



T. C.

ORDU ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÖKSÜRÜK İLACI OLARAK KULLANILAN KİMYASAL VE
BİTKİSEL İÇERİKLİ İLAÇLARIN ANTİMİKROBİYAL VE
ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ**

AYLİN İMAMOĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

ORDU 2019

T.C.

ORDU ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

**ÖKSÜRÜK İLACI OLARAK KULLANILAN KİMYASAL VE
BİTKİSEL İÇERİKLİ İLAÇLARIN ANTİMİKROBİYAL VE
ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ**

AYLİN İMAMOĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ORDU 2019

TEZ ONAY

Aylin İMAMOĞLU tarafından hazırlanan “ÖKSÜRÜK İLACI OLARAK KULLANILAN KİMYASAL VE BİTKİSEL İÇERİKLİ İLAÇLARIN ANTİMİKROBİYAL VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 29.07.2019 tarihinde yapılmış ve jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI, YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman
Doç. Dr. Ömer ERTÜRK

Jüri Üyeleri

Danışman
Doç. Dr. Ömer ERTÜRK
Moleküler Biyoloji ve Genetik, Ordu
Üniversitesi
Üye
Doç. Dr. Hüseyin ŞAHİN
Espiye Meslek Yüksekokulu, Mülkiyet
Koruma ve Güvenlik, Giresun Üniversitesi
Üye
Dr. Öğretim Üyesi Melek ÇOL AYVAZ
Kimya, Ordu Üniversitesi

İmza


.....

.....

.....

05/09/2019 tarihinde enstitüye teslim edilen bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 06/09/2019 tarih ve 2019./565 sayılı kararı ile onaylanmıştır.




Enstitü Müdürü
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Sami GÜLER

TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan ve kullanılan intihal tespit programının sonuçlarına göre; bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.



AYLİN İMAMOĞLU

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

ÖKSÜRÜK İLACI OLARAK KULLANILAN KİMYASAL VE BİTKİSEL İÇERİKLİ İLAÇLARIN ANTİMİKROBİYAL VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

AYLİN İMAMOĞLU

ORDU ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ, 56 SAYFA

(TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Ömer ERTÜRK)

Bu araştırmada, Türkiye'de yaygın olarak kullanılan öksürük şuruplarının antibakteriyal ve antioksidan etkilerinin olup olmadığı araştırılmıştır. Tez kapsamında toplam 10 tane kimyasal ve bitkisel kökenli ilaç kullanılmıştır. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, test edilen 10 öksürük kesici ilaç etken maddesinin ekstraktının, *P. aeruginosa*, *E. feacalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *A. niger*'e karşı potansiyel antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. İncelenen ilaçlar arasında 1 numaralı ilacın antibakteriyal etki açısından en etkili şuruplardan biri olduğu tespit edilmiştir. Test edilen ilaçların hücre membranının bütünlüğüne zarar veren lipid peroksidlerinin oluşumunu önlemesi ya da oluşanları yok edip edememe potansiyelinin olup olmadığının araştırılması klinik açıdan önem taşımaktadır. İlaçların çok küçük kısımlarının (0.1 µL) oldukça etkin derecede lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği ortaya konulmuştur. Özellikle 1, 6, 7 ve 10 numaralı ilaçların FRAP değerleri ile de uyumlu olarak %15 ler oranında inhibisyon sağladığı ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Antibakteriyal, antioksidan, öksürük şurubu.

ABSTRACT

THE ANTIMICROBIAL AND ANTIOXIDANT ACTIVITIES OF CHEMICAL AND HERBAL MEDICINES USED AS COUGH MEDICINE

AYLİN İMAMOĞLU

ORDU UNIVERSITY INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED
SCIENCES

MOLECULAR BIOLOGY AND GENETICS

MASTER THESIS, 56 PAGES

(SUPERVISOR: Assoc. Doç. Dr. Ömer ERTÜRK)

In this study, commonly used in cough syrup in Turkey, it has investigated whether the effect of antibacterial and antioxidant. A total of 10 chemical and herbal drugs were used in the thesis. The results obtained in this study showed that the extract of the 10 cough suppressants tested had potential antibacterial activity against at *P. aeruginosa*, *E. feacalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* and *A. niger*. The medicine numbered as one, in our study it was found that syrup is one of the most effective syrups. It is clinically important to test whether the drugs tested have the potential to prevent the formation of lipid peroxides that are detrimental to the integrity of the cell membrane, or whether they can destroy them. It has been shown that very small portions (0.1 µL) of the drugs inhibit lipid peroxidation very effectively. In particular, it has been shown that drugs 1, 6, 7 and 10 provide 15% inhibition in compliance with FRAP values.

Keywords: Antibacterial, antioxidant, cough syrup.

