminlerini ve kayda değer miktarda magnezyum içerir (Demirezer, 2007). Hafif idrar söktürücü ve hemostatik olmasının dışında tıbbi etkisi yoktur. Komisyon E tarafından romatizmal rahatsızlıklar ve idrar yolları enfeksiyonlarında kullanımıyla 1987’de onaylanmıştır (American Botanical Council, 2020).

İnek yemine karıştırılan kurutulmuş ısırgan otunun ineklerde süt üretimini artırdığı söylenmektedir. Bununla birlikte, bitkinin hemostatik niteliği göz önüne alındığında, konsantre bir biçimde kullanılsa, teorik olarak süt üretimini azaltabilir (Westfall, 2003).

Topik olarak meme başına uygulamada, emzirilen bebekte döküntülere yol açabilir (National Library of Medicine, 2020).

Türkiye’den bildirilen bir raporda, ısırgan otu içeren bir çayın tüketilmesi sonucunda bir erkekte jinekomasti, bir kadında da galaktore gelişmiştir. Ölçümlerde erkekte serum östradiolünün çok yüksek, kadında da serum prolaktin düzeyinin hafif yüksek olduğu bulunmuştur. Çayı tükettikten 4-6 hafta sonra düzeyler normalleşmişse de, çayın analizi yapılmadığından içerikle ilgili bilgiler yetersizdir; ayrıca prolaktin düzeyinin yüksekliğinin galaktagog etkiyi artırıp artırmadığı gösterilmemiştir (Sahin, 2007).

Laktasyon döneminde etkinlik ve güvenliliğini kesinlikle destekleyen klinik çalışma bulunmamaktadır (Drugs.com: Stinging Nettle use while breastfeeding, 2020; Mills., 2006).

***Vitex agnus-castus L.* (Hayıt)**

Verbenaceae familyasına ait olan bu bitki, Akdeniz ve Asya ülkeleri ile Türkiye’de Trakya, Batı ve Güney Anadolu’da yaygındır. Meyveleri esansiyel yağlar, iridoitler ve flavonoidlerle zengindir. Ülkemizde meyveleri idrar artırıcı, gaz söktürücü ve yatıştırıcı olarak; tohumları ve filizleri mide ağrısında kullanılmaktadır (Demirezer, 2007; Dugoua, 2008b).

Yüzyıllar boyunca premenstrüel sendrom, siklik mastalji ve menstrüel düzensizlikler, dismenore gibi çeşitli jinekolojik rahatsızlıklar için kullanılmış olup (Tesch, 2003; Dugoua, 2008b; Zapantis, 2012), 1992’de Komisyon E de, bu endikasyonları onaylamıştır (American Botanical Council, 2020).

Hayıtın mastit ve premenstrüel sendrom semptomlarını dopaminerjik etkiyle prolaktin salınmasını

engelleyerek iyileştirdiğini gösteren hayvan ve insan çalışmaları bulunmaktadır (Nice, 2002; Tesch, 2003; Dugoua, 2008b). Deney hayvanlarında emzirme performansı üzerinde etkili olduğunu gösteren sonuçlar elde edilmiştir (American Botanical Council, 2020).

Yapılan çeşitli araştırmalarda düşük dozlarıyla serum prolaktin düzeyini yükselterek laktasyonu artırdığı bildirilmişse (National Library of Medicine, 2020) de yüksek dozlarıyla prolaktin üretimini baskılayarak laktasyonu azalttığını iddia eden raporlar da bulunmaktadır (Dugoua, 2008b). Galaktagog olarak kullanımı ile ilgili veriler çelişkilidir, laktasyona etkisi tartışmalıdır (Zapantis, 2012).

Genellikle iyi tolere edilmekte, yan etkileri hafif seyretmektedir (National Library of Medicine, 2020).

Literatürde, bu bitkiden elde edilen bileşiklerin anne sütüne geçtiğini gösteren bilimsel kurallara uygun bir rapor bulunmamaktadır. Hayıtın düşük toksisite profili ve tolere edilebilirliği, yenidoğanlar için toksik olma ihtimalini azaltır (Dugoua, 2008b). Ancak, meyve özütü, yaklaşık %50-70 oranında yüksek alkol içeriğine sahiptir. Süt içeriğinde değişime neden olmasa bile emzirme performansı üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceği göz önünde bulundurulmalı, daha fazla araştırma yapılmalı ve yeterli bilgiye ulaşana kadar dikkatli olunmalıdır (Nice, 2002). DSÖ monograflarında, yeterli veri bulunmadığı gerekçesiyle kullanımı önerilmemektedir (WHO-Fructus agni casti, 2009).

Tablo 2'de galaktagog olarak kullanılan bitkilerle ilgili veriler özetlenmiştir.

Tablo 2. Galaktagog olarak kullanılan bitkilerin güvenliliği

Galaktagog Olarak Kullanılan Bitkiler	Elde Edilen Veriler	Sonuç	Kaynak
Çemen otu, Rezene	Laktasyonda güvenliliği ile ilgili görüşler çelişkilidir.	Laktasyonda dikkatli kullanılmalıdır. Rezene kullanımı 2 haftayı, çemen otu kullanımı 3 ayı aşmamalıdır.	Nice, 2002; Koren, 2006; Zapantis, 2012; Patel, 2013; Rosti, 1994; Turkyilmaz, 2011; Forinash, 2012; National Library of Medicine, 2020; Silverman, 2018; Budzynska, 2013; Rosalle, 2015; Sim, 2015; Dietz, 2016; Reeder, 2013; Zuppa, 2010;
Deve dikeni, Hint kuşkonmazı, Keçi sedefi, Sarımsak Anason Isırgan otu	Geleneksel kullanımı güvenli olduğunu gösterse de daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.	Laktasyonda dikkatli kullanılmalıdır. Sarımsak minimal riskli sayılabilir.	Nice, 2002; Forinash, 2012; Amer, 2015; Lust, 1996; Mennella & Beauchamp, 1993; Budzynska, 2013; Dietz, 2016; American Botanical Council, 2010; Mills, 2006; Zapantis, 2012; Di Pierro, 2008; Mortel & Mehta, 2013; Abascal, 2008; Dog, 2009; Rosti, 1994; Turkyilmaz, 2011; Salatino, 2017; Ozalkaya, 2018; Denneby, 2010; Westfall, 2003; National Library of Medicine, 2020; Sahin, 2007; Drugs.com: Stinging Nettle use while breastfeeding, 2020.
Hayıt	Laktasyonda kullanımı ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Galaktagog etkisi tartışmalıdır.	Meyve özütünün yüksek oranda alkol içermesi ve yetersiz veri nedeniyle laktasyonda dikkatli olunmalıdır.	Nice, 2002; Dugoua, 2008b; Zapantis, 2012; American Botanical Council, 2020; World Health Organization-Fructus Agni Casti, 2009.
Papatya	Galaktagog etkisi olduğu düşünülmekte ve bu yönde araştırmalar devam etmektedir.	Herhangi bir kayıt olmamakla birlikte iki aydan fazla kullanılması uygun değildir.	Silva, 2018; Brodribb, 2018; National Library of Medicine, 2020.

Laktasyon Döneminde Bitkisel Ürün Kullanımına İlişkin Hasta Bilgilendirmesinde Eczacının Rolü

Günümüzde sağlık çalışanları ile tüketiciler arasında bitkilerle tedavi konusundaki iletişim ve bilgilendirme eksiklikleri ölüme kadar varabilecek olaylar zincirini tetikleyebilmektedir. Çünkü bitkiler şifa amacıyla yaygın olarak kullanılmakla birlikte profesyonel sağlık dünyasında yok sayılıp göz ardı edilmekte; dolayısıyla potansiyel zararları da bilimsel ortamlarda tartışılmamaktadır. Çözüm olarak bu alanda birikimi olan akademisyenler halkı aydınlatma konusunda sorumluluklarını yerine getirmelidirler (Erdem & Eren, 2009).

Emzirme döneminde bitkisel ürün kullanımının yaygınlığı ve yan etki riskleri göz önüne alındığında eczacıların bu hastaları bitkisel ürünlerin ve diyet takviyelerinin kullanımıyla ilgili sorgulaması ve gerekli bilgileri vermesi gerektiği açıktır (Sachs, 2013).

Eczacılar alternatif tedaviler ve laktasyonda sıklıkla kullanılan bitkisel ürünlerin güvenliliği ve etkinliği hakkında yeterli donanıma sahip olmalı, kendilerini sürekli güncel tutmalı ve hasta bakımındaki rollerini artırarak, emziren anneler için farmasötik bakımın iyileştirilmesine katkıda bulunmalıdır (Nice, 2002; Sim, 2013). Bu amaçla hastaları ile iletişim kurmalı ve bitkisel ürünlerin güvenliliği konusundaki bilinç düzeylerini artırmalıdır. Hastalara, bu ürünlerin konvansiyonel ilaçlarla aynı standartlara tabi olmadığı, bileşimindeki aktif maddelerin saflığının ve bebek için güvenliliğinin garanti edilemeyeceği anlatılarak “doğal” sözcüğünün “güvenli” ile eş anlamlı olmadığını anlamaları sağlanmalıdır (Marrone, 1999; Berlin & Briggs, 2005).

SONUÇ

Bu derlemede, emziren annelerde kullanımı yaygın olan ve Türkiye’de yetişen ya da ticari ürünleri bulunan 20 bitki üzerinde yapılan çalışmalar incelenerek, bitkilerin güvenliliği ve bebekler üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Türkiye’de yakın bir zamanda yapılan bir çalışmada süt miktarını artırmak amacıyla

özellikle batı bölgelerinde olmak üzere annelerin en sıklıkla tükettikleri bitki çaylarının sırasıyla rezene çayı (% 25,5), ıhlamur (% 18,2) ve anason (% 11,1) olduğu belirlenmiş, sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Buyuk, 2020).

Tüm dünyada galaktagog olarak bilinen pek çok bitkiye ilişkin bilgiler tarihsel olup kulaktan dolma ve anekdotaldır; bilimsel kurallara uygun çalışmaların sonucuna dayanmamaktadır. Bunlar arasında en çok öne çıkanlar çemen otu, rezene, deve diken, keçi sedefi ve anasondur (Lawrence & Lawrence, 2016).

İlgili literatür değerlendirildiğinde bitkisel ürünler hakkındaki bilgilerin genel olarak geleneksel kullanımlarına dayandığı ve yeterli klinik araştırmanın yapılmadığı, bitkinin etkisi, potansiyel olarak zararlı etkileri ve laktasyonda güvenliliği hakkındaki verilerin oldukça sınırlı olduğu ve standartlaştırılmış bir raporlama mekanizmasının eksik olduğu görülmüştür.

Ayrıntılı veri bulunmaması, sağlık uzmanlarının emziren kadınları bitkilerin güvenli kullanımı ile ilgili bilgilendirmesini engellemektedir (Sim, 2015). Bu nedenle, tüketici güvenliğini artırmak için sistematik araştırmalara ihtiyaç vardır (Ernst, 2004).

Bitkisel ürünler hakkındaki tek kaygı kullanımının güvenliliği veya bilgi eksikliği değildir. Her ne kadar bitkisel müstahzarlardaki maddelerin güvenli olduğu varsayılabilir, ürün bütünlüğü tartışmalıdır. Şu anda bu ürünler için endüstriyel anlamda standart kalite güvencesi mekanizmaları bulunmamaktadır. Bu nedenle ürünlerin etkisi ve saflığı değişiklik gösterebilir. Başka bir karmaşa ise, aynı bitkinin farklı bölümlerinin farklı etkilere neden olabilmesi ve bitkisel müstahzarlar için kullanılan bitkilerin etkisinin nerede ve nasıl yetiştirildiklerine göre farklılık gösterbilmesinden kaynaklanmaktadır (Marrone, 1999).

Bu tür ürünler bağımsız olarak analiz edildiğinde, elde edilen sonuçlar ürünlerin ağır metaller ve pestisit kalıntıları ile kontamine olabildiğini göstermektedir ki bu durum tüketicinin sağlığını riske sokmaktadır (Ernst, 2002).

Sonuç olarak, hem hastalar hem de sağlık uzmanları bitkisel ürünlere dikkatli bir şekilde yaklaşmalı ve bitkisel ürün kullanımında, piyasaya çıkmadan önce üretim, kanıtlanmış etkinlik ve güvenilirlik için çeşitli standartlara tabi olan konvansiyonel ilaçları kullanırken olduğu gibi özen göstermelidir.

Eczacılar çağdaş bir hizmet çerçevesinde, bu konuda son derece önemli bir pozisyonda olup, laktasyondaki kadınlarda bitkilerin kullanımını konusunda bilgilerini güncellemeli, bilimsel bir meslek mensubu olarak hizmet etmelidirler (Sim, 2013).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar finansal veya başka bir yolla çıkar çatışmaları olmadığını beyan ederler.

YAZAR KATKI ORANI

Derleme konusunun belirlenmesi (Çeliker A.), çalışma metninin hazırlanması (Payas A., Çeliker A.), metnin değerlendirilmesi (Çeliker A.), literatür taraması (Payas A., Çeliker A.)

KAYNAKLAR

- Abascal, K. & Yarnell, E. (2008). Botanical galactagogues, *Alternative and Complementary Therapies*, 14(6), 288-294. doi:10.1089/act.2008.14602
- Amer, M. R., Cipriano, G. C., Venci, J. V., Gandhi, M. A. (2015). Safety of popular herbal supplements in lactating women. *Journal of Human Lactation*, 31(3), 348-353. doi:10.1177/0890334415580580
- American Botanical Council – The Commission E monographs. <http://cms.herbalgram.org/commissione/Monographs/Monograph0185.html>. Erişim tarihi. 6 Kasım 2020.
- Bacanlı, M., Başaran, N., Başaran, A. A. (2012). İlaç-Bitkisel ilaç kullanımının toksikolojik sonuçları. *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 1(2), 83-94.
- Baytop, T. (1999). Türkiye’de bitkilerle tedavi. s.81-84. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Bent, S. (2008). Herbal medicine in The United States: Review of efficacy, safety and regulation. *Journal of General Internal Medicine*, 23(6), 854-859. doi:10.1007/s11606-008-0632-y
- Berlin, C. M. & Briggs, G. G. (2005). Drugs and chemicals in human milk. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 10(2), 149-159. doi:10.1016/j.siny.2004.09.016
- Bopana, N. & Saxena, S. (2007). *Asparagus racemosus*—Ethnopharmacological evaluation and conservation needs. *Journal of Ethnopharmacology*, 110(1), 1-15. doi: 10.1016/j.jep.2007.01.001
- Brodribb, W., Academy of Breastfeeding Medicine. (2018). ABM clinical protocol# 9: Use of galactagogues in initiating or augmenting maternal milk production, second revision 2018, *Breastfeeding Medicine*, 13(5), 307-314. doi:10.1089/bfm.2018.29092.wjb
- Budzynska, K., Gardner, Z. E., Dugoua, J. J., Low Dog, T., Gardiner, P. (2012). Systematic review of breastfeeding and herbs. *Breastfeeding Medicine*, 7(6), 489-503. doi:10.1089/bfm.2011.0122
- Budzynska, K., Gardner, Z. E., Dog, T. L., Gardiner, P. (2013). Complementary, holistic, and integrative medicine: Advice for clinicians on herbs and breastfeeding. *Pediatrics in Review*, 34(8), 343. doi: 10.1542/pir.34-8-343
- Demirezer, Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ., Şener, B. (2007). Tedavide kullanılan bitkiler “FFD Monografileri”. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi.
- Di Pierro, F., Callegari, A., Carotenuto, D., Tapia, M. M., (2008). Clinical efficacy, safety and tolerability of BIO-C (micronized Silymarin) as a galactagogue. *Acta Biomed*, 79(3), 205-210.
- Dietz, B. M., Hajirahimkhan, A., Dunlap, T. L., Bolton, J. L. (2016). Botanicals and their bioactive phytochemicals for women’s health. *Pharmacological Reviews*, 68(4), 1026-1073. doi: 10.1124/pr.115.010843

- Dog, T. L. (2009). The use of botanicals during pregnancy and lactation. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 15(1), 54.
- Drugs.com: Anise use while breastfeeding. (2020). <https://www.drugs.com/breastfeeding/anise.html>, Erişim tarihi: 10 Eylül 2020.
- Drugs.com: Parsley use while breastfeeding. (2020). <https://www.drugs.com/breastfeeding/parsley.html>, Erişim tarihi: 10 Eylül 2020.
- Drugs.com: Stinging Nettle use while breastfeeding. (2020). <https://www.drugs.com/breastfeeding/stinging-nettle.html>, Erişim tarihi: 10 Eylül 2020.
- Dugoua, J. J., Seely, D., Perri, D., Koren, G., Mills, E. (2006). Safety and efficacy of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) during pregnancy and lactation. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 13(3), 257-261.
- Dugoua, J. J., Mills, E., Perri, D., Koren, G. (2006a). Safety and efficacy of ginkgo (*Ginkgo biloba*) during pregnancy and lactation. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 13(3), 277-284.
- Dugoua, J. J., Mills, E., Perri, D., Koren, G. (2006b). Safety and efficacy of St. John's wort (*Hypericum*) during pregnancy and lactation. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 13(3), e268-76.
- Dugoua, J. J., Seely, D., Perri, D., Mills, E., Koren, G. (2008a). Safety and efficacy of Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) during pregnancy and lactation, *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 15(1), 80-86.
- Dugoua, J. J., Seely, D., Perri, D., Koren, G., Mills, E. (2008b). Safety and efficacy of chastetree (*Vitex agnus-castus*) during pregnancy and lactation. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 15(1), 74-79.
- Eglash, A. (2014). Treatment of maternal hypergalactia. *Breastfeeding Medicine*, 9(9), 423-425. doi: <https://doi.org/10.1089/bfm.2014.0133>
- Eid, A. M. & Jaradat, N. (2020). Public knowledge, attitude, and practice on herbal remedies used during pregnancy and lactation in West Bank Palestine. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 46. doi: 10.3389/fphar.2020.00046
- Erdem, S.& Eren P. A. (2009). Tedavi amacıyla kullanılan bitkiler ve bitkisel ürünlerin yan etkileri. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 66(3), 133-141.
- Ernst, E. (2002). The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's wort, ginseng, echinacea, saw palmetto, and kava. *Annals of Internal Medicine*, 136(1), 42-53. doi: 10.7326/0003-4819-136-1-200201010-00010
- Ernst, E. (2004). Risks of herbal medicinal products. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 13(11), 767-771.
- Forinash, A. B., Yancey, A. M., Barnes, K. N., Myles, T. D. (2012). The use of galactogogues in the breastfeeding mother. *Annals of Pharmacotherapy*, 46(10), 1392-1404. doi: 10.1345/aph.1R167
- Goyal, R., Singh, J., Lal, H. (2003). *Asparagus racemosus*-An update. *Indian journal of Medical Sciences*, 57(9), 408-414.
- Hosseinzadeh, H; Tafaghodi, M.; Abedzadeh, S.; & Taghiabadi, E. (2014). Effect of aqueous and ethanolic extracts of *Pimpinella anisum* L. seeds on milk production in rats. *Journal of Acupuncture & Meridian Studies*. 7(4):211-216. doi: 10.1016/j.jams.2013.10.004
- İstanbuluoğlu, S. & Çeliker, A. (2018). İlaç-Bitkisel ürün etkileşimlerinin önlenmesinde eczacının rolü. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 43(3), 291-305.

- Klier, C., Schäfer, M., Schmid-Siegel, B., Lenz, G., Mannel, M. (2002). St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)-Is it safe during breastfeeding? *Pharmacopsychiatry*, 35(01), 29-30. doi: 10.1055/s-2002-19832
- Koren, G., Mills, E., Dugoua, J. J., Perri, D. (2006). Herbal medicines in pregnancy and lactation: An evidence-based approach. *Herbal medicines*. CRC press, 299-224.
- Lawrence, R. A. & Lawrence, R. M. (2016). Medications, herbal preparations, and natural products in breast milk. R. A. Lawrence, R. M. Lawrence (Ed.) *Breastfeeding. A guide for the medical profession*. 8th.ed. içinde. s.364-406. Philadelphia: Elsevier.
- Lust, K. D., Brown, J. E., Thomas, W. (1996). Maternal intake of cruciferous vegetables and other foods and colic symptoms in exclusively breast-fed infants. *Journal of American Dietetic Association*, 96(1), 46-48. doi: 10.1016/S0002-8223(96)00013-2
- Marrone, C. M. (1999). Safety issues with herbal products. *Annals of Pharmacotherapy*, 33(12), 1359-1362. doi: 10.1345/aph.19097
- Mennella, J. A. & Beauchamp, G. K. (1993). The effects of repeated exposure to garlic-flavored milk on the nursing's behavior. *Pediatric Research*, 34(6), 805-808. doi:10.1203/00006450-199312000-00022
- Mills, E., Dugoua, J.J., Perri, D., Koren, G. (2006). Herbal medicines in pregnancy and lactation. s. 277-280. London: Taylor & Francis.
- Mortel, M. & Mehta, S. D. (2013). Systematic review of the efficacy of herbal galactagogues. *Journal of Human Lactation*, 29(2), 154-162. doi: 10.1177/0890334413477243
- National Library of Medicine (2020). Drugs and lactation database (LactMed). Adres: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/> . Erişim tarihi: 10 Kasım 2020
- Nayeri SD, Kheirkhah M, Janani L. (2019). The effect of chamomile ointment on the healing of breastfeeding mothers' nipple sore-A randomized controlled clinical trial. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences-JEMDS*.;8:1399-1404. doi: 10.14260/jemds/2019/311.
- Nice, F. (2002). Herbals and breastfeeding. *The Journal of Modern Pharmacy*, 9(2), 16-19.
- Ozalkaya, E., Aslandođdu, Z., Ozkoral, A., Topcuođlu, S., Karatekin, G. (2018). Effect of a galactagogue herbal tea on breast milk production and prolactin secretion by mothers of preterm babies. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 21(1), 38-42.
- Patel, H. N., Desai, H. B., Krishnamurthy, R. (2013). Plant as a booster for lactation, *Natural Products: An Indian Journal*, 9(7), 298-304.
- Reeder C, Legrand A, O'Conner-Von S. (2013). The effect of fenugreek on milk production and prolactin levels in mothers of premature infants. *Clinical Lactation*, 4, 159-165
- Rosalle, E. (2015). Milking the information: Resources on herbal lactation aids. *Journal of Consumer Health on the Internet*, 19(2), 93-99. doi:10.1080/15398285.2015.1035592
- Rosti L., Nardini A., Bettinelli M. E., Rosti, D. (1994). Toxic effects of a herbal tea mixture in two newborns. *Acta Paediatrica*, 83(6), 683. doi:10.1111/j.1651-2227.1994.tb13115.x
- Sachs, H. C. (2013). The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: An update on selected topics. *Pediatrics*, 132(3), 796-809. doi: 10.1542/peds.2013-1985
- Sahin, M., Yilmaz, H., Gursoy, A., Nar, A., Bascil Tutuncu, N., Guvener, Demirag, N. (2007). Gynaecomastia in a man and hyperoestrogenism in a woman due to ingestion of nettle (*Urtica dioica*). *New Zeland Medical Journal*, 120, (1265), 2803 U2803

- Salatino, S., Giacomelli, L., Carnevali, I., Giacomelli, E. (2017). The role of natural galactagogues during breastfeeding: Focus on a *Galega officinalis* based food supplement. *Minerva Pediatrica*, 69(6), 531-537. doi: 10.23736/s0026-4946.16.04797-6
- Seely, D., Dugoua, J. J., Perri, D., Mills, E., Koren, G. (2008). Safety and efficacy of *Panax ginseng* during pregnancy and lactation. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 15(1), 87-94.
- Shinde, P., Patil, P., Bairagi, V. (2012). Herbs in pregnancy and lactation: A review appraisal. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(9), 3001.
- Siegel RK. (1979). Ginseng abuse syndrome: Problems with the panacea. *Journal of American Medical Association (JAMA)*, 241(15):1614-1615.
- Silva, F. V., Dias, F., Costa, G., Campos, M. D. G. (2018). Chamomile reveals to be a potent galactagogue: The unexpected effect. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31(1), 116-118. doi:10.1080/14767058.2016.1274300
- Silverman A. L., Kumar A., Borum M. L. (2018). Re: "Herbal use during breastfeeding" by Anderson. (*Breastfeeding Medicine*, 2017, 12(9):507-509), *Breastfeeding Medicine*, 13,301.
- Sim, T. F., Sherriff, J., Hattingh, H. L., Parsons, R., Tee, L. B. (2013). The use of herbal medicines during breastfeeding: A population-based survey in Western Australia. *BMC Complementary And Alternative Medicine*. 13(1), 317. doi: 10.1186/1472-6882-13-317
- Sim, T. F., Hattingh, H. L., Sherriff, J., Tee, L. B. (2015). The use, perceived effectiveness and safety of herbal galactagogues during breastfeeding: A qualitative study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(9), 11050-11071. doi: 10.3390/ijerph120911050
- Şarışen, Ö. & Çalışkan, D. (2005). Fitoterapi: Bitkilerle tedaviye dikkat. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi (STED)*, 14(8), 182-187.
- Tesch, B. J. (2003). Herbs commonly used by women: An evidence-based review. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 188(5), 44-55. doi: 10.1067/mob.2003.402
- Turkylmaz, C., Onal, E., Hirfanoglu, I. M., Turan, O., Koç, E., Ergenekon, E., et al. (2011). The effect of galactagogue herbal tea on breast milk production and short-term catch-up of birth weight in the first week of life. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 17(2), 139-142. doi: 10.1089/acm.2010.0090
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK). (2010). Geleneksel bitkisel tıbbi ürünler yönetmeliği. <http://www.titck.gov.tr>, Erişim tarihi: 16 Ekim 2019.
- Wedig, K. E. & Whitsett, J. A. (2008). Down the primrose path: Petechiae in a neonate exposed to herbal remedy for parturition. *Journal of Pediatrics*, 152(1), 140.
- Westfall, R. E., (2003). Galactagogue herbs: A qualitative study and review. *Canadian Journal of Midwifery Research and Practice*, 2(2), 22-27.
- World Health Organization. (2009). *Fructus Agni Casti*. WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 4. içinde. s. 9-29. Salemo Paestum, Italy: WHO.
- Yeşilada, E. (2002). Hekim, alternatif tedavi ve modern tıp. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi (STED)*, 11(6), 223-225.
- Zapantis, A., Steinberg, J. G., Schilit, L. (2012). Use of herbals as galactagogues. *Journal of Pharmacy Practice*, 25(2), 222-231. doi: 10.1177/0897190011431636

Zuppa, A. A., Sindico, P., Orchi, C., Carducci, C., Cardillo, V., Catenazzi, P., et al. (2010). Safety and efficacy of galactogogues: Substances that induce, maintain and increase breast milk production. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 13(2), 162-174. doi:10.18433/J3DS3R

Bağımlılık Yapan Maddelerin Gebelik Döneminde Kullanımının Değerlendirilmesi

Ayçe ÇELİKER* , Damla BOLAT**

The Evaluation of The Use of Dependency Substances During Pregnancy

SUMMARY

Substance dependency is an increasingly important problem throughout the world. Alcohol and cigarette addiction, as well as the use of narcotics and stimulants have increased very seriously. Individuals using these substances cause serious harm to themselves and their environment. The use of such substances during pregnancy adversely affects maternal health and the development of the fetus. Substance-dependent women do not get checked their examinations regularly during pregnancy and substance abuse can be realized at the final stage of the pregnancy. For this reason, health care personnel should be able to identify, guide and educate pregnant women who use drugs, especially focusing on those that abusers of drugs and other substances, so that the negative effects of the substance(s) on the mother, fetus and newborn can be minimized. In this study, the structures, general characteristics, metabolisms, and impacts on the fetus of illicit and abused substances in Turkey were compiled. Besides, the role of pharmacists in prevention and management of substance dependency was emphasized.

Key Words: Illegal substance, addiction, abuse, recreational, pregnancy, teratogenicity.

Bağımlılık Yapan Maddelerin Gebelik Döneminde Kullanımının Değerlendirilmesi

ÖZ

Madde bağımlılığı dünyanın her yerinde giderek artan önemli bir problemdir. Alkol ve sigara bağımlılığı yanında uyuşturucu ve uyarıcı madde kullanımında da çok ciddi artışlar görülmektedir. Bu maddeleri kullanan bireyler kendilerine ve çevrelerine ciddi zararlar vermektedir. Gebelikte bu tür maddelerin kullanımı anne sağlığını ve fetüsün gelişimini olumsuz yönde etkilemektedir. Madde bağımlısı kadınlar gebelik sırasında kontrollerini yeterince yaptırmamaktadır ve madde bağımlısı oldukları son aşamada ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle sağlık personelinin başta ilaç ve başka maddelerin kötüye kullanımını engelleyici çalışmalar olmak üzere, madde kullanan gebe kadınları erken dönemde belirlemesi, yönlendirmesi ve eğitimi, böylece kullanılan maddenin/maddelerin gebe, fetüs ve yenidoğan üzerinde oluşturduğu olumsuz etkilerinin en aza indirilmesi yönünde etkinlik göstermesi gerekir. Bu çalışmada Türkiye'de sıklıkla kullanılan yasa dışı maddelerin ve yasa dışı olmayıp suistimal edilen madde ve ilaçların yapıları, genel etkileri, metabolizmaları ve gebelikte kullanıldığında anne ve fetüse olan etkileri derlenmiş olup madde bağımlılığının önlenmesi ve tedavisinde eczacıların rolü vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Yasa dışı madde, bağımlılık, suistimal, kötüye kullanım, keyif verici, gebelik, teratojenite.

Received: 01.10.2020

Revised: 08.11.2020

Accepted: 28.11.2020

* ORCID NO: 0000-0001-6753-6844, Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, Ankara, 06100

** ORCID NO: 0000-0003-3824-3393, Department of Pharmaceutical Technology-Cosmetology, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, Ankara, 06100

* Corresponding Author: Ayçe ÇELİKER

Tel: 0312-305 21 33, Fax: 0312-305 20 39, e-mail: aycelike@hacettepe.edu.tr

GİRİŞ

“Yineleyen sorunlar ve istenmeyen sonuçlara karşın uygunsuz, tekrarlayıcı madde kullanma” şeklinde tanımlanabilen maddenin kötüye kullanımı (suistimali), tüm toplumları ilgilendiren önemli bir sorundur (Şimşek, 2010; Genç ve Mihmanlı, 2014). Bağımlılık ise “Bireyin beden ve ruh sağlığını, aile, toplum ve iş uyumunu bozacak derecede sık ve fazla miktarda madde kullanma, madde alma isteğini durduramama” olarak tanımlanmaktadır (Şimşek, 2010). Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı psikoaktif maddelerle olur ve bunlar merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinden etkilerini gösterirler (Genç ve Mihmanlı, 2014). Konuyla ilgili bir diğer terim de “Keyif verici maddeler” olup tıbbi gerekçe olmadan psikoaktif özellikleri için kullanılan yasal ve yasal olmayan ilaçları / maddeleri kapsamaktadır (Mann, 2016). Keyif verici özellikli “ödüllendirme” kavramı ile de ilgilidir. Bağımlılık yapan maddeler keyif verici özelliktedir, ancak keyif verici etkilerine hızla tolerans geliştiğinden aynı keyfi duymak için dozu artırmak gerekir; bu da hızla fiziksel bağımlılık gelişimine ve yoksunluk krizine yol açarak kısır döngüye dönüşür (Uzay, 2009). Keyif verici maddeler genellikle analjezikler, depresanlar, uyarıcılar ve halüsinojenler şeklinde sınıflandırılmaktadır.

Kadınlar sosyal hayatta özgüvenlerini artırmak, sorunlarıyla başa çıkmak, rahatlamak ve kilo vermek gibi nedenlerle maddeleri kötüye kullanmaya yönelmektedirler (Kutlu, 2011). Bu maddelere alkol, sigara, bazı yasal ilaçlar ve yiyeceklerle, yasal olmayan maddeler örnek verilebilir (Kutlu, 2011; Genç ve Mihmanlı, 2014). Bir maddenin kullanımını genellikle diğer maddelerin kullanımı izlemektedir ve bu durum çoklu madde kullanımına neden olmaktadır (Genç ve Mihmanlı 2014). Özellikle bazı yasal ilaçlar ve alkol kendi yan etkilerinin yanı sıra, yasa dışı maddelerin kullanımına da zemin hazırladığı için önemlidir (Cimete, 2002).

Ülkemizde, suistimal edilen ilaçların reçete ile satılması kısmen kontrollü kullanımlarını sağlarken, sigara, alkol ve yasa dışı maddelerin kullanımında bu kontrol mümkün olmamaktadır ve bu durum madde kullanım yaygınlığı için ortam hazırlamaktadır (Cimete, 2002). Gebelikte bu tür maddelerin kullanımı, gebeye zarar vermekle birlikte, fetüste de

fiziksel ve mental sorunlara neden olmaktadır (Genç ve Mihmanlı, 2014). Bu maddelerin etkileri kullanılan maddeye, maddenin dozuna, kullanım yoluna ve ne sıklıkla kullanıldığına bağlı olarak değişmektedir (Forray ve Foster, 2015). Gebelikte madde kullanımı ile karşılaşıldığında sağlık personeli multidisipliner bir yaklaşımla hastayı değerlendirmeli ve gerekli müdahalede bulunmalıdır (Genç ve Mihmanlı, 2014).

Bu çalışmada, sigara, alkol, bazı yasa dışı maddeler ve yasa dışı olmayıp suistimal edilen maddelerin gebe, fetüs ve yenidoğan üzerindeki etkileri incelenerek, gebelik döneminde olan madde bağımlılarıyla ilgili karşılaşabilecek eczacılar için konuya ilişkin bir kaynak oluşturmak amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Aşağıda, Türkiye’de sıklıkla kullanılan bağımlılık yapıcı maddelerin temel özellikleri ve gebelikteki etkilerine ilişkin bilgiler özetlenmiştir.

Yasa Dışı Madde Tanımı ve Türkiye’de Yasa Dışı Kabul Edilen Maddeler

Yasa dışı madde; kullanıldığında MSS’de duyu ve davranışlarda değişiklik yapan; ileri aşamalarda bağımlılık oluşturan; yokluğunda yoksunluk sendromuna neden olan; birey ve toplum için maddi ve manevi zararlar oluşturan; yasaların kullanılmasını, bulundurulmasını ve satışını yasakladığı toksik maddelerdir (Güngör, 2018).

Türkiye’de Yasa Dışı Kabul Edilen Maddeler

Bin dokuz yüz otuz üç, 1968, 1982, 1997, 2011, 2014 yıllarında yapılan yasal düzenlemelerle sırasıyla afyon, morfin ve %0,20 den fazla morfin içeren tüm müstahzarlar, eroin ve %0,20 den fazla eroin içeren tüm müstahzarlar, kokain ve %0,10 dan fazla kokain içeren tüm müstahzarlar; Liserjik Asit Dietilamid (LSD); meskalin, psilosibin, psilosin, tetrahidrokanabinol (THC), amfetamin ve metamfetamin; amfetaminin sentetik türevleri; John William Huffman (JWH) grubu kannabinoidler; fensiklidin 12.06.1933 tarihinde kabul edilen 2313 sayılı “Uyuşturucu maddelerin murakabesi hakkında kanun”un 19. maddesine göre uyuşturucu madde kapsamına alınan maddelerdir (Resmi Gazete: sayı:2435, 1933; sayı:12802, 1968; sayı:17803, 1982; sayı:23082, 1997; sayı:27845, 2011; sayı:28893, 2014)

A-Yasa Dışı Maddeler ve Gebelikteki Etkileri

Aşağıda, sıklıkla kötüye kullanılan bazı yasa dışı maddelerin genel fizyolojik ve farmakolojik etkileriyle gebelik döneminde kullanımlarıyla ortaya çıkan etkileri derlenmiştir.

Amfetaminler

Amfetaminler, D-amfetamin, metilamfetamin, metilfenidat, fenmetrazin, fendimetrazin, amfep-ramon, fenetilin vb ni içeren psikostimülan özellikte maddelerdir (Uzbyay, 2009). Ekstazi (ectasy) ve iv (N-etil-3-4-metilendioksümetamfetamin) de benzeri maddelerdir (Ögel, 2017). Ülkemizde “speed” olarak tanınmaktadır (Ögel, 1998).

Amfetamin MSS uyarıcısı, halüsinojenik ve anoreksijenik özellikte bir madde olup günümüzde narcolepsi (uyku hastalığı), obezite, hiperaktivite ve dikkat eksikliği tedavilerinde kırmızı reçeteli olarak hekim kontrolünde kullanılmaktadır (Uzbyay, 2009; NPAmatem-Amfetamin, 2020).

Amfetamin suistimal edilen bir madde olarak tüm dünyada çok yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Güngör, 2018). Beyaz toz halindedir; yutulabilir, burundan çekilebilir veya daha az sıklıkla enjekte edilebilir (European Monitoring Centre For Drugs and Drug Addiction - Amphetamine drug profile, 2015). Oral kullanımdan sonra etkisi genellikle 30 dakika içinde başlar ve saatlerce sürer. Tüm amfetaminler etkilerini noradrenalin ve dopamin nörotransmitter sistemlerinin veya serotonin ve glutamat nörotransmitterlerinin aktivitesini artırarak gösterir ve bu etki sonucunda bağımlılık oluşur (Arıkan, 2012-1; European Monitoring Centre For Drugs and Drug Addiction - Amphetamine drug profile, 2015; Güngör, 2018). Amfetamin bağımlılık yapma etkisinin yanında kalp hızında ve kan basıncında artma, midriyazis, terleme, titreme, bulantı, kusma, iştah azalması, kilo kaybı, kas zayıflığı, diskinezi, solunum problemleri, koma, beyin ödemi ve beyin kanamasına neden olabilir. Ayrıca dikkati, uyanıklığı ve özgüveni artırır, yorgunluğu azaltır; öfori, gerginlik, öfke, kaygı bozukluğu, konfüzyon, aşırı hareketlilik, konuşkanlık ve halüsinasyonlara neden olur. Yoksunluğunda huzursuzluk, yorgunluk, psikotik bozukluklar, duygu-durum bozuklukları, uyku bozuklukları gözlenebilmek-

tedir (Arıkan, 2012-1; Güngör, 2018). Bu belirtiler 2-4 günde maksimuma ulaşır ve 1 hafta içinde kaybolur (Arıkan, 2012-1).

Amfetaminlerin Gebelikteki Etkileri

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Gıda ve Besin Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) amfetamini C sınıfına almışsa da metilfenidat için sınıf belirlenmemiştir (Drugs.com, 2018); ancak Avustralya sınıflandırmasına göre metilfenidat D grubundadır (Australian Government-Therapeutic Goods Administration, 2020). Fetal beyin gelişimini olumsuz etkiler, ayrıca vazokonstriksiyonla plasentaya ulaşan kan miktarını azaltır; embriyo yeterli besini alamayabilir (Scott ve Lust, 2010; Stephens ve Yates, 2015). Gebelik sırasında amfetamin ve benzerlerinin kullanımı kalp defektlerine, gastroşizise, biliyer atreziye, yarı damak oluşumuna, kolestazise, letarjiye, hipotoniye ve tremorlara neden olabilir; ayrıca bebeklerde düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve ölü doğum riskini yükseltir (Cimete, 2002; Scott ve Lust, 2010; Stephens ve Yates, 2015, Smid, 2019). Yenidoğanlarda ajitasyon, takipne, kusma, titreme ve sıcaklığa dayanıksızlık şeklinde yoksunluk semptomları bildirilmiştir (Scott ve Lust, 2010; Stephens ve Yates, 2015). Prenatal dönemde amfetaminlere maruz kalan çocukların 14-15 yaşlarında okul başarılarında yaşıtlarına göre bir yıl geride kaldıkları gözlenmiştir (Genç ve Mihmanlı, 2014). Farklı amfetamin türevlerinin maternofetal etkilerinin farklılıklarını araştıran özel bir çalışma olmamasına karşı etki mekanizmalarındaki benzerliklerinden dolayı eşdeğer olarak kabul edilmeleri gerekmektedir (Stephens ve Yates, 2015).