TEŐEKKÖR

Tez konunun belirlenmesi, alıőmanın yűrűtűlmesi ve yazımı esnasında baőta danıőman hocam Sayın Do. Dr. Őmer ERTÖRK'e ve tez yazım aőamasında manevi desteklerini esirgemeyen sevgili hocam Dr. Őğretim Ŭyesi Melek OL AYVAZ'a çok teőekkűr ederim.

Aynı zamanda manevi desteklerini her an űzerimde hissettiğim dedem Hűseyin FİŐ, annem Ayla FİŐ, eőim Bűlent İMAMOĐLU ve oğlum Hűseyin Alp İMAMOĐLU'na sonsuz teőekkűr ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ BİLDİRİMİ	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
ŞEKİL LİSTESİ	VI
ÇİZELGE LİSTESİ	VII
SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ	1
1.1 Öksürük	2
1.2 Öksürüğün Temel Fizyolojisi	3
1.3 Öksürük Tedavisinin Ekonomik Boyutları.....	5
1.4 Öksürük İlaçları	8
1.5 Antibiyotikler.....	9
1.5.1 Doğal Kaynaklardan Elde Edilen İlaçlar	10
1.5.2 Sentetik İlaçlar	10
2. MATERYAL ve YÖNTEM	16
2.1 Besiyerleri.....	16
2.2 Mikroorganizmalar.....	16
2.3 Mikroorganizma Kültürlerinin Hazırlanması ve Öksürük Kesici İlaçların Antimikrobiyal Özelliklerinin Belirlenmesi	16
2.4 Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MIC)'nun Mikrodilüsyon Yöntemiyle Belirlenmesi	17
2.5 Antioksidan Aktivite Tayininde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması.....	18
2.6 DPPH Radikal Giderme Aktivitesi Tayini	18
2.7 Toplam Fenolik İçeriğinin Belirlenmesinde Kullanılan Çözeltiler	18
2.8 Fenolik İçeriğin Kalitatif ve Kantitatif Analizinde Kullanılan Çözeltiler	19
2.9 Numunelerin Toplam Fenolik İçeriğinin Belirlenmesi	19
2.10 FRAP Metodu ile Antioksidan Aktivite Tayininde Kullanılan Çözeltiler	20
2.11 FRAP Metodu ile Antioksidan Aktivite Tayini.....	20
2.12 Lipid Peroksidasyonu İnhibisyon Potansiyelinin Belirlenmesinde Kullanılan Çözeltiler	21
2.13 İlaç Numunelerinin ABAP ile İndüklenen Lipid Peroksidasyonu Üzerindeki İnhibitör Aktivitelerinin Belirlenmesi	21
3. BULGULAR ve TARTIŞMA	22
4. SONUÇ ve ÖNERİLER	43
5. KAYNAKLAR	44
ÖZGEÇMİŞ	56

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1 Öksürük refleksini regüle eden santral ve periferik mekanizmalar (Anonim,2019a).....	5
Şekil 1.2 Türkiye İlaç Pazarı (Anonim, 2019b)	8
Şekil 1.3 Tedavi Gruplarına Göre Tutar Ölçeğinde İlaç Tüketimi (Anonim,2019b)..	8
Şekil 3.1 Bazı Öksürük Şuruplarının Patojen Mikroorganizmalar üzerine Minimal İnhibisyon Etkisi (mg/mL cinsindedir)	26

ÇİZELGE LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 1.1 Hastalık Gruplarına Göre SGK Ödemeleri (2014) (Anonim, 2019b).....	8
Çizelge 1.2 Çalışmada kullanılan ilaçların etken ve yardımcı madde içerikleri (içerikler bir ölçek yani 5 mL için verilmiştir).....	14
Çizelge 3.1 Öksürük Şuruplarının Bazı Patojen Mikroorganizmalar Üzerine Antimikrobiyal Etkileri (zon mm cinsindedir).....	25
Çizelge 3.2 Çalışmada kullanılan ilaçların toplam fenolik içerik, DPPH radikali süpürme etkinliği, lipid peroksidasyonu inhibisyon potansiyeli ve FRAP antioksidan testi sonuçları.....	36

SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

AA	: Askorbik Asit
BHA	: Bütillendirilmiş hidroksianisol
BHT	: Bütillendirilmiş hidroksitoluen
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EDTA	: Etilen Diamintetra Asetik Asit
ET	: Elektron Transfer
FCR	: Folin-Ciocalteu Reaktifi
FDA	: Food and Drug Administration
FRAP	: Fe ²⁺ ile Şelat Oluşturma Aktivitesi
GA	: Glisirizik Asit
GAE	: Gallik Asit Eşdeğeri
GB	: Glabridin
GFS	: Guafenesin
HAT	: Hidrojen Atom Transfer
IMS	: Intercontinental Marketing Services
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDP	: Levodropropizin
MİK	: Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
MP	: Metilparaben
PBP	: Penisilin Bağlayan Protein
PG	: Peptidoglukan
PP	: Propilparaben
TEM	: Transmission Electron Microscopy
ÜRTİ	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
µl	: Mikrolitre