Ekstazi (3,4 metilendioksümetamfetamin-MDMA)

MDMA ya da bilinen adı ile “ekstazi”, amfetamin benzeri ve orta derecede halüsinojenik ve uyarıcı sentetik bir maddedir (Arıkan, 2012-1). Ancak sıklıkla içinde safsızlık içerdiği bildirilmektedir (Darton, 2016). Kapsül ya da tablet formları şeklinde ağızdan alınır veya inhalasyonla ya da iv olarak uygulanır (Arıkan, 2012-1). Etkisi genellikle 30 dakika içinde başlar ve 4-6 saat sürer (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction - MDMA drug profile, 2013). Etkisini dopaminerjik ve serotoninjik

sistem üzerinden gösterir ve serotoninini tüketerek yemek yeme, nefes alma, uyuma gibi normal işlevleri değiştirmek suretiyle kişinin ruhsal yapısını bozar; düşünme bozuklukları ve agresif davranışlara (huzursuzluk, depresyon, uykusuzluk bazen halüsinasyonlar ve paranoid düşünceler) yol açar; ayrıca nistagmus, erektil disfonksiyon, ağrı eşliğinde yükselme ve kardiyovasküler etkiler de bildirilmiştir (Darton, 2016; NPAmatem-Ekstazi, 2020). Uzun süre kullanımda sarhoşluk hissi, yorgunluk, depresyon, huzursuzluk, anksiyete, korku, paranoya, çene kaslarında kasılma, empati, özgüven kaybı görülebilir (Darton, 2016). Yoksunluk belirtileri boşluk duygusu, bitkinlik, depresyon, ajitasyon, huzursuzluk, panik atak, uyku ve yeme bozuklukları, gerçeklikten kopuş, paranoya ve vücudun çeşitli yerlerinde gelişen ağrılardır (Arıkan, 2012-1; Ögel, 2017).

Ekstazinin Gebelikteki Etkileri

Hayvan deneyleri, yüksek dozlarda MDMA'ya maruz kalındığında fetal gelişimde bozulmalar olduğunu göstermiştir fakat gebe kadınların çoğu ekstazi ile birlikte başka zararlı maddeler de kullandıklarından net olarak MDMA'nın insandaki zararları kesin olarak belirlenememiştir (Stephens ve Yates, 2015; OTIS-MDMA Fact Sheet, 2018). İnsanlarda yapılan bazı çalışmalarda, kas-iskelet ve kardiyovasküler sistemle ilgili anomaliler ile gastroşizis bildirilmiştir (Smid, 2019). Bir çalışmada doğum öncesi MDMA maruziyetinden iki yıl sonrasına kadar bebeklerin motor becerilerinde gecikmeler gözlenmiştir (National Institute On Drug Abuse-MDMA (Ecstasy) Abuse, 2017). Hayvanlarda yapılan davranış çalışmalarında MDMA'ya maruz kalmanın ardından öğrenme, motor beceriler ve hafıza testleri üzerinde önemli olumsuz etkiler bulunmuştur (National Institute On Drug Abuse-MDMA (Ecstasy) Abuse, 2017; Smid, 2019). Doğum öncesi MDMA ve alkole maruz kalan sıçanların yavrularında aktivitede azalma, hafızada ve nöronal gelişimde bozulma olmasına rağmen bu etkilerin sadece MDMA'ya bağlı olup olmadığı belirlenememiştir (National Institute On Drug Abuse-MDMA (Ecstasy) Abuse, 2017).

Fenetilin (Amfetamin etilteofilin, amfetilin)

Piyasada en çok Captagon® müstahzarıyla tanın-

makta ise de ülkemizde satışı yasaktır (Ögel, 1998). İlk kez 1960'ların başında sentezlenmiş olup, FDA onayı olmamakla birlikte, kan basıncını amfetamin kadar artırmadığından kalp hastaları da dahil olmak üzere pek çok hastada psikostimülan ve analeptik olarak dikkat eksikliği ve hiperaktivite sendromu, narkolepsi ve depresyon tedavilerinde yer bulmuştur. Öğrenciler ve şoförler arasında uyanıklığı artırmak ve kadınlarda anorektik olarak oral, iv, sc ve intraperitoneal olarak (amfetaminden daha az da olsa) suistimal edilmektedir (Katselou, 2019). Oral alımda dozun yaklaşık ¼'ü amfetamine, 1/7'si teofiline metabolize olur (Ellison, 1970). Güney Avrupa ve Orta Doğu ülkelerinde çok popüler bir narkotik olarak yasa dışı ticareti yapılmaktadır (Yedam, 2020). İçeriği farklı olup Captagon® ismiyle pazarlanan sahte ürünlere de rastlanmaktadır. Fenetilin, direkt olarak MSS'ye etki eder, taşikardi, öfori, olağanüstü güçlere sahip olma duygusu, hipertermi, uzun süre uyanık kalma, takipne ve hipertansiyona yol açar. Aşırı bir enerji ile anoreksiye yol açmaktadır. Uzun süre kullanımda depresyon, uyku bozukluğu, uyuşukluk gelişir (Yedam, 2020).

Fenetilin Gebelikteki Etkileri

Amfetaminin Gebelikteki Etkilerine Bakınız.

Fensiklidin

Fensiklidin 1-(1-fenilsikloheksil) piperidin (PCP) N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olup 1950'lerde intravenöz anestezi olarak geliştirilmiş fakat halüsinasyonlarla postoperatif deliryum yaşayan hastaların sıklığı nedeniyle tıbbi kullanımı sonlandırılmıştır (Drug Enforcement Administration, 2013; Palaska ve Özkanlı, 2017). Halüsinojen olarak suistimal edilmektedir (Darton, 2016).

PCP suda ve alkolde kolayca çözünen beyaz kristal toz şeklinde olup tadı acıdır (Drug Enforcement Administration, 2013; Phencyclidine (PCP), 2018). Tablet, kapsül ve renklendirilmiş toz formlarında satılabilir (Drug Enforcement Administration, 2013). Halk arasında "melek tozu" olarak bilinir (Drugs.com-Phencyclidine (PCP), 2018). Ağızdan alınabilir, burundan çekilebilir veya sigara gibi kullanılabilir, etkileri de uygulama yoluna ve doza göre değişir. Sarhoş edici etkiler, sigara şeklinde içtikten 2-5 dakika oral alımdan 30-60 dakika sonra başlayıp 4-8 saat sü-

rer (Drug Enforcement Administration, 2013; Drugs.com-Phencyclidine (PCP), 2018). Psikolojik etkileri; çevreden uzaklaşma, halüsinasyonlar, paranoya, şizofreni ve anksiyetedir (Drug Enforcement Administration, 2013; Drugs.com-Phencyclidine (PCP), 2018). Uzun süre kullanan kişilerde kilo kaybı, düşünme ve konuşma zorluğu, depresyon ve bellek kaybı, kendine zarar verme veya intihar girişimleri görülebilir (Drug Enforcement Administration, 2013). Diğer etkileri solunum ve kalp hızında artış, ekstremitelerde uyuşma ve kas koordinasyonu kaybı, mide bulantısı, kusma, bulanık görme ve denge kaybıdır (Drug Enforcement Administration, 2013). Yüksek dozda ise böbrek yetmezliği, aritmi, nöbet, koma ve ölüm görülebilir (Drugs.com-Phencyclidine (PCP), 2018).

Fensiklidinin Gebelikteki Etkileri

Fensiklidin; FDA sınıflamasına göre X kategorisindedir (Süzer, 2005). Plasentadan geçer ve fetal dokuda birikebilir (Stephens, 2015). Intrauterin PCP'ye maruz kalan bebeklerde düşük doğum ağırlığı, nöral aktivite gelişiminde bozukluklar, yüz asimetrisi, mikrosefali, akciğer gelişiminde bozukluk ve doğumdan sonra solunum kapasitesinde azalma görülebilir. Fensiklidine maruz kalan 57 çocukluk bir seride, %65'inin yenidoğan narkotik yoksunluk sendromu yaşadığı gösterilmiştir (Stephens, 2015).

Kannabinoidler

Kannabis; Hint keneviri (*Cannabis sativa*) bitkisinden elde edilen psikoaktif bir yasa dışı maddedir (Özkanlı, 2017; Palaska ve Özkanlı, 2017). Bitkinin aktif maddeleri kannabinoidler olup, doğal (esrar [marihuana]), endokannabinoidler (insanda doğal olarak üretilirler) ve sentetik kannabinoidler (SK) ve analogları olarak sınıflandırılır (Artuç, 2014; Eminler, 2014; Palaska ve Özkanlı, 2017). Doğal kannabinoid için en iyi bilinen örnek esrarın ana aktif bileşeni olan Δ^9 -THC'dir (Artuç, 2014). Endojen kannabinoidler, 2-araşidonilgliserol ve anandamidi içerir; ruhsal durum, iştah, hafıza, inflamatuvar yanıt, ağrı duyarlılığı gibi durumlara etkilidir (Artuç, 2014; Sabuncuoğlu ve Baydar, 2016). SK ise Δ^9 -THC etkilerini taklit etmek için laboratuvarlarda oluşturulan moleküllerdir (Artuç, 2014).

Doğal Kannabinoidler (esrar [marihuana]): Δ^9 -THC, esrarın ana psikoaktif bileşimidir (Kara, 2017). Halüsinojenik özellikte olup "ot" diye adlandırılmaktadır. Bileşimi büyük değişkenlik göstermekte ve kontaminant içerebilmektedir (Briggs ve Freeman, 2020).

Farmakolojik etkileri olarak bilişsel bozukluk, öğrenme, hafıza bozuklukları, öfori, gevşeme, zaman algısında yavaşlama, ataksi, taşikardi, hipertansiyon, postural hipotansiyon, bronkodilatasyon, göz içi basıncında azalma, hipoksi, halüsinasyonlar, uyku bozuklukları, hiperfaji ve depresyon görülebilir (Cimete, 2002; Pakiş ve Polat., 2016; Özkanlı, 2017; Özşeker, 2017; Palaska ve Özkanlı, 2017). Esrar, oral olarak ya da sigara içinde inhalasyon yoluyla kullanılır (Özşeker, 2017). Etkisi oral yoldan kullanıldığında 3-4 saatte belirginleşir, inhalasyonda ise hemen başlar (Atasü ve Benian, 2000; Özşeker, 2017). İnhalasyon yoluyla kullanımına bağlı olarak; bronşit, kuru öksürük, larenjit, farenjit, balgam ve akciğer ve diğer solunum organlarında kanser görülebilir (Amatem. Esrar (Kenevir), 2016; Ögel, 2017). Kısa süreli etkileri aşırı gülme, konuşkanlık, gevşeme, açlık, heyecandır. Yüksek dozlarında unutkanlık, algılama bozukluğu, konfüzyon, halüsinasyonlar gelişebilir. Uzun süreli kullanımda psikoz belirtileri uzayabilir, depresyon kalıcı olabilir (Darton, 2016). Fiziksel ve psikolojik bağımlılık oluşturur, tolerans gelişimi hızlıdır ve yoksunluk sendromuna neden olur (Ögel, 2017; Palaska ve Özkanlı, 2017). Yoksunluk belirtileri olarak; sinirlilik, huzursuzluk, terleme, titreme, ateş, bulantı, iştahsızlık, uykusuzluk, halüsinasyonlar görülebilir (Amatem Esrar (Kenevir), 2016; Ögel, 2017). Doğal kannabinoidler aynı zamanda antiemetik, multipl sklerozda spazmolitik, Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromunda (Acquired İmmune Deficiency Syndrome, AIDS) iştah açıcı, romatoid artritte anti-inflamatuvar, Crohn hastalığında antidiyareik olarak kullanılmaktadır (Artuç, 2014).

Esrarın Gebelikteki Etkileri

Esrarın ana bileşeni Δ^9 -THC plasentayı geçer ve fetüsü doğrudan etkiler (Hayatbaksh, 2012; OTIS-Marijuana Fact Sheet, 2017). Plasentanın kanlanmasını azaltır ve intrauterin büyüme geriliği gözlenir (Hayatbaksh, 2012). Gebelikte esrar kullanımına bağlı etkiler (çoğu kez alkol, sigara, diğer suistimal edilen

maddeler ve kötü yaşam şekli gibi seyri olumsuz etkileyen etkenlerle birlikte olduğundan) kesinleşmemişse de, nörodavranışsal etkiler, zekâ düzeyinde düşüklük, erken doğum ve düşük doğum ağırlığına sahip bebek, ölü doğum, kısa boy, mikrosefali gibi gebelik komplikasyonlarıyla ilişkilendirilmektedir (Gibson, 1983; Cimete, 2002; Hayatbaksh, 2012; Benevenuto, 2017; OTIS-Marijuana Fact Sheet, 2017). Erken doğmuş veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerin öğrenme problemleri de yüksektir. Esrar içmek, kandaki karbonmonoksit düzeylerini artırabilir, bu da bebeğin aldığı oksijen miktarını azaltarak gelişimini olumsuz etkiler (OTIS-Marijuana Fact Sheet, 2017). Birkaç çalışmada gebelikte esrar kullanımının gastroşizis olasılığında artışa neden olduğu, bir başka çalışmada ise kalp defekti olasılığını artırdığı bildirilmiştir. Maternal esrara maruz kalan bazı yenidoğanlarda, titreme ve ağlama gibi yoksunluk semptomları geliştiği de gözlenmiştir (OTIS-Marijuana Fact Sheet, 2017). Gebelik döneminde içilen esrara bağlı olarak çocukta lösemi geliştiğini bildiren ancak henüz kesinleşmemiş raporlar bulunmaktadır (Briggs ve Freeman, 2020). Günde ≥ 5 "ot" kullanan gebelerin alkol ve sigaraya oranla esrari daha zorlukla bırakabildiği bildirilmiştir (Fried, 1985). ABD'de otoriteler hekimlerin gebelere esrar kullanımını özellikle sorgulamalarını önermektedir (Natural Products Database-Lexicomp Online, 2020).

Sentetik Kannabinoidler: Esrarın etken maddesi $\Delta 9$ -THC'ye benzer psikoaktif etkiler gösteren ve laboratuvar ortamında üretilen maddelere sentetik kannabinoid denilmektedir (Artuç, 2014; Uyuşturucu ile Mücadele Daire Başkanlığı, 2016). Bileşiklerin çoğu son derece lipofiliktir (Artuç, 2014). Bir ya da daha fazla SK içeren çözeltiler, ıslatma veya püskürtme ile genellikle melisa, nane, kekik gibi Ballıbabagiller (Lamiaceae) familyasındaki bitkilere veya Damiana (*Turnera diffusa*), adaçayı, yavşan türü bitkilere püskürtülmektedir, daha sonra çözeltiler buharlaştırılıp kurutulan bitki sigara gibi yakılarak içilmektedir (Artuç, 2014; Pakiş ve Polat., 2016). Genelde sigara gibi kullanılır fakat buharlaştırma, oral ya da rektal yoldan kullanımları da söz konusudur (Evren ve Bozkurt, 2013; Özkanlı, 2017). SK içeren maddeler genellikle yurtdışında 'Spice', 'K2', Türkiye de 'Bonzai', 'Jamaika' adla-

rı ile bilinmektedir (Evren ve Bozkurt, 2013; Artuç, 2014). SK'lar klasik kannabinoidler, klasik olmayan kannabinoidler (sikloheksilfenoller), JWH maddeleri (aminoalkilindolenler) ve benzoilindoller olarak gruplandırılır (Pakiş ve Polat., 2016).

Türkiye'de son zamanlarda popüler olan bonzai (JWH-018) keyif verici olmanın yanında motor koordinasyonlarda azalma, taşikardi ve aritmi, hipertansiyon, baş dönmesi, paranoya, konuşma bozukluğu, algıda zayıflama, duygudurum değişikliği, öfori, psikoz, intihar eğilimi, bulantı, kusma, sedasyon gibi belirtilere neden olmaktadır (Artuç, 2014; Karaaziz ve Keskindağ, 2016; Erol, 2017; İbiloğlu, 2017). Biyokimyasal yan etkileri lökositoz, hipokalemi, hiperglisemidir (İbiloğlu, 2017).

SK kullanımına çok hızlı tolerans gelişir ve kullanılmadığında ya da kullanılan doz azaltıldığında yoksunluk belirtileri (iç huzursuzluk, yoğun terleme, aşırı madde isteği, sinirlilik, tremor, baş ağrısı, kâbuslar, uykusuzluk, irritabilite, konsantrasyon güçlüğü, bulantı ve depresyon) gelişir (Artuç, 2014; Özkanlı, 2017). SK'ların reseptörü uyarma gücü $\Delta 9$ -THC'den çok daha yüksek olduğu için oluşturdukları etkiler de daha güçlüdür ve daha uzun sürmektedir (Evren ve Bozkurt, 2013; Pakiş ve Polat., 2016).

Sentetik Kannabinoidlerin Gebelikteki Etkileri

Gebeliği dahil 3 yıldır bonzai kullanmakta olan kadının bebeği doğumundan 4 saat sonra incelendiğinde huzursuz olduğu ve titremesinin dokunma, ışık ve sesle arttığı gözlenmiştir. Temel biyokimyasının normal aralıkta olduğu ve 7. günde titreme ve huzursuzluğun azaldığı, 10. günde semptomların kaybolduğu bildirilmiştir (Aktaş, 2017). Deney hayvanlarında yavru sayısının ve ağırlıklarının düştüğü; anormal embriyo gelişimi, dış gebelik, implantasyon yetersizliği, spontan düşük, erken doğum ve oküler sorun riskinin arttığı gözlenmiş; annenin besin alımının ve buna bağlı olarak kilo artışının da azaldığı bildirilmiştir (Sofia, 1979; Gilbert 2016).

Kokain

Kokain, Güney Amerika'da yetişen *Erythroxylum coca* bitkisinin yapraklarından elde edilen uyarıcı özellikte bir alkaloiddir (Kılıç, 2016; Ögel, 2017; Atasü ve Benian, 2000). Sağlanan ürünlerde, sıklıkla lak-

toz, prokain, lidokain, mannitol olmak üzere büyük ölçüde safsızlık söz konusu olabilir (Bingol, 1987). En sık kullanım yolu toz halinin burundan çekilmesidir; bu yolla etkin madde 3 dakika sonra beyin ve MSS'ye ulaşır. En tehlikeli kullanım yolları ise damar içine (iv) enjeksiyon yolu ile verilmesi, ya da kristal formu olan "crack"ın sigara gibi içilmesidir, bu yollarla kullanıldıktan sonraki 7-30 saniye içinde beyin ve MSS'ye ulaşır (Cimete, 2002; Ögel, 2017). Ayrıca vajina, penis, rektum içine yerleştirerek de uygulanması söz konusu olabilir (Ögel, 2017). Kullanımıyla vazokonstriksiyon, taşikardi, hipertansiyon ve dolaşımdaki katekolaminlerde artışa bağlı akut miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay, böbrek ve bağırsak infarktüsü, pulmoner ödem gelişebilir (Cimete, 2002; Genç ve Mihmanlı, 2014). Ayrıca sodyum kanallarını bloke ederek lokal anestezi özelliği de göstermektedir (Kılıç, 2016). Kokain burundan kullanıldığında septal kanamaya ve koku duyusunda azalmaya yol açar. İnhalasyon yoluyla kullanımında ise akciğer ve bronşlar zarar görür; astım ve akciğer ödemi oluşabilir (Kılıç, 2016; Ögel, 2017). Ayrıca termoregülatuar sistemi etkileyerek hipertermi oluşturur (Kılıç, 2016).

Kokain, vücuda alındığında insana neşe ve enerji verir ve kişinin özgüvenini artırır, kısa süre sonra ise bireyde disfori, irritabilite, sinirlilik, kötümserlik, yorgunluk ve yeniden kokain alma isteği oluşturur (Cimete, 2002; Ögel, 2017). Yüksek dozda alınırsa halüsinasyon, delüzyon, depresyon ve intihar düşüncelerine yol açabilir. Uzun süreli kullanımda geriye dönüşümsüz beyin hasarı, var olan mental bozuklukların kötüleşmesi, panik atak ve paranoya gibi etkiler gözlenebilir (Darton, 2016).

Kokain güçlü psikişik ve zayıf fiziksel bağımlılık oluşturur (Kılıç, 2016). Yoksunluk belirtileri depresyon, enerji kaybı, psikoz, mutsuzluk, hiçbir şeyden zevk almama, sıkıntı, kaygı, sinirlilik, kas güçsüzlüğü, akatizi, aşırı uyuma isteği, kâbuslar, kaşıntı, bulantı ve kusmadır (Darton, 2016; Kılıç, 2016; Ögel, 2017).