1. GİRİŞ

Küresel anlamda hızlı gelişme, sanayileşme ve kentleşme, dünyanın pek çok bölgesinde doğrudan veya dolaylı olarak toprağın, suyun ve havanın kirlenmesine neden olmuş, kaçınılmaz son olarak da insan sağlığı olumsuz etkilenmiştir. Ülkemizde ve dünyada insan sağlığını korumak ve iyileştirmek için büyük yatırımlar yapılmakta ve çalışmalar yürütülmektedir. Gelişmekte olan toplumlarda, çocuklar ve doğurgan yaştaki kadınlar toplum içinde sağlık yönünden en hassas grupta yer almaktadır, bu sebeple sağlık hizmetlerinde öncelikleri vardır (Oral, 1997; Çalışkan ve ark., 2005). Sağlıklı olmak yaşamın sürdürülmesinde temel unsurdur. Sağlıklı olmayan bir çocuğa veya yetişkine en iyi yaşam koşulları sağlansa da, bu olanaklardan yararlanmaları mümkün olmayabilir. Gelişmiş ülkelerin geçmişine bakıldığında; sağlık konusunun ön plana alındığı, çabaların özellikle sağlıklı birey yetiştirmek olduğu görülmektedir. Çünkü beden ve ruh sağlığı yerinde olan bireylerin topluma katkısı daha fazladır ve toplumun gelişimi için daha fazla üretimde bulunabilirler. Hastalık, kavramına baktığımızda dünya üzerinde en yaygın, en genel stres kaynaklarından biridir ve geliştirmekte olan her çocuk için geçerlidir. 'Sağlıklı çocuk' kavramı, hastalık belirtileri göstermeyen, kronolojik yaşına uygun bir vücut büyümesi, fizyolojik olgunlaşma, ve aynı zamanda ruh ve zeka gelişimi gösteren çocuk olarak tanımlanır (Bundak ve ark., 2002; Çalışkan ve ark., 2005). Özellikle çocuk sağlığının korunması muhakkak ki gelecek için yapılabilecek en akıllıca yatırımlardan biridir ve çocukların sağlık durumlarının değerlendirilmesi daima değişik yaşlardaki normal çocukların anatomik ve fizyolojik özellikleri göz önünde tutularak yapılır (Bundak ve ark., 2002; Çalışkan ve ark., 2005).

Çocuklarda öksürük en sık hastaneye başvuru nedenidir aynı zamanda solunum yolu hastalıklarının en önemli ve en sık görülen semptomlarından biridir. Aileler açısından sıkıntı yaratan bir durum olmasının yanında, etkinlikleri kanıtlanmamış olmasına rağmen, birçok ilacın bilinçsizce kullanılması ile ciddi sağlık harcamalarına neden olur (Chang ve Glomb, 2006).

Çocuklarda öksürük olgusu genellikle viral infeksiyonlarla ilişkidir, tipik olarak çoğu kendiliğinden iyileşme gösterir. Gribal bir infeksiyon başladıktan sonra öksürük; okul çağı çocuklarının %35-40'ında yaklaşık olarak 10 güne kadar sürerken,

solunum yolu infeksiyonundan sonra ise okul öncesi çocuklarının %10'unda bu süre 25 güne kadar uzayabilir. Hava kirliliği, iritan gazlar, sigara maruziyeti, nem gibi çevresel faktörler de çocuklarda öksürüğe yol açan sebepler arasındadır (Hay ve ark., 2003; Fuentes-Leonarte ve ark., 2009).

1.1 Öksürük

Öksürük, önemli bir koruyucu refleks ve sağlıkta evrensel bir semptomdur, ancak kalıcı olduğunda, hastaların tıbbi yardıma başvurmalarının en yaygın nedenidir. Epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki ülkelerin nüfusunun %40'ından fazlası için öksürük raporları vardır (Janson ve ark., 2001). Üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) veya soğuk algınlığı en yaygın öksürük nedenidir, ancak bulaşıcı olmayan öksürük, açıklanamayan kronik öksürük ve astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), idiyopatik pulmoner fibrozis gibi pulmoner hastalıklar nedeniyle ortaya çıkan öksürük gibi rahatsızlıklar ve akciğer kanseri de öksürüğün sebepleri arasındadır

Çocuklarda öksürük etiyolojisi yetişkinlerden farklıdır; Viral ÜSYE, uzun süreli bakteriyel bronşit ve astım sıklıkla öksürük nedenidir (de Jongste ve Shields, 2003). Bununla birlikte, öksürüğün önemli sayıda hastada (Everett ve ark., 2007), altta yatan bir neden tespit edilse bile spesifik tedaviye dirençli olduğu iyi bilinmektedir (Birring ve ark., 2004). Öksürük, akut veya kronik olmasına bakılmaksızın, sağlıkla ilgili önemli derecede yaşam kalitesi (French ve ark., 1998) ile ilişkilidir (Birring ve ark., 2003; Yousaf ve ark., 2011). Uyku bozukluğu, bulantı, göğüs ağrıları ve uyuşukluk sık görülür ve kronik öksürüğü olan hastalar sıklıkla sosyal utanç, idrar kaçırma ve düşük ruh hali yaşar (Brignall ve ark., 2008).