Kokainin Gebelikteki Etkileri

Kokain; (FDA) sınıflamasına göre C kategorisindedir. (Süzer, 2005). Plasentadan difüzyonla geçişi kolaydır (Cimete, 2002). Anne, fetüs ve bebekte advers etkileri vardır (Fajemirokun-Odudeyi, 2004).

Plasenta damarlarında vazokonstriksiyon ile fetüse giden kan miktarını azaltarak fetal hipoksi yoluyla intrauterin büyüme-gelişme geriliğine ve mikrosefaliye neden olur (Atasü ve Benian 2000; Cimete, 2002). Üçüncü trimesterde temas, ani uterus kasılmalarının başlamasına, erken doğuma, fetal taşikardiye ve fetal aktivitelere artışa yol açabilir (Cimete, 2002). Ayrıca, gebeliğin herhangi bir döneminde kokain maruziyetiyle kol ve ellerde amputasyon ve kalp defektleri, böbrek anomalileri, hipospadias, hidronefroz, bağırsak infarktüsleri, ileal atrezi ve ani bebek ölümü ile karakterize sendrom riskinin arttığı bildirilmektedir (Cimete, 2002).

Kokain kullanan annelerin bebeklerinde doğumu takiben tremor, irritabilite, tiz sesle ağlama, hipertoni, motor aktivitelere organizasyon bozukluğu; öğrenme, hafıza, yönetici fonksiyonlar, konuşma, davranış gibi nörogelişimsel ve bilişsel alanlarda eksiklikler; hipertansiyon, takipne, yüksek ateş, uyku bozuklukları, beslenme güçlüğü, epileptik nöbetler, letarji görülebilir (Cimete, 2002; Genç ve Mihmanlı, 2014; İzci ve Bilici, 2015).

Gebelikte kokain kullanımının maternal etkileri ise plasenta previa, preeklampsi benzeri semptomlar, epileptik nöbetler, kardiyak aritmiler, pulmoner ödem, migren atakları ve hipertermidir (Atasü ve Benian 2000; Genç ve Mihmanlı, 2014; İzci ve Bilici, 2015).

Liserjik Asit Dietilamid (LSD)

LSD, çavdar mahmuzu (*Claviceps purpurea*)'nda bulunan liserjik asitten elde edilen halüsinojenik etkili, yarı sentetik bir maddedir (Passie, 2008; Drug Enforcement Administration, 2018).

Kokusuz, renksiz ve tatsız olup oral veya sublingual olarak kullanılır (Ögel, 2017). Ortalama etkili oral dozu 20-80 mcg'dır (Drug Enforcement Administration, 2018). Serotonin artışına neden olur (Ögel, 2017; Drug Enforcement Administration, 2018). LSD'nin akut psikolojik etkileri kullanılan doza bağlı olarak 30-60 dakika da başlar ve 10-12 saat sürebilir (Drug Enforcement Administration, 2018). Fiziksel bağımlılık yapmaz ve tolerans gelişimi hızlıdır. Kullanıldığında kişinin zaman, mekân ve hareket algılamalarında bozulmalar olabilir (Ögel, 2017). Aynı zamanda vücut

sıcaklığı, kalp atış hızı ve kan basıncında artış, terleme, iştahsızlık, uykusuzluk, ağız kuruluğu ve titreme görülebilir (Ögel, 2017, Drug Enforcement Administration, 2018). Halüsinasyonlar ve çevreyle ilişkinin kopması sonucunda uçma girişimi gibi tehlikeli işler yapılarak ölüme yol açılabilir. Uzun dönemde var olan şizofreni semptomları kötüleşebilir (Darton, 2016).

LSD'nin Gebelikteki Etkileri

LSD; FDA sınıflamasına göre C kategorisindedir (Süzer, 2005). Hayvan çalışmalarında kolayca plasentayı geçer, rahim ve fetüste vazokonstriksiyonla plasental kan akışının azalmasına neden olur (Scott ve Lust, 2010). LSD kullanımını kromozomal defekt ve konjenital anomalilerle ilişkilendirilmektedir fakat eş zamanlı olarak başka maddeler de kullanıldığından tek başına LSD'nin zararlarını anlamak zorlaşmaktadır (Vrtsios ve Deltsidou, 2005). Gebelikte veya öncesinde LSD kullanımıyla ilişkili olarak ekstremite anomalileri, hidrosefali, nöroblastoma, Fallot tetralojisi, şiddetli oküler anomaliler ve prematürite riskinin yükseldiği bildirilmiştir (Vrtsios, 2005; Scott ve Lust, 2010).

Opiyatlar

Opiyatlar, *Papaver somniferum*'dan (haşhaş) elde edilen, narkotik analjezikler olarak da bilinen ilaç grubudur. Morfin, kodein, tebain, papaverin, narkotin gibi doğal opioidleri ve eroin, meperidin, fentanil ve oksikodon gibi sentetik narkotikleri kapsamaktadır (Genç ve Mihmanlı, 2014; Kılıç, 2017). Güçlü analjezik etkileriyle akut, kronik ve kanser ağrılarının tedavisinde kullanımları oldukça yaygındır. Ayrıca antitussif ve antidiyareik olarak da kullanılmaktadır (Kılıç, 2017). Ancak bağımlılık yapıcı etkileri nedeniyle suistimal edilirler ve oral yolla, inhalasyonla ya da iv enjeksiyonla kullanılabilirler (Genç ve Mihmanlı, 2014; Ögel, 2017). Tedavi amacıyla bile olsa; yüksek dozda kullanımdan sonra kesilmeleri yoksunluk sendromuna neden olmakta, enjeksiyonla kullanımda ise İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus, HIV) ve hepatit riskleri artmaktadır (Genç ve Mihmanlı, 2014). Opiyoidler içinde özellikle oksikodon ve hidrokodon içeren reçeteli preparatların diğer opioidlerden daha fazla kötüye kullanıldığı görülmüştür (Kılıç, 2017). Kodein ve tramadol gibi zayıf opioidlerin de bağımlılık ve kötüye kullanım gibi zararları vardır. Eroin; morfinden

türetilmiş, şiddetli bağımlılık yapan, kısa sürede yoğun öfori oluşturan uyuşturucu bir narkotiktir (National Institute On Drug Abuse. Heroin and pregnancy, 2016; Can, 2010). Beyaz veya kahverengi toz halde veya siyah yapışkan bir yapıdadır (National Institute On Drug Abuse. Heroin and pregnancy, 2016). Beyne hızla girer ve opioid reseptörlerine, (özellikle de ağrı ve zevk duygularıyla ilgili olan ve kalp atış hızını, uykuyu ve solunumu kontrol edenlere) bağlanır (National Institute On Drug Abuse. Heroin and pregnancy, 2016). Etkisi 4-6 saat sürer (Ögel, 2017). Eroin, kalp ve akciğer enfeksiyonlarına, HIV veya hepatit gibi enfeksiyonlara, böbrek ve karaciğer hastalığına, solunum yetmezliğine, koma ve bağımlılığa neden olmaktadır (Darton, 2016). Kısa dönem etkileri; ağız kuruluğu, mide bulantısı, kusma ve şiddetli kaşıntı, uzun dönem etkileri ise; uykusuzluk, kabızlık, mide krampı, depresyon, iştah kaybı, aşırı konuşkanlık, apati, kişisel güvenlik ve hijyenin ihmali ve kadınlarda menstruel düzensizliklerdir (Darton, 2016; National Institute On Drug Abuse. Heroin and pregnancy. 2016). Bağımlılık oluştuğunda suç işlemeyi göze alabilecek kadar yoğun bir istek, şiddetli yoksunluk semptomları ve tolerans gelişir (Darton, 2016).

Eroinin Gebelikteki Etkileri

Gebelik döneminde eroin kullanmak doğum kusurlarına, plasentanın erken ayrılmasına, erken veya ölü doğuma, düşük doğum ağırlığına ve yenidoğanda yoksunluk sendromuna neden olmaktadır (National Institute On Drug Abuse. Heroin and pregnancy, 2016). Yoksunluk belirtileri olarak en sıklıkla görülenler konvülsiyon, tremor, uzun süreli uykusuzluk ve hiperirritabiledir; ayrıca emme içgüdüğü çok fazladır (Can, 2010; Cimete, 2002). Hamileyken eroin kullanılıyorsa aniden kesilmesi de doğru değildir ve bebekte ölüm dahil ciddi sorunlara neden olduğundan metadon veya buprenorfin gibi ilaçlarla bebeğin eroine bağımlılığını güvenli bir şekilde azaltmak gerekir (National Institute On Drug Abuse. Heroin and pregnancy. 2016).

Opiyoid kullanımının embriyofetal etkileri perinatal komplikasyonlar, intrauterin gelişme geriliği, erken doğum, fetal ölüm, küçük baş çevresi, düşük apgar skoru, amnion sıvısında mekonyum ve gebede erken membran rüptürüdür (Genç ve Mihmanlı, 2014).

Morfin, kodein, tramadol, fentanil ve oksikodon FDA sınıflamasına göre C; meperidin (petidin) ise B kategorisindedir (Süzer, 2005). Avustralya sınıflandırmasına göre ise kodein A; fentanil, meperidin, morfin, oksikodon ve tramadol ise C sınıfında yer almaktadır (Australian Government-Therapeutic Goods Administration, 2020)

Sihirli Mantar

Sihirli mantarlar, içerisinde psilosibin, psilosin ve musimol gibi uyarıcı özellikteki maddeleri taşıyan mantar türleridir. Psilosibin içeren mantarların etkileri serotonine benzer, musimol içeren mantarlar ise psilosibin içeren mantarlara göre oldukça zehirlidir ve kalıcı hasar oluşturabilirler (Ögel, 2017). Bu mantarlar halüsinojenik etki gösterir ve kurutulmuş ya da çiğ olarak tüketilir (Tylş, 2014; Ögel, 2017). Sihirli mantarlara tolerans gelişimi hızlıdır ve güçlü psikolojik bağımlılık yaparlar (Ögel, 2012). Etkileri 20-40 dakika sonra başlayıp 4-6 saat sürer (Dinis-Oliveira, 2017; Ögel, 2017). Mantarın etkileri kullanılan doza göre değişebilir (Ögel, 2017). Alınan miktar 0,25 g-0,75 g ise; üşüme hissi, sinirlilik hali ve mide bulantısı oluşabilir. Madde 0,75-2,5 g alınmış ise üşüme, titreme ve mide bulantısı yoğun; neşe, üzüntü, kaygı duyguları üst düzeyde hissedilir ve ışığa duyarlılık artar. Madde 2,5-10 g alınmış ise orta dozda görülen etkiler en üst düzeyde görülür, zaman algısında bozulma olur, kan basıncı ve kalp atım hızı artar (Tylş, 2014; Ögel, 2017).

Sihirli Mantarın Gebelikteki Etkileri

İnsan gebeliğinde veya hayvan deneylerinde psilosibine maruz kalma ile ilgili bir çalışma yayımlanmamış ve yapısal bir anormallik bildirilmemiş olmakla birlikte, abortus riski yükseldiğinden ve şiddetli toksisite ile ilişkili olabileceğinden gebelikte önerilmemektedir (Stephens ve Yates, 2015; OTIS-Magic Mushrooms, 2020).

B) Yasa Dışı Madde Tanımında Yer Almayıp Sıklıkla Suistimal Edilen Maddelerin Gebelikteki Etkileri

Alkol

Alkoller alifatik hidroksil grupları bağlı olan organik bileşiklerdir (Uzby, 2009). Dört tür alkol vardır: Metil, etil, propil ve bütül alkol (Drugs.Com-Alcohol,

2019). Etil alkol alkollü içeceklerin üretiminde kullanılan türü olup kafein ve tütünden sonra dünyada en yaygın kötüye kullanılan psikostimülandır (Uzby, 2009). Etanol suda kolay çözünebilen, berrak, uçucu bir sıvıdır (Drugs.Com-Alcohol, 2019). Alkollü içeceklerin ortalama etanol içerikleri bir bardak şarapta 10-12 g; bir bardak rakı, viski gibi sert içkide 28 g'dır (Ögel, 1998). Normal bir insanda saatte 150 mg/kg alkol metabolize edilir (Ögel, 1998).

Alkol diğer psikoaktif maddelerin tersine etkisini belli bir reseptöre bağlanarak göstermemekte, ayrıca doğal opioidler olan endorfinlerin yapımını da artırmaktadır (Ögel, 1998). Alkol, beyin iletişim yollarına müdahale eder ve beyin görünüşünü ve çalışma şeklini etkileyebilir. Bu aksaklıklar ruh halini ve davranışını değiştirebilir, net düşünmeyi ve koordinasyonla hareket etmeyi zorlaştırabilir, ayrıca beyin kanamasına, polinöropati, demans, çift görme, beyinde dejenerasyon ve merkezi pontin miyelinolize neden olabilir (Ögel, 1998; Durmuş, 2016-2 Drugs.Com-Alcohol, 2019). Etanolün kandaki konsantrasyonuna göre MSS'de oluşan etkiler değişir, örneğin kan alkol düzeyi %50-80 mg olduğunda öfori ve hareket kusurları, %200-300 mg ile şaşkınlık, konuşma bozukluğu, unutkanlık, % > 500 mg ile de ölüm gözlenebilir (Uzby, 2009; Ögel, 1998).

Alkole fiziksel bağımlılık gelişmesi genellikle geç ve belirgin derecede tolerans geliştikten sonra olur (Uzby, 2009). Kişinin kullandığı alkolün miktarını azaltması ya da bağımlı iken alkolü aniden bırakması sonucunda terleme, tremor, bulantı, baş ağrısı, uykusuzluk, iştahsızlık, kaygı, ajitasyon, işitsel, görme (böcek, fare görmek vb.) ya da dokunsal (üstünde böceklerin dolaştığını hissetmek) duyu bozuklukları, halüsinasyon, taşikardi, epileptik nöbetler ve ateş şeklinde yoksunluk belirtileri gelişir (Darton, 2016; Ögel, 2017; Durmuş, 2016-2; Drugs.Com-Alcohol, 2019). Daha yoğun kullanımdan sonra alkol bırakıldığında ise ortaya çıkan deliryum tablosunda hasta bulunduğu yeri ve zamanı bilemez, karşındakini tanıyamaz ve hayaller görür, dikkati ve hafızası bozulur (Ögel, 2017; Durmuş, 2016-2).

Alkol iştahı artırır, mide mukoza bariyerini bozar, gastrin salgılatır, pankreasın pankreatite yol açabilecek toksik maddeler üretmesine, tehlikeli bir ilti-

haplanma ve pankreas damarlarının dilatasyonuna neden olur. Laksatifir ama sürekli kullanımda kolon hareketlerini baskılayabilir (Ögel, 1998; Drugs.Com-Alcohol, 2019). B1, B6, B12 vitamini ve folat eksikliğine bağlı olarak beslenme bozuklukları ortaya çıkar ve kansızlık, beriberi, pellagra ve Wernicke-Korsakoff sendromu görülebilir (Ögel, 1998).

Ayrıca, antidiüretik hormon (ADH)'un salgılanmasını inhibe ederek idrara çıkmayı kolaylaştırır, rahim kaslarını gevşetir, yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeyini yükseltir, düşük yoğunluklu lipoprotein düzeyini düşürür, trigliserid düzeyini yükseltir, hipoglisemi riskini artırır, karaciğerde yağlı karaciğer, alkolik hepatit, fibrosis ve siroza neden olur, laktik asidoza yol açabilir (Ögel, 1998; Drugs.Com-Alcohol, 2019).

Böbrek üstü bezlerinden adrenalin ve noradrenalin salgılanmasını artırır, adrenokortikotropik hormon (ACTH), dolayısıyla steroid salgılanmasını artırır, erkeklerde testosteron düzeyini düşürür ve estrogen düzeyini yükseltir (Ögel, 1998).

Çok fazla alkol almak bağışıklık sistemini zayıflattığından kronik içicilerin, pnömoni, tüberküloz ve kanser olma olasılıkları çok yüksektir (National Institute of Health- Alcohol's Effects on the Body, 2019).

Alkolün Gebelikteki Etkileri

FDA'ya göre C sınıfında olan etanol ve metaboliti olan asetaldehit, intrauterin büyüme-gelişme geriliği ve hipoksiye yol açmak suretiyle fetal gelişimi etkiler (Atasü ve Benian, 2000; Cimete, 2002; Genç ve Mihmanlı, 2014; Stephens, 2015). Alkol, miktarı ve hızı kandaki konsantrasyonuyla orantılı olarak annenin kan dolaşımından plasenta ve göbek kordonu yoluyla fetüse hızlı bir şekilde geçer (Cimete, 2002; Drugs.Com-Alcohol, 2019). Protein sentezini azaltarak fetüsün büyümesini ve gelişmesini etkiler (Genç ve Mihmanlı, 2014). Fetüsün karaciğeri ve böbrekleri anneden geçen alkolü metabolize edemediği için, birikime bağlı hücre hasarları oluşur (Cimete, 2002). Alınan alkol miktarı ve kullanım sıklığı fetüsün alkolden etkilene durumuna göre fetal alkol sendromuna (FAS) bağlı malformasyonların ve gelişim geriliği düzeyinin belirleyicileridir (Cimete, 2002).

FAS tanımı ilk kez 1973 yılında Jones ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır (Cimete, 2002; Genç

ve Mihmanlı, 2014). Gebelik süresince kronik alkol kullanımına (günde en az iki kadeh, ortalama 20-50 promil [alınan alkolün 100 ml kanda mg olarak oranı]) bağlı olarak ortaya çıkan bir dizi doğumsal anomalii içermektedir (Genç ve Mihmanlı, 2014; National Institute of Health- Alcohol's Effects on the Body, 2019). Bu sendrom üç ana başlıkta toplanır (Genç ve Mihmanlı, 2014).

1-İntrauterin ve/veya postnatal gelişme geriliği: Vücut ağırlığı, boy veya baş çevresinin gestasyonel veya postnatal dönemde 10. büyüme eğrisinin altında olması.

2-Kraniyofasyal anomaliler: Pitozis, miyopi, mikroftalmi, kısa kalkık burun, burun ve üst dudak arası mesafenin geniş olması, çizgi şeklinde ince üst dudak, anormal ağız hareketleri, büyük ve arkaya ve doğru eğik kulaklar vb.

3-MSS fonksiyon bozuklukları: Nörolojik (yaşam boyu öğrenme güçlüğü, hiperaktivite, konuşma güçlüğü, zihinsel bozukluklar) ve kardiyovasküler bozukluklar; ve büyüme geriliği (Cimete, 2002; Genç ve Mihmanlı, 2014; Drugs.Com-Alcohol, 2019). Ancak, iskelet-eklem anomalileri, kardiyak ve renal anomaliler, inmemiş testis, hidrosefali, yarı damak-dudak, vertebral malformasyonlar, sekonder görme-ışıtme ve konuşma bozuklukları, spontan abortus, makat geliş ile yenidoğanda irritabilite, tremor, hipoglisemi, polisitemi ve vücut ısısı düzensizlikleri de sık rastlanan sorunlardandır (Ögel, 1998; Genç ve Mihmanlı, 2014).

Bir çalışmada, ise alkol-madde bağımlısı gebelerin, bağımlı olmayan gebelere oranla antenatal takibe çok geç başladıkları ya da hiç antenatal bakım almadıkları belirlendiğinden bu konunun üzerinde dikkatle durulması gerektiği açıktır (Dişsiz, 2018).

Elektronik Sigara

Elektronik sigara, elektrik gücü ile çalışan, sıvıyı buharlaştıran bir mekanizma içeren ve sigara içme benzeri kullanıma sahip olan bir cihaz olup nikotin, tatlandırıcı ve diğer kimyasalların bulunduğu bir kartuş, bir ısıtma cihazı (buharlaştırıcı) ve bir güç kaynağından (genellikle bir pil) oluşur (Börekcı, 2015; Durmuş, 2016-1).

Değiştirilebilen kartuşun içinde esas olarak bulunan propilen glikol ve nikotin dışında etanol, su, tütün çiçeği ve katkı maddeleri olarak meyve, nane, çikolata, kahve, kola vb. aromalar eklenebilmekte veya sigara markaları taklit edilebilmektedir (Börekçi, 2015; Durmuş, 2016a; Özlü, 2016). Ürünün, içerdiği nikotin miktarı her nefes için 0,1-30 mcg arasında değişebilmektedir. Dumanın sigaradan tek farkı sadece karbonmonoksit bulunmamasıdır (Börekçi, 2015).