Öksürük, iş hayatını olumsuz etkilediği ve üretkenlik kaybına neden olduğu için toplumlar için önemli bir ekonomik maliyettir. Çok sayıda insan, kendileri veya çocukları için reçetesiz antitusif ilaçlardan yararlanmaktadır. Bu ilaçlardan biri olan Dekstrometorfan, en çok satılan antitusif ilaçtır ve 1958'den tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Mütevazı faydayı gösteren az sayıda klinik çalışma içeren çalışmaların gözden geçirilmesinin ardından ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır (Cass ve ark., 1954; Ralph, 1954). Bu çalışmalar, denemelerde plasebo kolları bulunmaması (Ralph, 1954), solunum hastalığı olan hastanede yatan hastaların dahil edilmesi (tüberküloz) ve doğrulanmamış sonuç

önlemlerinin kullanımı ve şüpheli klinik fayda ile sınırlıdır. O zamandan beri bu sınırlamaların çoğuna değinilen küçük bir plasebo kontrollü çalışma, daha önce yapılan klinik fayda bulgularını desteklememiştir (Jawad ve ark., 2000), başka bir klinik çalışma (Parvez ve ark., 1996) öksürük üzerinde anlamlı bir etki yapmıştır.

Öksürük refleksi aşırı duyarlılığı çoğu öksürüğün anahtar bir özelliğidir (Millqvist ve ark., 1998; Prudon ve ark., 2005; Morice, 2010) ve önemli bir sorun, öksürük refleksi duyarlılığını fizyolojik seviyelere sıfırlayan ve mevcut birçok öksürük ilacı ile ortaya çıkan merkezi sinir sistemi yan etkilerinden kaçınan periferik etkili ilaçlar geliştirmektir. Bu eksiklerin giderilmesi için; güncel olarak onaylanmış sağlık sorunu araçları ve objektif öksürük sıklığı izleyicilerinin geliştirilmesi, antitusif ilaçların değerlendirilmesini de kolaylaştırmalıdır (Birring, 2011).

1.2 Öksürüğün Temel Fizyolojisi

Öksürük, gırtlak, trakea ve bronşlarda sonlanan vagus sinirlerin aktivasyonu ile uyarılır. Çoklu vagus subtype sinir hücreleri akciğer sinir hücreleri ile birbirine bağlanır. Bu alt tiplerin farklılaşması, aksiyon potansiyel iletkenlik hızları, sonlandırma bölgeleri, hücre gövdelerinin yeri, embriyolojik orijin, nörokimya ve kimyasal ve mekanik uyarılara verdikleri tepkilerin karşılaştırılmasıyla olur. Bu çalışmalardan elde edilen kesin kanıtlar, bronkopulmoner C liflerinin ve A-delta liflerinin alt tiplerini öksürüğün başlangıcında etkili olduğunu gösteriyor (Canning ve Chou, 2009). A-delta lifleri hızlı bir şekilde adapte olmalarıyla karakterize edilir ve punktat mekanik stimülasyon ve asit ortamlarına duyarlıdır (Undem ve Carr, 2010). Bu A-delta lifleri, solunum yollarının aspirasyondan korunma mekanizması sağlayabilir ve bilinçsiz hayvanlarda bile öksürük sağlamak için aktif hale getirilebilir. A-delta liflerinin iletim hızı, C liflerinden yaklaşık üç ila beş kat daha hızlıdır (Undem ve Carr, 2010). Öte yandan, öksürük refleksine dahil olan C-lifleri mekanik uyarılara ve akciğer gerilmesine nispeten duyarsızdır, ancak bradikinin ve iyonotropik reseptörlerin agonistleri, geçici reseptör potansiyel vanilloid 1 (TRPV1) (kapsaisin, resiniferatoksin, protonlar) ve geçici reseptör potansiyeli A1 (TRPA1) (allil izotiyosiyanat, akrolein, sinnamaldehit) tarafından aktive edilir.