Elektronik sigara, sigarayı bırakma amacıyla tercih edilse de, bu konuda yardımcı olmadığı gibi nikotin bağımlılığını pekiştirmektedir. Ortaya çıkan buhar kanserojen olup toksik kimyasal maddeler içermektedir ve içmeyen insanlar pasif olarak bu dumana maruz kalabilmektedir (Börekçi, 2015; Özlü, 2016). Kullanımıyla akut olarak diyastolik kan basıncını yükselttiği, kalp atım hızını ve solunum yolu rezistansını artırdığı, ekshale nitrik oksidi azalttığı, öksürük, bulantı ve kusmaya yol açtığı ayrıca solunum yolu epiteli üzerinde sitotoksik olduğu, solunum yollarında inflamasyonu ve enfeksiyonları artırdığı bildirilmiştir (Börekçi, 2015; Özlü, 2016).

Elektronik Sigaranın Gebelikteki Etkileri

Elektronik sigara kullanan gebe kadınlarda kullanma nedeni genel olarak elektronik sigarayı sigaradan daha güvenli bulmaları ve sigarayı bırakmaya yardımcı olarak görmeleridir. Elektronik sigaranın gebeler üstündeki etkileri tam olarak bilinmese de fetüste teratojenik etki gösterme potansiyeline sahip olduğu, farklı konsantrasyonlarda nikotin içerdiği bildirilmektedir. Hamilelikte nikotin ürünleri kullanımının düşük doğum ağırlığı, spontan abortus, fetal akciğer fonksiyonlarında yetersizlik ve beyin gelişimini engelleyen preterm doğum risklerini artırdığı ayrıca doğumdan sonra bebeklerde, ani ölüm, akciğer fonksiyonlarında değişiklik, akciğer kanseri ve davranış bozukluklarına yol açabileceği bildirilmektedir (McCubbin, 2017). Hem FDA hem de Avustralya sınıflandırmaları nikotini D grubunda değerlendirmektedir (Drugs.com-Nicotine pregnancy warnings 2019; Australian Government-Therapeutic Goods Administration, 2020).

Kafein

Kafein; emilimi büyük oranda ince bağırsakta gerçekleşen, birçok bitki türünde bulunan ve bitkilere zarar veren böceklere karşı pestisit olarak görev yapan bir maddedir (Efe, 2009; Deniz, 2015). Bilimsel adı 1, 3, 7 trimetilksantin, kimyasal formülü C₈H₁₀N₄O₂ olup MSS üzerinde uyarıcı etki yapar, ana bileşeni pürin bazı taşıyan heterosiklik yapıda alkaloiddir (Deniz, 2015; Ögel, 2017).

Tat verici özelliğinden dolayı ve uyarıcı madde olarak çeşitli yiyecek, içecek ve ilaçlara katılan kafein oldukça yaygın olarak tüketilmektedir (Efe, 2009; Deniz, 2015). Kafein kaynakları arasında başta kahve olmak üzere çay, kola ve çikolata sayılabilir. Ruh halini ve davranışları etkilemek, değiştirmek amacıyla kullanılan psikoaktif maddelerden biri olan kafein, fiziksel ve psikolojik bağımlılığa yol açmaktadır (Ögel, 2017). Kafein elde edilmesinde en sıklıkla kullanılan kaynaklar çay yaprakları, kahve ve kakao çekirdekleri ile kola tohumlarıdır (Deniz, 2015). Örneğin 43 g'lık 1 çubuk bitter çikolata 31 mg, 177 mL'lik 1 bardak siyah çay 50 mg ve 355 mL'lik 1 kutu kola 34 mg kafein içermektedir (Efe, 2009).

Kafein vücuda alındıktan sonra, gastrointestinal sistem tarafından çok hızlı bir şekilde ve büyük ölçüde emilip 15-60 dakika sonra plazmada en yüksek seviyeye erişerek tüm vücut hücrelerine ulaşmakta ve kan-beyin engelini hızlıca geçmektedir (Efe, 2009; Deniz, 2015). Madde, genellikle adenozin reseptör antagonisti olarak vücudu uyanık tutma, enerji verme ve bireye kendini iyi hissettirme gibi olumlu etkilere sahiptir. Kafein alımı başlangıçta kişinin daha üretken olmasını ve konsantrasyonunun artmasını sağlarken, 4-6 haftalık yüksek dozlarda alımından sonra; konsantrasyonu düşürdüğü, öğrenme yeteneğini azalttığı ve uykusuzluk gibi sorunlara neden olduğu bilinmektedir. Akut yüksek dozda kafein alımı, baş ağrısı, huzursuzluk, sinirlilik, yüzde kızarma, poliüri, sindirim sistemi rahatsızlıkları, kas kitlesinde kayıp, konuşma akıcılığında azalma, kardiyak aritmi, oryantasyon bozukluğu, halüsinasyon ve psikoz gibi birçok rahatsızlıklara neden olabilmektedir. Kafeinin < 400 mg/gün tüketimi, sağlıklı yetişkinlerde yan etkiye neden olmazken, > 400 mg'ı, mide asit salgısını uyarabilir (Deniz, 2015). Kronik olarak yüksek dozda kafein

alımının hafif duyuşal bozukluklara, kalp hızında ve idrarda kalsiyum ve magnezyum atılımında artışa ve buna bağılı olarak osteoporoz gelişimine neden olduğu bildirilmiştir (Deniz, 2015). Aşırı kafein tüketiminin (kafeinizm), trigeminal nevralsi, huzursuz bacak sendromu gibi kas iskelet sisteminin ağırlı patolojilerine yol açtığı görülmüştür (Deniz, 2015). Yüksek doz kafein kullanımının bırakılması sonucunda baş ağrısı, halsizlik, konsantrasyon eksikliği, huzursuzluk, depresyon ve sinirlilik gibi yoksunluk semptomları görülebilir (Ögel, 2017).

Kafeinin Gebelikteki Etkileri

Avustralya sınıflandırmasına göre A, FDA'ya göre C grubundadır (Drugs.com-Caffeine pregnancy warnings, 2020). Çoğu gebe kadının küçük miktarlarda da olsa kafein tüketmekte olduğu söylenebilir (Deniz, 2015). Lipofilik bir bileşik olup plasenta engelini kolay ve hızlı bir şekilde geçtiğinden maternal kafein tüketimi fetüsü doğrudan kafeine maruz bırakır (Deniz., 2015; Stephens, 2015). Metabolizması için gerekli enzim CYP P-450 A2, plasenta ve fetüste bulunmadığından, metabolize edilmesi oldukça uzun zaman almaktadır. İntervillöz plasental kan akışını azalttığından 5-6 saat olan normal yarılanma ömrü gebelikte 9-11 saate uzar (Deniz, 2015).

Günlük ölçülü miktarda kullanımının fetal advers etki riskini artırdığına dair kanıt yoktur. Deney hayvanlarında çok yüksek miktarların embriyotoksik ve teratojen olduğu bildirilmişse de, 50.000'den fazla anne-çocuk çiftinin izlendiği bir insan çalışmasında, kafeinli içeceklerin teratojen olmadığı gösterilmiştir (Heinonen, 1977). Ancak spontan abortus, erken doğum veya gelişme geriliği gibi advers etkiler konusunda çelişkili sonuçlar vardır (Brent, 2011, Jahanfar ve Jaafar, 2015). Günde 300 mg'dan fazla kafein alımı ile (dolaşımdaki katekolamin konsantrasyonunun artmasına bağılı olarak) fetüse yeterli besin ve oksijen ulaşamaması sonucunda, fetal gelişim geriliği, düşük doğum ağırlığı ve spontan abortus gelişebileceği, hatta 150 mg/gün üzerinde tüketilen kafeinin bile spontan abortus riskini artırdığı bildirilmiştir. Alınan yüksek doz kafeinin, mRNA yapımını baskıladığı ve bunun sonucunda plasenta gelişimi için gerekli olan sitotrofoblast hücrelerinin gelişimini kısıtladığı ve sinir-beyin gelişimini yavaşlattığı gösterilmiştir (Efe,

2009; Deniz, 2015). Erkek fetüslerde, interstisyel doku ve Leydig hücre farklılaşmasının önemli ölçüde engellendiği ve testosteron biyosentezinin azaldığı gözlenmiştir (Deniz, 2015). Kafein kullanımının erken foliküler fazda estradiol değerini yükselttiği ve doğurganlık oranını azalttığı bildirilmiştir (Efe, 2009; Deniz, 2015). Buna karşılık, günlük 300 mg'ın altında alınan kafeinin, fertilitayı olumsuz etkilemediği bildirilmekte ve gebeler için alınması önerilen günlük kafein miktarının 125 mg'ı aşmaması önerilmektedir. (Deniz, 2015). Annesi yüksek miktarda kafein tüketmiş olan yenidoğanlarda yoksunluk semptomları (huzursuzluk, hipertoni, kusma, apne vb) gelişebilir (Martin, 2007).

Sigara

Sigara ve sigara dumanı, katran, karbonmonoksit ve nikotine ek olarak son derece zehirli olan 4.000'den fazla (amonyak, arsenik, hidrojen siyanür, formaldehit, metan, hidrojen siyanür vb.) antijenik, mutajenik, sitotoksik ve karsinojenik kimyasal madde içeren bir tütün ürünüdür (Durmuş, 2016-1; Akciğer Kanseri Derneği (AKAD), 2017). Sigaranın bağımlılık oluşturmaya neden olan madde *Nicotiana tabacum* bitkisinin yapraklarından elde edilen renksiz, acı ve uçucu bir alkaloid olan nikotindir (Ögel, 2017). Sigara dumanının akciğerlere çekilmesiyle 8-10 saniye içinde etkisini gösterir ve bağımlılık oluşmaya başlar. Bağımlılar sigarayı bıraktığında sinirlilik, dikkat eksikliği, anksiyete, öfke, uykusuzluk, bradikardi, baş dönmesi, titreme, hipotansiyon, kas kasmaları, iştah artışı şeklinde yoksunluk belirtileri ortaya çıkar (Bilici, 2012; Ögel, 2017). Nikotin norepinefrin ve serotonin salımını artırır (Uzbay, 2009; Ögel, 2017). Sigara akciğer kanseri, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), kalp-damar ve beyin-damar hastalıklarının temel nedenidir (Karlıkaya ve Özcan, 2006). Sigarada kansere neden olan ana madde katran; kalp-damar ve akciğer sorunlarına neden olan madde ise karbonmonoksittir (Durmuş, 2016a). Sigara içen bireylerde kalp atış hızında, kalp kasi kasılma gücünde, kan basıncında, kalbin oksijen tüketiminde artma olur (Durmuş, 2016a; Akciğer Kanseri Derneği (AKAD), 2017). Ayrıca nikotin; serumda glikoz, kortizol, serbest yağ asidi, adrenalın ve beta endorfin düzeylerini artırır. (Akciğer Kanseri Derneği (AKAD), 2017). Sigara

içenlerin yanında içmeyenlerin de sigara dumanına maruz kalmasına “pasif içicilik” denir. Pasif maruziyetin de akciğer kanseri ve koroner kalp hastalığı riskini artırdığı, ayrıca sigara dumanına maruz kalmış çocuklarda çeşitli akciğer hastalıklarının gelişebildiği gösterilmiştir (Karlıkaya ve Özcan, 2006; Akciğer Kanseri Derneği (AKAD), 2017).

Sigaranın Gebelikteki Etkileri

Nikotin FDA ve Avustralya sınıflamalarına göre D kategorisindedir (Drugs-Nicotine pregnancy warnings, 2019; Australian Government-Therapeutic Goods Administration, 2020). Gebelikte sigara içilmesi veya pasif olarak sigara dumanına maruz kalınması, anne, embriyo, fetüs, çocuk ve ergen için önemli riskler taşımakta olup fertilitiyi, fetüsün gelişmesini, gebeliğin her safhasını, doğumu, bebek sağlığını ve gelişimini etkileyebilmektedir (Kublay, 2008). Sigaranın majör malformasyonlarla ilişkisi kurulmamışsa da, içerdiği nikotinin ve karbonmonoksitin gebelik sürecini olumsuz etkilediği bildirilmiştir ((Kublay, 2008; Abide, 2018). Nikotin plasentadan fetüse kolayca geçer ve plasenta damarlarında vazokonstriksiyonla fetal oksijenlenmenin ve fetüse geçen besin maddelerinin azalmasına neden olur (Longo, 1982). Karbonmonoksit hemoglobinle birleşerek karboksi hemoglobini oluşturur, bu hem anne hem de fetüsün oksijenlenmesini bozarak fetal hipoksi oluşturur (Cimete, 2002). Gebelikte aktif sigara içimi dış gebelik, abortus, plasenta previa, plasenta ayrılması, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, ölü doğum, erken membran yırtılması gibi komplikasyonlara yol açabilir; yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oranı yükselebilir (Kutlu, 2008; Abide, 2018). Fetüsün doğum öncesi sigaraya uzun süreli maruziyeti dünyaya gelen çocuklarda solunum yolu rahatsızlıkları, kardiyovasküler hastalık, obezite, fertilitate problemleri ve vasküler retinal anomali riski oluşturmaktadır (Abide, 2018; Briggs ve Freeman, 2020). Ayrıca bebeklerin boy, kilo ve baş çevresi büyüme eğrilerinin düşük olduğu; zekâ geriliği, dikkat eksikliği, hiperaktivite, depresyon ve anksiyete gibi semptomlara yol açtığı kaydedilmiştir (Cimete, 2002; İzci ve Bilici, 2015). Ek olarak, gebelikte pasif olarak sigara dumanına maruz kalan gebelerin bebeklerinde de düşük doğum ağırlığı, fetal gelişme geriliği, pnömoni, astım gibi problemler görülebilir (Kublay, 2008).

Uçucu Maddeler

Uçucu maddeler, oda sıcaklığında buharlaşan maddeler olup ağızdan veya burundan solunarak kan dolaşımına girerler ve çok hızlı bir şekilde beyine ulaşırlar (Boztaş ve Arısoy, 2010; Dilbaz, 2012). Lipofilik oldukları için beyin ve yağ dokusundaki konsantrasyonları kandaki konsantrasyonlarından yüksektir (Dilbaz, 2012). Çok çeşitli uçucu madde bulduğundan sınıflandırılmaları zor ve karmaşıktır (Boztaş ve Arısoy, 2010; Dilbaz, 2012). Uçucu maddeler; Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı-1994 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV, DSM-IV) tarafından aerosoller ve solventler olarak gruplandırılmıştır (Boztaş ve Arısoy, 2010). Kimyasal yapılarına göre ise; alifatik hidrokarbonlar, halojen yapıdaki hidrokarbonlar, alifatik nitritler ve nitroz oksit olarak sınıflandırılabilir (Kaya ve Özcan, 1999). Kuru temizleme sıvıları (Trikloretilen, trikloretan), zamlar (n-hekzan, toluen, ksilen), tırnak cilası çıkarıcılar (aseton, esterler), deodorantlar, saç spreyleri, çakmak sıvıları (bütan), tıbbi anestezikler (eter, kloroform, nitroz oksit) bu gruba örnekler (Boztaş ve Arısoy, 2010). Genel olarak günlük hayatta kötüye kullanılanlar tiner, sıvı yakıtlar, yapıştırıcılar, aseton, saç spreyleri, çamaşır suyu, eter ve kloroformdur (Boztaş ve Arısoy, 2010; Dilbaz, 2012; Ögel, 2017). Ucuz, kolay ulaşılabilir ve yasal maddeler oldukları için sıkça tercih edilmektedirler (Kaya ve Özcan, 1999; Dilbaz, 2012; Kılıç, 2016). Genellikle gençler tarafından ve kısa süreliğine suistimal edilirler (Dartton, 2016). Psikik ve fizyolojik bağımlılık yaparlar (Kılıç, 2016). Gama amino bütirik asit (GABA), glisin ve serotonin aktivasyonu, NMDA inhibisyonu yaparlar. Tiner, benzin ve sprej boyalarda bulunan toluen, nikotinik asetilkolin reseptörlerini bloke ettiğinden her gün kullanıldığında dopamin ve serotonin düzeyini artırır (Boztaş ve Arısoy, 2010). Uçucu madde kullanımına bağlı olarak ani ölümler görülebilir (Boztaş ve Arısoy, 2010; Kılıç, 2016). Kronik uçucu madde kullanımında özellikle toluen içeren bileşikler renal tübüler asidoza, üriner taşlara ve böbrek yetmezliğine yol açar. Benzen, kemik iliği baskılanmasına, lösemi, lenfoma ve aplastik anemiye neden olabilir. Nitrit bağımlılığı taşikardi, yüzde kızarma, görme bulanıklığı, baş ağrısı, sersemlik, belirgin hipotansiyon, senkop

ve siyanoza neden olacak kadar methemoglobinemi ve letarji yapabilir (Kaya ve Özcan, 1999; Boztaş ve Arısoy, 2010). Genel olarak uçucu madde kullanan bireylerde; düşük dozlarda stimülasyon, yüksek dozlarda depresan etki belirginleşir; kaslarda zayıflık, bulantı, kusma, öfori, psödo halüsinasyonlar, inhibisyon kaybı ve karaciğer-akciğer hasarı gelişmektedir (Kaya ve Özcan, 1999; Boztaş ve Arısoy, 2010; Darton, 2016; Ögel, 2017).

Uçucu Maddelerin Gebelikteki Etkileri

Gebelik döneminde uçucu madde kullanılması abortus ve erken doğum ile plasenta anomalilerine yol açabilir; bulantı, kusma, karın ağrısı, kan basıncı artışı oluşabilir (Boztaş ve Arısoy, 2010). Yenidoğanda düşük doğum ağırlığı, zihinsel gerilik, mikrosefali, kısa palpebral fissürler, renal tübüler asidoz, küçük yüz, düşük kulak ve diğer dismorfik belirtiler sayılabilir (Boztaş ve Arısoy, 2010; Dilbaz, 2012). Bazı raporlarda bu bebeklerin yavaş geliştikleri, hiperaktif oldukları ve serebellar işlevlerde bozukluk gözleendiği bildirilmektedir (Dilbaz, 2012). Yenidoğanlarda karakteristik bir koku (uçucu maddenin pulmoner atılımını yansıtır), aşırı ve yüksek sesle ağlama, uykusuzluk, titreme ve hipotoni gözlenebilir (South Australian Perinatal Practice Guidelines Workgroup: Perinatal Practices Guidelines –Substance use in Pregnancy, 2016).

C) Reçete ile Satılan ve Suistimal Edilebilen Bazı İlaçların Gebelikteki Etkileri

Anabolik steroidler

Altmıştan fazla türevi geliştirilmiş olan sentetik testosteron türevleri olan anabolik steroidler anemi tedavisinde ve kas kitlesini ve sportif performansı arttırmak amacıyla kullanılmaktadır ancak etkileri yavaş olduğundan ani bir uyarıcı etki oluşmaz. En sıklıkla kullanılanları testosteronun yanı sıra, metiltestosteron, stanozolol, oksimetolon, fluoksimesteron, danazol ve nandrolondur. Sentetik türevler organizmada testosterona dönüşür, o da dihidrotestosteron ve estradiole metabolize olur (Zorlu ve Mete, 2012). İlaç kesildiğinde stimülan etkisi, saldırganlık, ruh hali değişiklikleri, uyku sorunları, depresyon, paranoya, bilinç bulanıklığı gibi kısa ve uzun süreli etkileri ortadan kalksa da aşırı yorgunluk ve depresyon şeklinde-

ki bağımlılık semptomları devam edebilir (Anadrol®, Product Information, 2004; Darton, 2016). Aşağıda ülkemizde oral ve enjektabl olarak suistimal edilebilen anabolizanlara birer örnek olarak oksimetolon ve metenolonun gebelik dönemindeki etkileri özetlenmiştir:

Oksimetolonun Gebelikteki Etkileri

Ülkemizde beyaz reçeteli olmakla birlikte ABD'de II numaralı Kontrollü (Orta-Düşük düzeyde fiziksel ve psikolojik bağımlılık oluşturan) İlaçlar Listesinde yer almaktadır (Anadrol® Product Information, 2004; RxMediaPharma®, 2020). Gebelerde kontrendike olup Avustralya sınıflandırması D, FDA sınıflandırması X'tir. Sınıf olarak insanda kontrollü çalışma bulunmamakla birlikte, deney hayvanlarında özellikle 1. trimesterde maruziyetle fetüsün yaşı ve alınan dozla orantılı olarak dişi fetüste virilizasyon, erkek fetüste spermatoitlerde advers etkiler bildirilmiştir. İlaç kullanılmaktayken gebe kalındığı takdirde olası riskler konusunda gebenin uyarılması önerilmektedir (Khajee, 2016; Drugs.com-Oxymetholone, 2020).

Metenolonun Gebelikteki Etkileri

Oksimetenolona benzer şekilde beyaz reçeteli olarak pazarlanmaktadır. FDA sınıflandırmasına göre X, Avustralya sınıflandırmasına göre D grubundadır (Australian Government-Therapeutic Goods Administration, 2020). Sınıfın diğer elemanları gibi gebelik döneminde kontrendikedir (Schaefer, 2015). Dişi fetüste virilizasyona yol açar (Inchem, 2020). Bu dönemde kazai kullanımında terminasyona gerek olmadığı bildirilmekte, özellikle tekrarlayan uygulamalarda düzenli ultrasonlarla izlem önerilmektedir (Schaefer, 2015)

Barbitüratlar

Üre ile malonik asidin kondenzasyon ürünü olan barbitürik asit türevleridirler. Presinaptik transmitter salımını azaltarak ve postsinaptik olarak reseptörlerle etkileşime girerek etki ederler. Uyarıcı nörotransmitter (örneğin asetilkolin) geçişini engellerken, GABA gibi inhibitör nörotransmitterlerin geçişini artırır. Antikonvülzan, sedatif / hipnotik ve anestezik olarak kullanılmaktadırlar. Kardiyovasküler advers etkilerinin yanı sıra solunumu deprese eder ve serebral vazokonstriksiyona yol açarlar. Antikonvülzandırlar, hafif

sedasyondan komaya kadar farklı düzeylerde etki oluşturabilirler. Duygudurum değiştirici ve sedatif etkilerine karşı erken tolerans gelişir (Arıkan, 2012-2). Bağımlılık yapma potansiyeli yüksek olanlar kısa ve orta etki süreli olanlardır (pentobarbital ve sekobarbital gibi); fenobarbital gibi uzun etki süreli olanların bağımlılık yapma potansiyeli düşüktür (Uzbay, 2009). İnhibisyonu ve anksiyeteyi azaltmak; uyarıcılar ve diğer yasa dışı maddelerin advers etkilerini ortadan kaldırmak amacıyla başta pentobarbital ve sekobarbital olmak üzere kısa etkili barbitüratlar kötüye kullanılmaktadır. Kötüye kullanım için çekiciliğini artırmak üzere “cesaret hapi”, “goril hapi”, “uyku hapi”, “yatıştırıcı hapi” gibi özendirici bazı isimlerle satılmakta; ayrıca rengi, şekli ve üreticinin adına göre de adlandırılmaktadırlar (Coupey, 1997).

Barbitüratların Gebelikteki Etkileri

Gebelik döneminde plasentayı kolayca geçerek anne ve fetüs kanlarında eşit düzeylere erişirler. Prenatal dönemde düzenli kullanımla yenidoğanda kanama ve 3. trimesterdeki temasla da opiyatlardakini anımsatan bir yoksunluk sendromu gelişir, opiyatlarla aradaki fark barbitürata bağımlı olanların opiyatlardaki gibi beslenme yetersizliği sergilememesi ve tablonun daha geç ortaya çıkmasıdır (Coupey, 1997; Mayo Clinic, 2020). Temel semptomlar aşırı aktivite, kas tonusunda artma, tremor, hiperfaji ve vazomotor değişkenliktir. Karaciğer enzimleri indüklenmiş olduğu için hiperbilirubinemi riski yükselmiştir. Prenatal dönemde barbitüratlara maruz kalan çocukların zeka gelişimleri yetersizdir. Teratojenik etkiler bildirilmiş olmakla birlikte kesin bir kalıp söz konusu değildir (Coupey, 1997).

Türkiye’de sık kullanılan uzun etkili bir barbitürat olan fenobarbital, plasentadan geçip beyin, karaciğer ve plasentada dağılmaktadır. Avustralya sınıflandırmasına göre D, FDA’ya göre (üretici firmaya bağlı olarak) D veya B sınıfında yer almaktadır. Ülkemizde formülünde sadece fenobarbital bulunan ürünler yeşil reçetelidir. Gebelik döneminde kullanımla fetal anomali riskinde artış, majör ve minör defektler, doğum sırasında kanama ve bağımlılık; ayrıca 3. trimesterdeki temasla bağlı olarak yenidoğanda (14 gün sonrasına kadar sürebilen) hiperirritabilite, nöbet gibi yoksunluk semptomları; ayrıca solunum depresyo-

nu, çocukluk döneminde de nörodavranışsal etkiler gelişebilir (Briggs ve Freeman, 2020). Gebenin konsepsiyondan önce ve gebelik süresince folik asit alması önerilir, K vitamini desteği de gerekebilir (Drugs.com-Phenobarbital, 2020).

Kısa etkili bir barbitürat olan pentobarbital, Türkiye’de halen üretilmemekle birlikte beyaz reçeteli bir ürünü kayıtlarda bulunmaktadır (RxMediaPharma, 2020). FDA sınıflandırmasına göre D, Avustralya sınıflandırmasına göre C grubundadır (Australian Government-Therapeutic Goods Administration, 2020). Elli bini aşkın anne – çocuğu kapsayan bir araştırmada, pentobarbitale 1. trimesterde maruziyete bağlı teratojenik etki kalıbı gösterilmemiştir. Ancak, sınıfın genel özellikleri çerçevesinde yenidoğanda kanama ve yoksunluk semptomları gelişebileceğine dikkat çekilmektedir (Briggs ve Freeman, 2020).

Benzodiazepinler

MSS’de GABA_A reseptörleri varlığında özgül benzodiazepin reseptörlerine bağlanarak etki ederler. Grup olarak, klorür kanallarının açılma sıklığını ve sayısını artırmak suretiyle hücrel uyarımı azaltırlar (Lexicomp Online, 2020). Anksiyete tedavisinde ve hipnotik amaçla yasal olarak kullanılmakla birlikte yeşil reçeteye tabidirler (RxMedia Pharma, 2020). Alkol ve opiyat benzeri ilaçların etkisini artırmak, ekstazi veya amfetamin benzeri ilaçların ise etkilerini ortadan kaldırmak ya da sigara bırakmaya yardımcı olmak için kullanılmaktadırlar. Kısa etkili olanları (alprozolam, flunitrazepam, lorazepam, triazolam) uzun etkili (klordiazepoksid, diazepam gibi) olanlarına göre genellikle daha yüksek bağımlılık yapma potansiyeline sahiptirler (Arıkan, 2012-2). Bütün bu ilaçların öforizan ve sedatif etkilerine karşı tolerans oluştuğu halde, diğer santral etkilerine karşı tolerans oluşmaz (Uzbay, 2009) Bağımlılıkları çok kuvvetli olabilir, kesilmesi oldukça güçtür. Kısa süreli etkileri ajitasyon, saldırganlık, düşmanlık, ya da gerilim ve kaygının azalması, berrak düşünme becerisi, sakinlik şeklinde ortaya çıkabilir. Yoksunluk semptomları irritabilite, kaygı, uyku problemleri ve farkındalıkta artma olabilir (Darton, 2019).

Benzodiazepinlerin Gebelikteki Etkileri

Grup olarak embriyofetal advers etkileriyle ilgili çelişkili sonuçlar bulunduğu keskin teratojenite kalıbı belirlenmemiştir (Briggs ve Freeman, 2020). Özellikle kardiyovasküler, rektal ve anal stenoz şeklinde gastrointestinal malformasyonlar, hipospadias ya da yarık damak/dudak teratojenitesi ile ilgili bazı eski raporlar bulunmaktaysa da, başka ajanlarla birlikte kullanılmış olmaları ya da anımsama ile ilgili sorunlar nedeniyle keskin sonuçlara varılamamıştır. Gebelik döneminde uzun süreli kullanımla düşük doğum ağırlığı, prematür doğum ve doğuma yakın kullanımla yenidoğanda yoksunluk semptomları gelişmesi beklenebilir (Larsen, 2015). Prematür doğum ve düşük doğum ağırlığı riski artabilir; doğuma yakın kullanıldıklarında yenidoğanda solunum sorunları, birkaç günden birkaç haftaya kadar uzayan yoksunluk semptomları gelişebilir. Bazı türevlerde hipotoni, aritmi, sarılık, emme yetersizliği ve hipoglisemi ile gelişen “gevşek bebek sendromu” ortaya çıkabilir (Wikner, 2007)

Düşük potensli ve uzun etkili benzodiazepinlerden biri olup ülkemizde de yaygın kullanılmakta olan diazepamın FDA'ya göre gebelik sınıfı D (Lexicomp, 2020), Avustralya veritabanına göre C'dir (Australian Government-Therapeutic Goods Administration, 2020). Deney hayvanlarında 1. ve 3. trimesterde uygulama ile sınıfın genel teratojenik özellikleri söz konusu olmuşsa da insanda ilaçla kuvvetli bir ilişki kurulamamıştır ancak doğuma yakın kullanımıyla “gevşek bebek sendromu” gelişmesi beklenebilir (Drugs.com-Diazepam, 2019). Annenin mutlaka kullanması gerekiyorsa en düşük doz alınmalı ve aniden kesilmemelidir. İlk trimesterde bir benzodiazepin kullanımı söz konusu olduğunda, diazepamın tercih edilebileceği bildirilmektedir (Larsen, 2015)

Kısa etkili ancak yüksek potensli benzodiazepinlere bir örnek olan alprazolam da FDA'ya göre D, Avustralya sınıflandırmasına göre C sınıfında olup plasentadan geçmektedir (Lexicomp, 2020; Australian Government-Therapeutic Goods Administration, 2020). Gebelikteki etkilerine ilişkin yeterli çalışma bulunmamakla birlikte, sınıfının genel özelliklerini göstermesi beklenmektedir; ancak özgül bir embriyofetal toksisite kalıbı bildirilmemiştir (Drugs-Alprazolam,

2019). Yüksek dozlarıyla abortus olasılığı arttığından, bir benzodiazepin gerektiğinde alprazolamdan uzak durulması önerilmektedir (Larsen, 2015).

Ketamin

Genellikle hayvanlarda kullanılan bir anesteziik olup yapıcı fensiklidine benzer. Türkiye'de yeşil reçetelidir. Korteks ve limbik sistem üzerindeki etkisiyle kataleptik bir durum oluşturur. NMDA antagonisti olup glutamati engeller. Analjezi, hiperanaljezi ve opioid toleransına yol açar (Lexicomp Online, 2020). Tuzunun nazal yolla çekilmesiyle veya intramüsküler, iv ya da oral yolla suistimal edilmektedir (Zanos, 2018). Antidepresan özellikle ise de halüsinojen olarak suistimal edilerek çevre algısını değiştirmektedir. Kısa sürede paranoya, delüzyon, rüya benzeri durumlar, kâbus, kendine zarar verme gibi etkiler gözlenir; uzun süreli kullanımda ise depresyon, kaygı, panik atak gelişir. Bağımlılık oluştuğunda yorgunluk ve depresyon söz konusudur (Darton, 2016).

Ketaminin Gebelikteki Etkileri:

FDA kategori belirlememiş, Avustralya ise B3 olarak bildirmiştir (Drugs.com-Ketamin Pregnancy Warnings, 2019). Şiddeti trimestere göre değişse de doza bağlı olarak uterus kontraksiyonlarını artırır. Gebelikte plazma klerensi azalır. İnsanda malformasyon bildirilmemiş olmakla birlikte, doğum sırasında kullanıldığında yenidoğanda depresyon ve bebekte Apgar skorlarında düşme gözlenebilir (Lexicomp Online, 2020).

Meprobamat

Meprobamat sakinleştirici ve antikonvülzan olarak MSS'de etkili olan karbamat türevi bir kas gevşeticidir (European Medicines Agency- Assessment report for meprobamate-containing medicinal products for oral use, 2012; The American Society of Health-System Pharmacists-Meprobamate, 2019). Ülkemizde izleme tabii beyaz reçeteli olan meprobamat ameliyat öncesi kaygıyı hafifletmek ve sedasyon sağlamak için, anksiyete bozukluklarının tedavisinde veya anksiyete semptomlarının kısa süreli rahatlatılmasında da kullanılabilir (European Medicines Agency. Assessment report for meprobamate-containing medicinal products for oral use 2012; The American Society of Health-System Pharmacists-Meprobamate, 2019).

Talamus, hipotalamus, limbik sistem ve polisinaptik refleksler dahil olmak üzere MSS'nin birkaç bölgesini inhibe ederler (European Medicines Agency. Assessment report for meprobamate-containing medicinal products for oral use 2012). Yüksek dozda uzun süreli kullanımları psikolojik ve fiziksel bağımlılığa yol açtığından bu şekilde kullanım önerilmez (European Medicines Agency. Assessment report for meprobamate-medicinal products for oral use, 2012; The American Society of Health-System Pharmacists-Meprobamate, 2019). Kronik ve yüksek doz kullanımlarından sonra aniden bırakılmaları anksiyete, anoreksi, uykusuzluk veya kusma, ataksi, titreme, kas seğirmesi ve halüsinasyon gibi yoksunluk belirtilerine yol açabilir (The American Society of Health-System Pharmacists-Meprobamate, 2019). Kullanıldıklarında sıklıkla uyusukluğa; ayrıca bulantı, kusma, diyare, parestezi, baş ağrısı, baş dönmesi, ataksi, görme bozuklukları ve taşikardiye yol açabilirler (European Medicines Agency: Assessment report for meprobamate-medicinal products for oral use 2012; The American Society of Health-System Pharmacists-Meprobamate, 2019).

Meprobamatın Gebelikteki Etkileri

Meprobamat; FDA sınıflamasına göre D, Avustralya veritabanına göre C kategorisindedir (Süzer, 2005; Australian Government-Therapeutic Goods Administration, 2020). Plasentayı geçip, göbek kordonunda annedeki ya da ona yakın miktarlarda bulunduğu bildirilmiş ve teratojenite riskinin artabileceği gerekçesiyle özellikle 1. trimesterde kullanımından kaçınılması salık verilmiştir (Drugs.Com-Meprobamat, 2020). Ancak annesi meprobamat kullanmış olan 1870 bebeği kapsayan bir epidemiyolojik çalışmada, çocuklarda anomali oranlarında herhangi bir artış görülmediği bildirilmiştir (The American Society of Health-System Pharmacists-Meprobamate, 2019).

Pregabalin

Ülkemizde yeşil reçeteli olan GABA analogu bir antikonvülzan ve özellikle nöropatik ağrıda kullanılan bir analjezik olup anksiyete, nöropatik ağrı ve epilepsi tedavisinde endikedir. MSS'de uyarıcı nörotransmitter salınımını azaltır. Yapısal olarak GABA'ya benziyorsa da GABA veya benzodiazepin reseptörlerine bağlanmaz (Gajraj, 2007). Depresan özelliktedir. Kısa süreli kullanımında mutluluk, coşku, halüsinasyon, panik atak, uyku sorunları, gevşeme ve ajitasyona yol açabilir. Bağımlılık semptomları ise bulantı, ağrı, terleme, uyuma zorluğu ve nöbettir (Darton, 2016).

Pregabalinin Gebelikteki Etkileri

FDA sınıflandırması bulunmamakla birlikte, Avustralya sınıflandırmasına göre B3 kategorisindedir (Drugs.com-Pregabalin, 2019). Kesin bilinmemekle birlikte, molekül ağırlığının düşük ve metabolizmasının minimal olması, proteine bağlanmaması, eliminasyon yarılanma ömrünün çok uzun olmaması plasentadan geçiş olasılığını artırmaktadır (Briggs ve Freeman, 2020). Deney hayvanlarında iskelet malformasyonları, sinir ve üreme sistemlerinde yetersizlik, vücut ağırlığında azalma gibi fetal yapısal anomali ve gelişimsel toksisite ile letalite riskinde artış olduğu gösterildiğinden, tıbbi tedavi sırasında güvenilir bir kontrasepsiyon önerilmektedir (Drugs.com-Pregabalin, 2019). Gebe kadınlarda kullanımla embriyofetal ve yenidoğana ait advers etkilerle ilgili veriler çok sınırlı olup, ilk trimesterde maruziyetle ilgili majör teratojenite kesinleşmemişse de, az da olsa bir risk bulunduğu dikkat çekilmektedir (Veiby, 2014; Paterno, 2017).

Tablo 1'de Türkiye'de sıklıkla kullanılan bağımlılık yapıcı maddelerin gebelikte kullanımlarıyla ortaya çıkabilecek etkiler özetlenmiştir.

Tablo 1. Bağımlılık yapan maddelerin gebelik üzerine etkileri

Madde	Kullanım Sınıfı	FDA / AU sınıfı	Perinatal etkileri	Teratojenik Etkileri	Postnatal Etkileri
A-Yasadışı maddeler					
Amfetaminler	Stimülan, halüsinojen	Amfetamin: C/- Metilfenidat:-/D	Plasental vazokonstriksiyon, düşük doğum ağırlığı, erken doğum, ölü doğum	Kalp defektleri, gastroşizis, biliyer atrezi, kolestazis	Yenidoğanda yoksunluk semptomları. Ergenlikte okul başarısında gerileme
Bonzai (JWH-018)	Halüsinojen, stimülan, depresan		Deney hayvanlarında yavru sayısı ve ağırlığında düşme, anormal embriyo gelişimi, dış gebelik, implantasyon yetersizliği spontan düşük, erken doğum	Deney hayvanlarında oküler sorunlar	Yenidoğanda yoksunluk semptomları
Ekstazi	Stimülan, halüsinojen			Kas-iskelet ve kardiyovasküler sistem anomalileri, gastroşizis	Deney hayvanlarında öğrenme, motor beceriler ve hafıza testleri üzerinde olumsuz etkiler
Esrar	Halüsinojen, stimülan, depresan		Plasental vazokonstriksiyon, intrauterin büyüme geriliği, kısa boy, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, ölü doğum	Gastroşizis, kalp defekti, mikrosefali	Yenidoğanda yoksunluk semptomları. Nörodavranışsal etkiler, zekâ düzeyinde düşüklük
Fenitilin	Stimülan		Amfetaminler gibi	Amfetaminler gibi	Amfetaminler gibi
Fensiklidin	Halüsinojen	X/-	Düşük doğum ağırlığı	Nöral aktivite gelişiminde bozukluklar, yüz asimetrisi, mikrosefali, akciğer gelişiminde bozukluk	Yenidoğanda yoksunluk semptomları
Kokain	Stimülan	C/-	Plasental vazokonstriksiyon, intrauterin büyüme geriliği, erken doğum, fetal taşikardi, fetal aktivitede artış, ani bebek ölümü	Kol ve ellerde amputasyon, mikrosefali, kalp defektleri, böbrek anomalileri, hipospadias, hidronefroz, bağırsak infarktüsleri, ileal atrezi	Yenidoğanda yoksunluk semptomları, nörogelişimsel ve bilişsel eksiklikler
LSD	Halüsinojen	C/-	Plasental vazokonstriksiyon, erken doğum	Kromozomal defekt, ekstremitte anomalileri, hidrosefali, nöroblastoma, Fallot tetralojisi, şiddetli oküler anomaliler	
Opiyatlar	Analjezik, depresan Eroin: Depresan	Fentanil: C/A Kodein : C/C Meperidin: -/C Morfin : C/C Oksikodon: C/C Tramadol: C/C	İntrauterin gelişme geriliği, erken doğum, ölü doğum, amnion sıvısında mekonyum gebede erken membran rüptürü Eroin: Plasentanın erken ayrılması, düşük doğum ağırlığı, erken veya ölü doğum	Mikrosefali	Eroin: Yenidoğanda yoksunluk semptomları, düşük apgar skoru
Sihirli mantar	Halüsinojen		Spontan abortus	Veriler yetersiz	
B-Yasadışı olmayan maddeler					
Alkol	Depresan	C/-	İntrauterin gelişme geriliği, nörolojik fonksiyon bozukluğu, görme-işitme ve konuşma bozuklukları, spontan abortus	Fetal alkol sendromu (Kraniyofasyal anomaliler, iskelet-eklem anomalileri, kardiyak -renal anomaliler, inmemiş testis, hidrosefali, yarık damak-dudak, vertebral malformasyonlar),	Yenidoğanda yoksunluk semptomları. Gelişme geriliği