Tek hücreli polimeraz zincir reaksiyonu analizleri, hayvan akciğerlerinde bu bronkopulmoner C liflerini yansıtan nöronlarda TRPV1 ve TRPA1'in ekspresyonunu

(Nassenstein ve ark., 2008; Brozmanova ve ark., 2012) ve TRPV1'in, insan solunum yollarında sinir hücrelerinin kutuplarında lokalize edildiğini doğrulamıştır (Groneberg ve diğerleri, 2004). Öksürüğü düzenleyen A-delta lifleri, TRPV1 veya TRPA1 agonistlerine karşı duyarsızdır ancak protonlara ve ani mekanik uyarıma karşı hassastır (Canning ve ark., 2004; Mazzone ve ark., 2009). A-delta liflerinin proton uyarılı aktivasyonu, muhtemelen aside duyarlı iyon kanallarının bağlanmasına bağlıdır. Bununla birlikte, intrapulmoner ve ekstrapulmoner hava yollarında sonlanan C-liflerinin aksine, öksürüğü düzenleyen A-delta liflerinin sonları ekstrapulmoner hava yollarıyla sınırlıdır (Canning ve ark., 2004).

Diğer vagus sinirlerin öksürük refleksi düzenlemesi de muhtemeldir ve bu yollar tesadüfen uyarılmış öksürüğü kolaylaştırabilir veya inhibe edebilir. Hızla adapte olan reseptörler, örneğin, mekanik uyarıcılara, özellikle bronkospazmı uyandıran uyarıcılara karşı çok hassastır. Bronkospazm tipik olarak öksürük için zayıf bir uyarıcı olmasına rağmen, birkaç deneysel ve klinik çalışma, bronkospazmın astım hastaları gibi hassas bireylerde öksürük refleksi duyarlılığını artırabileceğini veya öksürüğü uyandırabileceğini göstermektedir (House ve ark., 2004; Kamei ve Takahashi, 2006; Ohkura ve ark., 2012). Buna karşılık, intrapulmoner solunum yollarını ve akciğerleri içine alan bir bronkopulmoner C-elyaf türü, hayvanlarda öksürük için akut inhibe edicidir (Tatar ve ark., 1988, 1994; Canning ve Chou, 2009).

Öksürük, başlangıcında afferent sinirlerin sürekli yüksek frekanslı aktivasyonunu gerektiren birçok benzersiz reflekslerden biridir (Canning ve Mori, 2011). Bu, refleks öncesi hastalara öksürme dürtüsü yaratır. Öksürükte sürekli yüksek frekanslı duyuşal sinir aktivasyonuna duyulan gereksinimin önemli terapötik etkileri vardır. Vagus sinir etkisi potansiyel pik frekanslarını sınırlayan veya bu afferent sinirlerin primer sonlanma bölgelerinde sinaptik transmisyonun etkinliğini azaltan ilaçlar öksürük üzerinde derin bir etkiye sahip olabilir. Buna karşılık, bu vagus sinirlerin uyarılabilirliğini artıran (örneğin hava yolu enflamasyonu) uyarıcı uyarıcılar veya merkezi olarak sinaptik aktarımı kolaylaştıran (örneğin, reflü hastalığı olan hastalarda özofagus afferent sinirlerinden yakınsak afferent girişi), öksürüğe duyarlılığı artırabilir.

OTC (over the counter) denilen yani dünyada reçetesiz satılan ilaçlar esasen; ağrı kesiciler, soğuk algınlığı ilaçları, antiseptikler, antihistaminikler, öksürük şurupları, dekonjestanlar, kas gevşetici kremler, vitaminler-mineraller ve besin takviyeleridir. Dünyada OTC pazarının yaklaşık olarak 100 milyar dolar olduğu bilinmektedir ve bu rakamlar tüm ilaç pazarının yaklaşık olarak %15'ini oluşturur. Avrupa'ya baktığımızda bu oran 2008 yılında %15.4 olduğu tespit edilmiştir. Türkiye'de ise ilaç pazarının 16 milyar dolar civarında olduğu ve bu miktarın yaklaşık 1 milyar dolarının dünyadaki reçetesiz olarak satılan OTC kapsamına giren ilaçlara karşılık geldiği bilinmektedir (Anonim,2019c).

Kronik öksürük nedeniyle hekime başvuran hastaların %7'sinin etkili tedavi aldığı bulunmuş (Chamberlain ve ark., 2015) fakat tüm çabalara rağmen, kronik öksürük nedenli olguların %12-42'sinde sebep açıklanamamakta veya öksürük tedaviye dirençli kalmaktadır, bundan dolayı hastalar sıklıkla istenmeyen yan etkilere sahip antitusif ilaçları kullanmakta ısrar etmektedir (McGarvey, 2005; Dicipinigaitis ve ark., 2015).

Türkiye'de 2014 yılında kişi başına düşen ilaç tüketimi 187.9 TL iken; 2015 yılında bu oran %14 oranında artarak yaklaşık olarak 214.2 TL olmuştur. Türkiye'de kutu bazında kişi başı ilaç tüketimi ne bakıldığında 2015 yılında bir önceki yıla göre %5 oranında artarak 24.7 kutu olarak gerçekleşmiştir. Bunun 2 kutusunun soğuk algınlığı ve öksürük preparatı olduğu hesaplanmıştır (Anonim,2019d). Yine 2015 yılında reçetesi yazılan 2.13 milyar kutu ilaçtan, %8'inin sadece soğuk algınlığı ve öksürük ilaçlarından oluştuğu bildirilmiştir (Şekil 1.2). Görüldüğü gibi ülkemizde sadece öksürük ilaçlarına olan talebin fazla olması nedeniyle ekonomimize bindirdiği yük haddinden fazladır.

Sosyal Güvenlik Kurumunca (SGK) yayımlanan 2016 Yılı Nisan Sağlık İstatistikleri Bülteninde; hekimler tarafından reçete edilen 201 832 706 kutu solunum sistemi ilacının 21 262 986 (%10.5) öksürük nedeniyle alınmış olduğu ve bu ilaçlara 65 milyon TL'ye yakın para ödendiği bildirilmiştir.

Sonuç olarak ilaç ve tedavi bedeli olarak solunum sistemi hastaları için ödenen 4.8 milyar TL'nin 240 milyon TL'si öksürüğün tanı ve tedavisi için kullanılmıştır. Bu istatistiklere ek olarak antibiyotik, antineoplastik gruplarından yazılan ilaçların bu

oranın dışında olduğu belirtilmektedir. Antibiyotiklerinde ilavesiyle solunum hastalıkları yükünün ülkemize maliyetinin %14 civarında olduğu bilinmektedir. Öksürük ilaçları, solunum ilaçlarının kutu bazında, %51.45'ini, TL bazında ise %28.55'ini oluşturmuştur. Kutu bazında ilk 10 sıralamasına giren ilaçların, toplam kutu satışlarının %23.3'ünü teşkil ettiği ve 8'inin soğuk algınlığı tedavilerine yönelik kullanıldığı tespit edilmiştir. IMS (Intercontinental Marketing Services) verilerine göre 2017 yılının ilk 6 ayında satılan solunum sistemi ilacının 138.5 milyon kutu olduğu ve bunun %46'sını öksürük/soğuk algınlığı ilaçlarının oluşturduğu ve 13.5 milyon kutusunun ise (%10) öksürük kesici ilaçlar olduğu bildirilmiştir. Sadece bu altı aylık döneme baktığımızda öksürük kesici ve soğuk algınlığı ilaçları için 81.5 milyon TL (solunum sistemi ilaçlarına ödenen paranın %21.8'i) ödendiği ve bunun 16.5 milyon TL'sinin yalnızca öksürük kesici ilaçlar için olması dikkat çekicidir. 2019 yılında ise Mart 2019 itibarıyla Türkiye ilaç pazarı değerinde 33.0 milyar TL'ye kutu ölçeğinde ise 2.3 milyar hacme ulaşmıştır.

En fazla tercih edilen öksürük kesici ilaç olarak butamirate (%55.4) tespit edilmiş ve bunu %17.6 ile levodropropizine'nin takip ettiği, %14.9 ile oxalamine ve %12.1 ile de kombinasyonları oluşturduğu görülmektedir. Öksürük ilaçlarının %90'ı gibi büyük bir oranın şurup şeklinde olduğu ve daha sıklıkla çocuk yaş grubunda kullanıldığı tespit edilmiştir (Anonim,2019e).

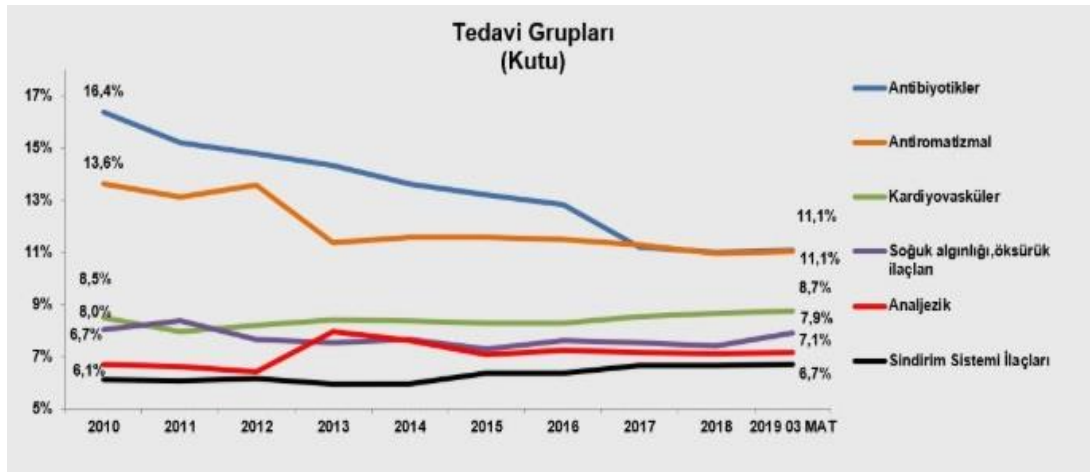
Sonuç olarak; dünya genelinde ve ülkemizde öksürük önemli bir solunum sistemi semptomu olup, öksürük tedavisi için ülkelerin sağlık bütçelerinin %5-8'i harcanmaktadır. Ülkemizde öksürüğün tanı ve tedavisi için sağlık harcamaları diğer ülkelerde olduğu gibi giderek artmakta ve sürdürülebilir olmaktan uzaklaşmaktadır.