Elektronik sigara	Nikotin: Stimülan	Nikotin: D/D	Nikotin: Fetal hipoksi, dış gebelik, abortus, plasenta previa, plasenta ayrılması, erken doğum, ölü doğum, akciğer fonksiyonlarında yetersizlik		Nikotin: ani ölüm, akciğer fonksiyonlarında değişiklik, akciğer kanseri, davranış bozuklukları, zekâ geriliği, dikkat eksikliği, hiperaktivite, depresyon, anksiyete
Kafein	Stimülan	C/A	Spontan abortus, erken doğum, gelişme geriliği, erkek fetüslerde seksüel advers etkiler	İnsanda olağan düzeyde tüketimde teratojenite gösterilmemiştir.	Yenidoğanda yoksunluk semptomları
Sigara	Nikotin: Stimülan	Nikotin: D/D	Nikotin: Fetal hipoksi, dış gebelik, abortus, plasenta previa, plasenta ayrılması, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, ölü doğum, akciğer fonksiyonlarında yetersizlik		Nikotin: ani ölüm, akciğer fonksiyonlarında değişiklik, akciğer kanseri, davranış bozuklukları, zekâ geriliği, dikkat eksikliği, hiperaktivite, depresyon, anksiyete
Uçucu maddeler	Stimülan, depresan, halüsinojen		Spontan abortus, erken doğum, plasenta anomalileri düşük doğum ağırlığı, renal tübüler asidoz	Mikrosefali, kısa palpebral fissürler, düşük kulak	Hiperaktivite, serebellar işlevlerde bozukluk
C-Reçeteli ilaçlar					
Anabolik steroidler	Stimülan	Metenolon: X/D Oksimetolon: X/D		Metenolon: Dişi fetüste virilizasyon. Oksimetolon: Deney hayvanlarında dişi fetüste virilizasyon, erkek fetüste spermatozoidler de advers etkiler	
Barbitüratlar	Depresan	Fenobarbital: D-B /D Pentobarbital: D/C		Fenobarbital: Fetal anomali riskinde artış, majör ve minör defektler	Barbitüratlar: Yenidoğanda kanama, yoksunluk semptomları, çocukluk döneminde nörodavranışsal etkiler
Benzodiazepinler	Depresan	Alprazolam: D/C Diazepam: D/C	Benzodiazepinler: Düşük doğum ağırlığı, erken doğum. Alprazolam: Abortus	Kardiyovasküler ve gastrointestinal malformasyonlar, hipospadias, yarı damak/dudak	Yenidoğanda yoksunluk semptomları, gevşek bebek sendromu
Ketamin	Halüsinojen	-/B3	Uterus kontraksiyonlarında artma	İnsanda teratojenite bildirilmedi	Yenidoğanda depresyon, Apgar skorlarında düşme
Meprobamat	Depresan	D/C	Deney hayvanlarında iskelet malformasyonları, sinir ve üreme sistemlerinde yetersizlik, vücut ağırlığında azalma, gelişimsel toksisite, ölü doğum	İnsanda teratojenite gösterilmedi	
Pregabalin	Depresan	-/B3	Deney hayvanlarında iskelet malformasyonları sinir ve üreme sistemlerinde yetersizlik, vücut ağırlığında azalma, gelişimsel toksisite, ölü doğum	1. trimesterde kullanım riskli	Veriler yetersiz

AU: Avustralya Gebelik risk sınıflandırması

SONUÇ

Madde kullanımı tüm dünyada giderek yaygınlaşan bir sorundur. Dünyada 2016 yılında 29,5 milyon madde bağımlısı varken 2018 Dünya Uyuşturucu Raporuna göre bu sayı 31 milyona yükselmiştir (Yeşilay-BM Dünya Uyuşturucu Raporu Açıklandı, 2018).

Yakın zamana kadar kadınların madde kullanımına erkeklere oranla daha az dikkat çekilmiştir fakat son zamanlarda her iki cinsiyetin madde kullanım düzeyleri arasındaki farkın gittikçe kapanmaya başladığı ve madde kullanımının kadınlar için de önemli bir sorun haline geldiği görülmüştür (Kutlu, 2011).

Gebelikte madde kullanımı hem anne ve bebeği hem de toplumu ekonomik, sosyal, fiziksel ve ruhsal açıdan zor durumda bırakan ciddi bir toplum sorunudur. Madde kullanan gebelerin belirlenmesi, tedavi ve takibe alınması oldukça önemlidir ve bu konuda sağlık personeli gerekli özeni göstermelidir (İzci ve Bilici, 2015; Çeliker, 2018).

Madde bağımlılığının fark edilmesi, önlenmesi ve tedavi edilmesinde halkın en yakın sağlık danışmanı olan eczacıların da rolü ve sorumlulukları fazladır. Eczacılar maddelerin kötüye kullanımı, bağımlılık türleri, bağımlılığın nasıl geliştiği, hangi maddelerin bağımlılık yaptığı ve maddelerin tedavisine ilişkin bilgi edinmeli ve bu bilgilerini sürekli güncellemeli; doğru hasta gözlemi için hangi verilerin önemli olduğu ve hasta ile nasıl bir iletişim kurması gerektiğini bilmeli; ayrıca tedavi seçeneklerini değerlendirerek hastaları doğru sağlık kuruluşuna yönlendirebilmelidirler. Eczacıların dikkat etmesi gereken bir diğer konu da ilaç suistimalidir. Eczacının ilaç suistimalinin önüne geçmek adına reçete kontrollerini iyi yapması, ilaçların kullanımını hastaya iyi bir şekilde aktarması ve hastayı ilaçların dozu, kullanım süresi ve yan etkileri konusunda takip etmesi gerekir. Eczacıların konuya ilişkin katkılarına birçok ülkede değerli örnekler bulunmaktadır (National Institute for Health and Clinical Excellence-Helping smokers to stop: advice for pharmacists in England, 2005; Özcan, 2015).

Türkiye’de bağımlılık tedavisi Sağlık Bakanlığı’na bağlı devlet hastanelerinde (Alkol ve Madde Bağımlılığı Araştırma, Tedavi ve Eğitim Merkezleri [AMATEM]), üniversitelerin Tıp Fakültesi psikiyatri kliniklerinde, Sağlık Bakanlığı ile ortak üniversite hastane-

lerinde ve bazı özel hastanelerin ilgili birimlerinde yapılmakta ise de özel tedavi merkezi sayısı oldukça azdır (Özcan, 2015). Gebe bağımlılarda ilaç tedavisi ayrı ve daha incelikli bir yaklaşım gerektirdiğinden, konuyla ilgili bilgilendirilmiş eczacıların sürece katkısı çok daha değerli olacaktır.

Sonuç olarak, bağımlılık yapan maddeler gebelik sırasında kullanıldığında anne ve bebeğe ciddi zararlar verdiği için kullanılmaları önerilmemektedir. Ülkemizdeki madde bağımlılığını ve yaygınlığını önleme çalışmalarında eczacının katılımının çok sınırlı olduğu görülmekte olup bu konuda, çok değerli bir konumda olan ülkemiz eczacılarının da önemli bir toplumsal katkı sağlayabileceği değerlendirilmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar finansal veya başka bir yolla çıkar çatışmaları olmadığını beyan ederler.

YAZAR KATKI ORANI

Derleme konusunun belirlenmesi (Çeliker A.), çalışma metninin hazırlanması (Çeliker A., Bolat D.), metnin değerlendirilmesi (Çeliker A.), literatür taraması (Çeliker A., Bolat D.)

KAYNAKLAR

- Abide, Ç., Çoğendez, E., Kumru, P., Ergen, E. B., Kılıççı, Ç. (2018). Gebelikte kullanılan sigara dozunun maternal ve fetal sonuçlar ile ilişkisi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 49(1), 31-35. doi: 10.16948/zktipb.393346
- Akciğer Kanseri Derneği (AKAD). (2017). Sigara ve Zararları, <http://www.akad.org.tr/sigara-ve-zararlari/>, Erişim tarihi: 19 Ocak 2019.
- Aktaş, S., Karakurt, L.T., Güleç, S. G. (2017). Intrauterin Sentetik Kannabinoid (Bonzai) Maruziyeti. *Journal of Academic Research in Medicine*, 7(1), 42-44. doi:10.5152/jarem.2016.1256
- Amatem. Esrar (Kenevir), (2016). <http://www.amatem.org/maddeler/esrar-kenevir/>, Erişim tarihi: 28 Aralık 2018.
- ANADROL®-50. (2004), Product Information, erişim adresi: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/16848s021lbl.pdf, Erişim tarihi: 30 Mayıs 2020.

- Arıkan, Z. (2012-1). Kafein ve başka uyarıcıların kullanımına bağlı ruhsal ve davranışsal bozukluklar. Akvardar, Y., Arıkan, Z., Berkman, K., Dilbaz, N., Oral, G., Uluğ, B., Uzbay, T., Akgür, S. A., Bilici, M., Tamar Gürol, D., Mete, L., Gürel, Ş. C., Zorlu, N. (Ed.). Madde bağımlılığı tanı ve tedavi kılavuzu el kitabı içinde. s.169-179. Ankara: Pozitif Matbaa.
- Arıkan, Z. (2012-2). Sedatif ya da hipnotik kullanımına bağlı ruhsal ve davranışsal bozukluklar. Akvardar, Y., Arıkan, Z., Berkman, K., Dilbaz, N., Oral, G., Uluğ, B., Uzbay, T., Akgür, S. A., Bilici, M., Tamar Gürol, D., Mete, L., Gürel, Ş. C., Zorlu, N. (Ed.). Madde bağımlılığı tanı ve tedavi kılavuzu el kitabı içinde. s. 129-139. Ankara: Pozitif Matbaa
- Artuç, S., Doğan, K. H., Demirci, Ş. (2014). Uyuşturucu maddelerde yeni trend: Sentetik Kannabinoidler. *Adli Tıp Bülteni*, 19(3), 198-203.
- Atasü, T., Benian, A. (2000). Bağımlılık yapan maddelerin etkileri. Gebelikte ve Yenidoğana Zararlı Etkenler içinde. s.461-473. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
- Australian Government-Therapeutic Goods Administration (2020). Prescribing medicines in pregnancy database, <https://www.tga.gov.au/node/4012>, Erişim tarihi 31 Ekim 2020
- Benevenuto, S. G., Domenico, M. D., Martins, M. A. G., Costa, N. S., Souza, A. R. L., Costa, J. L., ...Veras, M. M. (2017). Recreational use of marijuana during pregnancy and negative gestational and fetal outcomes: An experimental study in mice. *Toxicology*, 1(376), 94–101. doi: 10.1016/j.tox.2016.05.020. Epub 2016 May 24
- Bilici, M. (2012). Tütün (nikotin) kullanımına bağlı ruhsal ve davranışsal bozukluklar. Akvardar, Y., Arıkan, Z., Berkman, K., Dilbaz, N., Oral, G., Uluğ, B., Uzbay, T., Akgür, S. A., Bilici, M., Tamar Gürol, D., Mete, L., Gürel, Ş. C., Zorlu, N. (Ed.). Madde bağımlılığı tanı ve tedavi kılavuzu el kitabı içinde. s. 187-196. Ankara: Pozitif Matbaa
- Bingol, N., Fuchs, M., Diaz, V., Stone, R. K. Gromisch, D. S. (1987). Teratogenicity of cocaine in humans. *The Journal of Pediatrics*, 110(1), 93–6. doi: 10.1016/s0022-3476(87)80297-4
- Boztaş, M. H., Arısoy, Ö. (2010). Uçucu madde bağımlılığı ve tıbbi sonuçları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2(4), 516-531.
- Börekçi, Ş., Bilir, N., Karlıkaya ve Özcan, C. (2015). TÜSAD tütün çalışma grubu. Yeni bir mücadele alanı: Elektronik sigara. *Eurasian Journal of Pulmonology*, 17(2), 80-84. doi: 10.5152/ejp.2015.65375
- Brent, R. L., Christian, M. S., Diener, R. M. (2011). Evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine. *Birth Defects Research Part B Developmental and Reproductive Toxicology*, 92(2), 152-87. doi: 10.1002/bdrb.20288
- Briggs, GG, Freeman J. K (2020). Drugs in Pregnancy and Lactation. In Lexicomp® Online. https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/fc_briggs/, Erişim tarihi: Nisan-Mayıs 2020.
- Can, E., Bülbül, A., Uslu, S., Güran, Ö. Nuhuğlu, A. (2010). Neonatal yoksunluk sendromu. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 44(3), 124-127.
- Cimete, G. (2002). Gebelikte Madde Kullanımının Anne, Fetüs ve Yenidoğan Üzerine Etkisi. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 5(1), 68-77.
- Coupey, S. M. (1997). Barbiturates. *Pediatrics Review*, 18(8), 260-4. doi: 10.1542/pir.18-8-260
- Çeliker, A. Özdemir, N. (2018). Retrospective analysis of Hacettepe Drug And Poison Information Unit –Teratogenicity Consultancy Services (HIZBIB-TDS)’ data about drug use in pregnant, *International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS)*, June 26-29. Ankara p. 15-17.
- Darton, K. (2016). Understanding the mental health effects of recreational drugs and alcohol. In: National Association for Mental Health (MIND). London. <https://www.mind.org.uk/media-a/2951/recreational-drugs-and-alcohol-2016.pdf>, Erişim tarihi: Mayıs 2020.
- Deniz, A., Taş, F., Tomur, A., Koç, A. (2015). Kafeinin Gebelikteki Toksik Etkileri. *Ibni Sina Journal of Medical Sciences*, 1(3), 59-63. <https://www.citefactor.org/>
- Dilbaz, N. (2012). Uçucuların Kullanımına Bağlı Ruhsal Ve Davranışsal Bozukluklar. Akvardar, Y., Arıkan, Z., Berkman, K., Dilbaz, N., Oral, G., Uluğ, B., Uzbay, T., Akgür, S. A., Bilici, M., Tamar Gürol, D., Mete, L., Gürel, Ş. C., Zorlu, N. (Ed.). Madde bağımlılığı tanı ve tedavi kılavuzu el kitabı içinde. s. 157-167. Ankara: Pozitif Matbaa

- Dinis-Oliveira, R. J. (2017). Metabolism of psilocybin and psilocin: Clinical and forensic toxicological relevance. *Drug Metabolism Reviews*, 49(1), 84-91. doi: 10.1080/03602532.2016.1278228
- Dişsiz, M. (2018). Üreme sağlığı ve kadında zararlı madde kullanımı. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(3), 201-206. doi: 10.31067/0.2018.32
- Drug Enforcement Administration. D-Lysergic Acid Diethylamide (2018), https://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/lsd.pdf. Erişim tarihi: 8 Ocak 2019.
- Drug Enforcement Administration. Phencyclidine (2013), https://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/pcp.pdf, Erişim tarihi: 22 Mart 2019.
- Drugs.com-Alcohol use in pregnancy (2019), <https://www.drugs.com/alcohol.html>, Erişim tarihi: 10 Nisan 2019.
- Drugs.com-Alprazolam pregnancy warnings. (2019), <https://www.drugs.com/pregnancy/alprazolam.html>, Erişim tarihi: 28 Ekim 2020
- Drugs.com-Amphetamine pregnancy warnings. (2018), <https://www.drugs.com/pregnancy/amphetamine.html>, Erişim tarihi: 12 Nisan 2019.
- Drugs.com-Caffeine pregnancy warnings (2020), <https://www.drugs.com/pregnancy/caffeine.html>, Erişim tarihi: 31 Ekim 2020
- Drugs.com--Diazepam pregnancy warnings. (2019), <https://www.drugs.com/pregnancy/diazepam.html>, Erişim tarihi: 21 Mayıs 2020
- Drugs.com-Ketamine pregnancy warnings. (2019), <https://www.drugs.com/pregnancy/ketamine.html>, Erişim tarihi: 20 Mayıs 2020
- Drugs.com-Nicotine pregnancy warnings (2019), <https://www.drugs.com/pregnancy/nicotine.html>, Erişim tarihi: 31 Ekim 2020
- Drugs.com-Oxymetholone pregnancy warnings. (2020), <https://www.drugs.com/pregnancy/oxymetholone.html>, erişim tarihi 4 Mayıs 2020
- Drugs.com- Phencyclidine (PCP). (2018), <https://www.drugs.com/phencyclidine.html>, Erişim tarihi: 22 Mart 2019.
- Drugs.com Phenobarbital pregnancy warnings. (2020), <https://www.drugs.com/pregnancy/phenobarbital.html>, Erişim tarihi: 23 Mayıs 2020
- Drugs.com - Pregabalin pregnancy warnings, (2019), <https://www.drugs.com/pregnancy/pregabalin.html>, Erişim tarihi: Mayıs 2020
- Durmuş, M. Teber, D. Akyılmaz, F. K. Yardım, H. Işılak Durmuş (Ed). (2016-1), Sigara vücudun düşmanı. 6. Baskı. İstanbul: Kültür Sanat Basımevi
- Durmuş, M. Teber, D. Akyılmaz, F. K. Yardım, H. Işılak Durmuş (Ed). (2016-2), Öncelikle kendin için alkolden uzak dur. https://orgm.meb.gov.tr/meb_iys_dosyalar/2018_03/31014250_lise_alkol_baYmlYIYY_kitap.pdf, Erişim tarihi: 10 Nisan 2020.
- Efe, Ş.Y. (2009). Kafein alımının gebelik üzerine olumsuz etkileri. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik*, 19(1), 45-49.
- Ellison, T., Levy, L., Bolger, J. W., Okun, R. (1970). The metabolic fate of 3H-fenethylamine in man. *European Journal of Pharmacology*, 13(1), 123-128
- Eminler, A. T., Yıldırım, M., Uslan, M. İ., Koksall, A. Ş., Parlak, E. (2014). Sentetik kannabinoidler (Bonzai) ve gastrointestinal sistem üzerine etkileri: "Kannabinoid hiperemezis sendromu". *Güncel Gastroenteroloji*, 18(4), 460-463. <http://guncel.tgv.org.tr/index.asp>
- Erol, K. (2017). Bonzai zehirlenmeleri. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 39(3), 130-139. doi: 10.20515/otd.317198
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). (2013), MDMA drug profile, http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/mdma_en, Erişim tarihi: 29 Ekim 2020
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). (2015), Amphetamine drug profile, <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/amphetamine>, Erişim tarihi: 28 Mart 2019.
- European Medicines Agency. (2012), Assessment report for meprobamate-containing medicinal products for oral use, https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/meprobamate-article-107-referral-assessment-report_en.pdf, Erişim tarihi: 6 Nisan 2019.