Şekil 1.2 Türkiye İlaç Pazarı (Anonim, 2019b)

Çizelge 1.1 Hastalık Gruplarına Göre SGK Ödemeleri (2014) (Anonim, 2019b)

Hastalık	Kişi Sayısı	Kişi Başı (TL)	Tutar (TL)
ÜSYE	27.307.520	48.55	1.325.780.096.00
Akut Bronşit	6.445.273	54.67	352.363.074.91
Sinüzit	813.561	296.05	240.854.734.05
KOAH	2.454.826	126.03	309.381.720.78
Astım	4.285.551	69.84	299.302.881.84
Bronşektazi	75.387	136.76	10.309.926.12
Öksürük	1.918.940	54.38	104.351.957.2
Nefes Darlığı	1.109.032	108.16	119.952.901.12



Şekil 1.3 Tedavi Gruplarına Göre Tutar Ölçeğinde İlaç Tüketimi (Anonim, 2019b)

1.4 Öksürük İlaçları

Canlı hücre üzerinde meydana getirdiği etki ile bir hastalığın teşhis ve tedavisini veya bu hastalıktan korunmayı mümkün kılan kimyasal preparatlara ilaç

denir. Tıpta kullanılan ve biyolojik etkinliği olan saf kimyasal madde veya ona eşdeğer bitkisel veya hayvansal kaynaklı, standart miktarda aktif madde içeren bir karışımıdır.

Öksürük ilaçları, üst solunum yolu enfeksiyonlarının temel semptomatik tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Antihistaminikler, antitusifler, dekonjestanlar, ekspektoranlar, antipiretik/analjezikler mukolitikler ve bunların kombinasyonlarından oluşurlar. Yapılan çalışmalarda ve meta-analizlerde plasebo etkisinin öksürük ilaçlarına kıyasla daha etkili olduğu gösterilmiştir. İlaç metabolizması ve ilaç etkinliğini etkileyen birçok faktör vardır, yaşa bağlı olarak değişebileceği için, toksik etkileri bulunması sebebiyle 2 yaşından küçük çocuklarda kullanımı önerilmemektedir. Öte yandan Kodein içeren ilaçların kullanımı ise solunum sistemini baskıladıkları için 12 yaşından küçük çocuklarda tavsiye edilmemektedir. Erişkin ve çocuklarda pnömoni tedavisinde mukolitiklerin kullanımına yönelik yapılan bir çalışmada mukolitiklerin pnömonide yararlı olabileceği, fakat rutin tedavide önerilmeleri için kanıtların yeterli olmadığı belirtilmiştir (Chang ve Glomb, 2006; Chang, 2014).

1.5 Antibiyotikler

Özellikle bakteriyel bronşit olduğu düşünölen kronik balgamlı öksürüğu olan hastalarda antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Kronik balgamlı öksürüğu olan 50 çocukla yapılan rastgele/kontrollü bir çalışmada çocukların yarısında 2 hafta süreyle oral antibiyotik (amoksisilin klavunat) tedavisi diğer yarısında plasebo verilmiştir, iki grup arasında anlamlı bir fark olmamasının yanısıra, antibiyotik tedavisi uygulanan grupta %48 olguda öksürükte gerileme görülürken, plasebo verilen grupta oranın %16 olduğu saptanmıştır (Marchant ve ark., 2012).

Diğer bir çalışmada ise kronik balgamlı öksürüğu olan çocuklarda antibiyotik kullanımı değerlendirilmiş ve antibiyotik tedavisinin en sık görölen patojenlere karşı 2 haftalık antibiyotik kullanımının etkin olduğu bildirilmiştir. Çalışmalarda en çok kullanılan antibiyotik amoksisilin klavunat olmakla birlikte, antibiyotik seçiminin en sık görölen etkenlere göre yapılması tavsiye edilmektedir (Chang, 2016; Chang, 2017).

İlaç içeriklerine baktığımızda ise; ilaç kaynakları doğal ve sentetik olmaktadır.

1.5.1 Doğal Kaynaklardan Elde Edilen İlaçlar

Bitkiler (rizom, kök, tohum, kabuk): Bitkiler farmakolojik etkiye sahip birçok etkin madde içerirler. Bunların en önemlileri alkaloidler ve glikozitlerdir. Bitkilerde ayrıca enzimler, selüloz, reçine, zamk, yağ, esans ve tanen gibi değişik yapıda maddeler bulunmaktadır. Ayrıca mantarlardan elde edilen antibiyotikleri de bu gruba alabiliriz.