- Evren, C., Bozkurt, M. (2013). Sentetik kannabinoidler: Son yılların krizi. *Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, 26(1), 1-11. doi: 10.5350/DAJPN20132601001
- Fajemirokun-Odudeyi, O., Lindow, SW. (2004). Obstetric implications of cocaine use in pregnancy: A literature review. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 112(1), 2-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2003.08.005
- Forray, A. Foster, D. (2015). Substance use in the perinatal period, *Current Psychiatry Reports*, 17(11), 91. doi: 10.1007/s11920-015-0626-5.
- Fried, P. A., Barnes, M. V., Drake, E. R. (1985). Soft drug use after pregnancy compared to use before and during pregnancy. *American Journal of Obstetrics Gynecology*, 151(6), 787-92. doi: 10.1016/0002-9378(85)90520-4.
- Gajraj, N. M. (2007). Pregabalin: Its pharmacology and use in pain management. *Anesthesia Analgesia*. 105(6), 1805-1815. doi: 10.1213/01.ane.0000287643.13410.5e
- Genç, S., Mihmanlı V. (2014). Madde bağımlılığı ve gebelik, *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 30(2), 120-123. doi:10.5222/otd.suppl2.2014.120
- Gibson, G. T, Baghurst, P. A., Colley, D. P. (1983). Maternal alcohol, tobacco and cannabis consumption and the outcome of pregnancy, *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 23 (1), 15-19. doi: 10.1111/j.1479-828x.1983.tb00151.x.
- Gilbert, M. T., Sulik, K. K., Fish, E. W., Baker, L. K., Dehart, D. B., Parnell, S. E. (2016). Dose-dependent teratogenicity of the synthetic cannabinoid CP-55,940 in mice, *Neurotoxicology and Teratology*, 58, 15-22. doi: 10.1016/j.ntt.2015.12.004
- Güngör, D. (2018). Sentetik Uyuşturucular: Amfetamin örneği. *Güvenlik Çalışmaları Dergisi*, 20(1), 105-112.
- Hayatbaksh, M.R., Flenady, V. J., Gibbons, K. S., Kingsbury, A. M., Hurrion, E., Mamun, A. A., Najman, J. M. (2012). Birth outcomes associated with cannabis use before and during pregnancy. *International Pediatric Research Foundation*, 71(2), 215-219. doi: 10.1038/pr.2011.25
- Heinonen, O. P., Slone, D., Shapiro, S. (1977). Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton MA: Publishing Sciences Group.
- İbiloğlu, A. O., Atlı, A., Güneş, M. (2017). Sentetik kannabinoidler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 9(3), 317-328. doi:10.18863/pgy.270396
- Internationally peer reviewed chemical safety information (Inchem), (1998), Methenolone, <http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim907.htm#SectionTitle:7.4%20%20Teratogenicity>, Erişim tarihi: 27 Ekim 2020
- İzci, F., Bilici, R. (2015). Gebelerde madde kullanımı: Görülme sıklığı ve etkileri. *Bağımlılık Dergisi*, 16(1), 26-34. doi: 10.26567/marsag.2017237426
- Jahanfar, S., Jaafar, S. H. (2015). Effects of restricted caffeine intake by mother on fetal, neonatal and pregnancy outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9(6): CD006965.
- Kara, H. (2017). Kannabinoidlerin kötüye kullanımı. *Ankara Medical Journal*, 17(4), 293-299. doi: 10.17098/amj.364169
- Karaaziz, M., Keskindağ, B. (2016). Gençler arasındaki popüler psikoaktif madde; sentetik kannabinoid (bonzai): Bir gözden geçirme. *Klinik Psikiyatri*, 19(3), 137-144. DOI: 10.5505/kpd.2016.03522
- Karlıkaya ve Özcan, C., Öztuna, F., Solak, Z.A., Özkan, M., Örsel, O. (2006). Tütün kontrolü, *Toraks Dergisi*, 7(1), 51-64. <https://turkthoracj.org/>
- Kaya B. Özcan M. E. (1999). Uçucu bağımlılığı ve kötüye kullanımı: epidemiyoloji, risk grupları ve önleme programlarının gerekliliği. *Klinik Psikiyatri*, 2(3), 189-196.
- Khajeei, M., Jahromi, H. K., Shafeie, N. M. (2016). Effect of oxymetholone by the mother treatment during pregnancy and lactation in the testicular tissue in mature male rats. *Journal of Global Pharma Technology*, 8(6), 51-58. doi: 10.22088/cjim.9.4.406
- Kılıç, F. S. (2016). Bağımlılık ve uyarıcı maddeler. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 38(1), 55-60. doi: 10.20515/otd.50661
- Kılıç, F. S. (2017). Opioidler, ağrı, opioidlerin suistimali ve yanlış kullanımı. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 39(3), 125-129. doi: 10.20515/otd. 333567

- Kublay, G., Terzioğlu, F., Karatay, G. (2008). Gebelik ve sigara. Ankara: Klasmat Matbaacılık. https://havanikoru.saglik.gov.tr/dosya/dokumanlar/sagligimiza_etkileri/Gebelik_ve_Sigara.pdf, Erişim tarihi: 5 Nisan 2019.
- Kutlu, R. (2008). Aktif ve pasif sigara içiciliğinin gebelik ve fetüs üzerine etkileri, *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 7(5), 445-448.
- Kutlu, Y. (2011). Kadının madde kullanımı ve bağımlılığı. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, 2 (2), 90-93.
- Larsen, E. R., Damkier P., Pedersen, L. H. , Fenger-Gron, J. Mikkelsen, R. L., Nielsen, R. E. Linde, V. J., Knudsen, H. E. D., Skaarup, L. Videbech, P. (2015). Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 132 (Suppl. 445): 1–28. doi: 10.1111/acps.12479
- Lexicomp® Online (2020). <https://online.lexi.com/lco/action/home>, Erişim tarihi: Nisan-Mayıs 2020.
- Longo, L.D. (1982). Some health consequences of maternal smoking: Issues without answers. *Birth Defects Original Article Series*, 18, 13–31.
- Mann, H. (2016). Rapid response: What are recreational drugs? *British Medical Journal*, 353:i2775
- Martín, I., López-Vílchez, M. A., Mur, A. (2007), Neonatal withdrawal syndrome after chronic maternal drinking of mate. *Therapeutic Drug Monitoring*, 29(1), 127-9. doi: 10.1097/FTD.0b013e31803257ed.
- Mayo Clinic (2020), Barbiturate (Oral route, parenteral route, rectal route). <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/barbiturate-oral-route-parenteral-route-rectal-route/before-using/drg-20069290>, Erişim tarihi: 26 Ekim 2020
- McCubbin, A., Fallin-Bennett, A., Barnett, J., Ashford, K. (2017). Perceptions and use of electronic cigarettes in pregnancy. *Health Education Research*, 32(1), 22-32. doi: 10.1093/her/cyw059
- National Institute for Health and Clinical Excellence. (2005), Helping smokers to stop: advice for pharmacists in England, <https://www.ncsc.co.uk/usr/pub/helping-smokers-stop-guidance-for-pharmacist-in-england.pdf>, Erişim tarihi: 6 Mayıs 2019.
- National Institute On Drug Abuse. Heroin and pregnancy (2016), <https://www.drugabuse.gov/drugs-abuse/heroin>, Erişim tarihi: 8 Nisan 2019.
- National Institute On Drug Abuse. (2017), MDMA (Ecstasy) Abuse, <https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/mdma-ecstasy-abuse/mdma-addictive>, Erişim tarihi: 23 Şubat 2019.
- National Institute of Health (2019), Alcohol's Effects on the Body, <https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/alcohols-effects-body>, Erişim tarihi: 10 Nisan 2019.
- Natural Products Database (2020), In Lexicomp® Online. https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/fc_rnp2/, Erişim tarihi: 12 Nisan 2020.
- NPAmatem-Bağımlılık Merkezi: Amfetamin bağımlılığı. <https://npistanbul.com/amatem/amfetamin>, Erişim tarihi: Mayıs 2020.
- NPAmatem-Bağımlılık Merkezi: Ekstazi bağımlılığı. (2020), <https://npistanbul.com/amatem/ekstazi-bagimlilik>, Erişim tarihi: 29 Ekim 2020.
- Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) (2017), Marijuana Fact Sheet, <https://mothertobaby.org/fact-sheets/marijuana-pregnancy/>, Erişim tarihi: 28 Aralık 2018.
- Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) (2020), Magic Mushrooms Fact Sheet, <https://mothertobaby.org/fact-sheets/magic-mushrooms/>, Erişim tarihi: 1 Kasım 2020.
- Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) (2018), MDMA (Molly, Ecstasy) Fact Sheet, <https://mothertobaby.org/fact-sheets/mdma/>, Erişim tarihi: 13 Ocak 2019.
- Ögel, K., Karalı, A., Tamar, D., Çakmak, D. (1998). Hekimler için alkol ve madde el kitabı. s.77-166. İstanbul: AMATEM,
- Ögel, K. (2017). “Uyuşturucu’ Kavramı ve Bağımlılık Yapan Maddeler”. Bağımlılık ve Tedavisi Temel Kitabı. İstanbul: IQ Kültür Sanat Yayıncılık.
- Özcan, V. (2015). Avrupa ve Türkiye’de madde kötüye kullanımı ve bağımlılık. *Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi (MISED)*, 35-36, 7-15.
- Özkanlı, F. (2017). Synthetic Cannabinoids. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 42, 67-80.

- Özlü, T. (2016). E-Sigara: Kırk katır mı, kırk satır mı? *ASYOD-Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*, 4(1), 32-36. doi: 10.5152/gghs.2016.005
- Özşeker, P. E., Dip, A., Dağlıoğlu, N., Gülmen, M.T. (2017). Sentetik kannabinoidler: Yeni nesil esrar. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 21(1), 34-40. doi: 10.15511/tahd.17.00134
- Pakiş, I., Polat, O. (2016). Sentetik kannabinoidler. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1, 6-13.
- Palaska, E., Özkanlı, F. (2017). Yeni sentetik psikoaktif maddeler ve bonzai gerçeği. *Türk Farmakope Dergisi*, 2(2), 19-43.
- Passie, T., Halpern, J. H., Stichtenoth, D. O., Emrich, H. M., Hintzen, A. (2008). The pharmacology of lysergic acid diethylamide: A review. *CNS Neuroscience Therapeutics*, 14(4), 295-314. doi: 10.1111/j.1755-5949.2008.00059.x
- Paterno, E., Bateman, B. T., Huybrechts, K. F., MacDonald, S. C., Cohen, J. M., Desai, R. J., ...Hernandez-Diaz, S. (2017). Pregabalin use early in pregnancy and the risk of major congenital malformations. *Neurology*, 88(21), 2020-2025. doi: 10.1212/WNL.0000000000003959
- Resmi Gazete. (1933), Uyuşturucu maddelerin murakabesi hakkında kanun, <http://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/2435.pdf>, Erişim tarihi: 1 Nisan 2019.
- Resmi Gazete. (1968), Hallusinojen Maddelerinden L.S.D'nin Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkındaki Kanun Hükümlerine Tabi Tutulması Hakkında Karar, <http://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/12802.pdf>, Erişim tarihi: 1 Nisan 2019.
- Resmi Gazete. (1982), Bazı Kimyasal Maddelerin Tıbbi ve İlmî Amaçlar Dışında Kullanımının Sınırlandırılmasına Dair Karar, <http://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/17803.pdf>, Erişim tarihi: 1 Nisan 2019.
- Resmi Gazete. (1997), Amfetamine Derivesi Psikotrop Maddelerin Kullanımının Sınırlandırılması ve 2313 Sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun Hükümlerine Tabi Tutulması Hakkında Tebliğ, <http://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/23082.pdf>, Erişim tarihi: 1 Nisan 2019.
- Resmi Gazete. (2011), Bazı Maddelerin 2313 Sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun Hükümlerine Tabi Tutulması Hakkında Karar, <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/02/20110213-4.htm>, Erişim tarihi: 1 Nisan 2019.
- Resmi Gazete. (2014), Bazı Maddelerin 2313 Sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun Hükümlerine Tabi Tutulması Hakkında Karar, <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2014/01/20140125-3.htm>, Erişim tarihi: 1 Nisan 2019.
- RxMedia Pharma®, İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı (2020). Gemaş Genel Müh. Mek. San. Ve Tic. A.Ş. - İzmir
- Sabuncuoğlu, S., Baydar, T. (2016). Sentetik kannabinoidler ve toksisiteri. *Türkiye Klinikleri Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 5(1), 8-16. doi: 10.5336/pharmsci.2015-47480
- Scott, K., Lust, K. (2010). Illicit substance use in pregnancy – A review. *Obstetric Medicine*, 3(3), 94-100. doi: 10.1258/om.2010.100014
- Smid, M. C., Metz, T.D., Gordon, A. J. (2019), Stimulant use in pregnancy – An under-recognized epidemic among pregnant women. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 62(1): 168-184. doi:10.1097/GRF.0000000000000418
- Sofia, R. D., Strasbaugh, J. E., Banerjee, B. N. (1979). Teratologic evaluation of synthetic 9-THC rabbits. *Teratology*, 19(3), 361-6. doi: 10.1002/tera.1420190313
- South Australian Perinatal Practice Guidelines Workgroup. (2016), Perinatal Practices Guidelines – Substance use in Pregnancy, https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/fad90e004eede261b572b76a7ac0d6e4/Substance+use+in+pregnancy_May2014.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-fad90e004eede261b572b76a7ac0d6e4-n5j0wVl, Erişim tarihi; 10 Nisan 2019.
- Stephens, S., Yates, L. M. (2015). Recreational drugs. C. Schaefer, P. Peters, R. K. Miller (Ed). *Drugs During Pregnancy and Lactation*, 3rd Ed. içinde. s.542-573. Munchen: Elsevier.
- Süzer, Ö. (2005). Diğer sistemlere etki eden ilaçlar ve özel konular. *Süzer Farmakoloji* içinde. 515-528. Ankara : Klinisyen Tıp Kitabevi

Şimşek, N. (2010). Madde kullanım bozukluğu olan birey ve ailesinin hemşirelik bakımı. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi*, 1(2), 96-99.

The American Society of Health-System Pharmacists (2019), Meprobamate, <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682077.html>, Erişim tarihi: 6 Nisan 2019

Tylš, F., Páleníček, T., Horáček, J. (2014). Psilocybin. Summary of knowledge and new perspectives. *European Neuropsychopharmacology*, 24(3), 342-356. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.12.006

Uyğurcu ile Mücadele Daire Başkanlığı. (2016), Sentetik Kannabinoidler, Erişim tarihi: 28 Aralık 2018.

Uzbaş, İ. T., (2009). Bağımlılık yapan maddeler ve özellikleri. *Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi (MISED)*, 21-22, 16-33.

Veiby, G., Daltveit, A. K., Engelsen, B. A., Gilhus, N. E. (2014). Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *Journal of Neurology*, 261(3), 579-588. doi: 10.1007/s00415-013-7239-x

Vritsios, J., Deltsidou, A. (2005). Amphetamines and LSD use during pregnancy, *Review Of Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics*, 19(2), 99-104.

Wikner, B. N., Stiller, C. O., Bergman, U., Asker, C., Kallen, B. (2007). Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: Neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 16, 1203-1210. doi: 10.1002/pds.1457

Yeşilay. (2018), BM Dünya Uyğurcu Raporu Açıklandı, <https://yesilay.org.tr/tr/haberler/bm-dunya-uyusturucu-raporu-aciklandi>, Erişim tarihi: 3 Nisan 2019.

Yeşilay Danışmanlık Merkezi (YEDAM). (2020), Captagon maddesinin bilinmeyen yüzü. <http://www.yedam.org.tr/captagon-maddesinin-bilinmeyen-yuzu>, Erişim tarihi: 20 Mayıs 2020

Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P. J., Riggs, L. M., Highland, J. N., Georgiou, P., Pereira, E. F. R., Albuquerque, E. X., Thomas, C. J., Zarate, C.A., Gould, T.D. (2018). Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacological Reviews*, 70, 621-660. doi: 10.1124/pr.117.015198

Zorlu, N., Mete, L. (2012). Diğer madde kullanımı ile ilişkili bozukluklar. Akvardar, Y., Arıkan, Z., Berkman, K., Dilbaz, N., Oral, G., Uluğ, B., Uzbaş, T., Akgür, S. A., Bilici, M., Tamar Gürol, D., Mete, L., Gürel, Ş. C., Zorlu, N. (Ed.). Madde bağımlılığı tanı ve tedavi kılavuzu el kitabı içinde. s. 197-205. Ankara: Pozitif Matbaa



The Society of Pharmaceutical Sciences of Ankara (FABAD)
FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences
Volume: 46 Issue: 2 June 2020

Publisher

Ayşegül KÖROĞLU (Ankara University, Department of Pharmaceutical Botany, Ankara, Turkey)

Editor in Chief

Nesrin Gökhan KELEKÇİ (Hacettepe University, Department of Pharmaceutical Chemistry, Ankara, Turkey)

Co-Editors

Ahmet Oğuz ADA (Ankara University, Department of Pharmaceutical Toxicology, Ankara, Turkey)
Selen ALP (Ankara University, Department of Pharmaceutical Chemistry, Ankara, Turkey)
Fatma Sezer ŞENOL DENİZ (Gazi University, Department of Pharmacognosy, Ankara, Turkey)
Sibel İLBASMIŞ TAMER (Gazi University, Department of Pharmaceutical Technology, Ankara, Turkey)
Suna SABUNCUOĞLU (Hacettepe University, Department of Pharmaceutical Toxicology, Ankara, Turkey)

Technical Editors

Nihan İZAT (Hacettepe University, Department of Pharmaceutical Technology, Ankara, Turkey)
Gökçen TELLİ (Hacettepe University, Department of Pharmacology, Ankara, Turkey)

Editorial Board

Fatma AKAR (Gazi University, Department of Pharmacology, Ankara, Turkey)
Orkun ALP (Gazi University, Department of Analytical Chemistry, Ankara, Turkey)
Nurten ALTANLAR (Ankara University, Department of Pharmaceutical Microbiology, Ankara, Turkey)
Aygin BAYRAKTAR (Hacettepe University, Department of Clinical Pharmacy, Ankara, Turkey)
Sultan BAYTAŞ (Gazi University, Department of Pharmaceutical Chemistry, Ankara, Turkey)
Emrah BOZKURT (Hacettepe University, Department of Pharmacology, Ankara, Turkey)
Ming-Wei CHAO (Chung Yuan Christian University, Department of Bioscience Technology, Taoyuan, Taiwan)
Zelihağül DEĞİM (Gazi University, Department of Pharmaceutical Technology, Ankara, Turkey)
Onur ERDEM (Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Department of Pharmaceutical Toxicology, Ankara, Turkey)
Suna ERDOĞAN (Hacettepe University, Department of Radiopharmacy, Ankara, Turkey)
Pınar ERKEKOĞLU (Hacettepe University, Department of Pharmaceutical Toxicology, Ankara, Turkey)
Francesco EPIFANO ("G. D'Annunzio" University, Department of Medicinal Chemistry, Chieti-Pescara, Italy)
Alper GÖKBULUT (Ankara University, Department of Pharmacognosy, Ankara, Turkey)
Serap GÜR (Ankara University, Department of Pharmacology, Ankara, Turkey)
Bharat JHNAWAR (Lovely Professional University, Discipline of Pharmaceutical Sciences, Punjab, India)
Arzu KARABAY (Ankara University, Department of Biochemistry, Ankara, Turkey)
İkhlal KHAN (Mississippi University, National Center for Natural Products Research, USA)
Müge KILIÇARSLAN (Ankara University, Department of Pharmaceutical Technology, Ankara, Turkey)
Gerard LIZARD (University of Burgundy, French Institute of Health and Medical Research, Dijon, France)
Emirhan NEMUTLU (Hacettepe University, Department of Analytical Chemistry, Ankara, Turkey)
Almira RAMANAČIENĖ (Vilnius University, Nanotechnology and Materials Science Center, Vilnius, Lithuania)
Wolfgang SCHÜHL (Graz University, Department of Pharmacognosy, Graz-Austria)
İpek SUNTAR (Gazi University, Department of Pharmacognosy, Ankara, Turkey)
Suryakanta SWAIN (The Assam Kaziranga University, School of Health Sciences, Jorhat, Assam, India)
Bilge Sözen ŞAHNE (Hacettepe University, Department of Pharmacy Business Administration, Ankara, Turkey)
Murat Kadir ŞÜKÜROĞLU (Gazi University, Department of Pharmaceutical Chemistry, Ankara, Turkey)
Chia-Yi TSENG (Chung Yuan Christian University, Department of Biomedical Engineering, Taoyuan, Taiwan)
Meltem ÜNLÜŞOY (Ankara University, Department of Pharmaceutical Chemistry, Ankara, Turkey)
Hasan Abougazar YUSUFUĞLU (King Saud University, Department of Pharmacognosy, Riyadh Saudi Arabia)

The FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences is published quarterly by the
Society of Pharmaceutical Sciences of Ankara (FABAD)

All expressions of opinion and statements of supposed facts appearing in articles and / or advertisements carried in this journal are published on the responsibility of the author and / or advertiser, and are not to be regarded those of the Society of Pharmaceutical Sciences of Ankara. The manuscript submitted to the Journal has the requirement of not being published previously and has not been submitted elsewhere. Manuscript should be prepared in accordance with the requirements specified as in the back cover. The submission of the manuscript to the Journal is not a condition for acceptance; articles are accepted or rejected on merit alone. The Journal is distributed to the members only. Nonmembers can obtain the journal by a donation to FABAD. All rights reserved. Neither this work nor any part may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, microfilming and recording, or by any information storage and retrieval systems without written permission from FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences.

The FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences is indexed in Chemical Abstracts,
Analytical Abstracts, International Pharmaceutical Abstracts, Excerpta Medica (EMBASE),
ISI Master Journal List, Scopus and Proquest, Akademik Dizin, Thomson Reuters
All manuscripts and editorial correspondences should be sent via e-mail to Didem Deliorman Orhan
(Editor-in-Chief): fabadankara@gmail.com

The payment of donation has to be sent to the bank Account Number given below:
Türkiye İş Bankası, Gazi Mahallesi Şubesi, Ankara, Account number: 4286 304400 201434