Hayvanlar: Bunların büyük bir kısmını hormonlar, enzimler, serumlar ve organlardan hazırlanan preparatlar oluşturur. Örnek olarak insülin, diastaz, lipaz vb. sindirim enzimleri, difteri veya tetanozun tedavisinde kullanılan serumlar, anemide kullanılan karaciğer ekstresi, hipotiroidide kullanılan tiroid tozu verilebilir.

Mikroorganizmalar: Antibiyotikler, penisilin.

Mineraller: İyot, demir, çinko vb. elementler ilaç olarak kullanılabilir. Örneğin; alüminyum hidroksit (antacid), magnezyum sülfat (müshil), amonyum klorür (diüretik) ve radyoaktif ışınlar yayan elementler mineral kaynaklı ilaçlardır.

1.5.2 Sentetik İlaçlar

Bugün kullanılan pek çok ilacın kaynağı laboratuvarlardır. Hatta doğal yollarla elde edilebilen pek çok ilacın da sentetik olarak üretilmesi mümkündür ve eğer daha uygun maliyetli olacaksa bu yol tercih edilmektedir.

İlaç ile tedavinin amacı, çeşitli hastalıkları önlemek, hastalık etkilerini azaltmak veya kontrol altında tutmaktır. Bu amaca ulaşmak için toksik düzeye çıkmayacak kadar yeterli ilaç dozlarını hedef dokulara ulaştırmak gerekir (Harvey ve ark., 2001; Çetinkaya ve Tengir, 2006). Çeşitli hastalıklardan korunma, teşhis, tedavi ya da vücuttaki herhangi bir işleyişi değiştirme amacıyla kullanılan ilaçlar, doğru amaca yönelik olarak uygun dozda ve uygun sıklıkta kullanılması gereken kimyasal, biyolojik ve bitkisel ürünlerdir. Doğru amaca yönelik olsa dahi gerekli dozdan daha fazla ilaç tüketilmesi, ilacın iyileştirici etkisini yitirmesine ve vücutta büyük hasarların gelişmesine neden olabilir. Belirli bir tedavi için uygulanan ilacın yararlı etkiyi gösterebilmesi ve amaca yönelik tedavinin uygulanabilmesi için Akılcı İlaç Kullanımı ilkelerine uyulması gerekir. Herhangi bir tedavi için uygulanacak ilacın doğru seçilmesi akılcı ilaç kullanımının ilk önemli noktasıdır. Daha sonra dikkat edilmesi gereken noktalar ilacın doğru miktarda, doğru zamanda, doğru uygulama yolu ile

uygulanmasıdır denebilir. Bir ilaç belirli hastalık için ne kadar etkin tedavi sağlarsa sağlasın, akılcı ilaç kullanım ilkelerine uygun olarak kullanılmadığında iyileştirici etki göstermez, aksine başta bağışıklık sistemi olmak üzere birçok doku ve organda hasar gelişmesine neden olur. Bağışıklık sisteminin antibiyotik ve benzer ilaçlar ile baskılanması vücut savunmasını azaltarak kişiyi hastalıklara açık hale getirir. Dolayısıyla kullanılacak ilaç her şeyden önce doktor tarafından reçete edilmeli, sonrasında ise kullanım dozu ve uygulama sıklığına dikkat edilerek doktorun belirlemiş olduğu süre boyunca uygulanmalıdır.

İlaçların gereğinden fazla kullanılması bağışıklık sistemini baskıladığı gibi diğer organ ve sistemler üzerinde de birçok olumsuz etki gösterir

Yoğun ağrı kesici kullanımı başta mide olmak üzere sindirim kanalının diğer organlarında da çeşitli problemler meydana getirir. Mideyi çeşitli zararlara, enfeksiyon benzeri hastalıklara ve doku hasarına karşı koruyan mide mukozası, fazla miktarda ağrı kesici tüketimi ile zarar görür ve durum midede kanama, ülser ve şiddetli ağrılar gelişmesine neden olur.

Ağrı kesici ve antibiyotiklerin bilinçsiz tüketimi aynı zamanda karaciğer üzerinde de büyük olumsuz etkiler meydana getirir. Karaciğer fonksiyon testlerinin bozulması ile başlayan bu sağlık problemi, karaciğer yetmezliği gibi çok daha büyük problemler gelişmesine neden olabilir.

Bilinçsiz ilaç kullanımından büyük oranda etkilenen bir diğer organım ise bağırsaklar olduğu söylenebilir. Gereğinden fazla ilaç tüketilmesi bağırsak sisteminin işleyişini bozarak uzun süren kronik ishal problemi yaşanmasına neden olur.

Çoğunlukla kimyasal içerikler ile geliştirilen ilaçların fazla miktarda kullanıldığında vücuttan atılması zorlaşır ve böbrek metabolizması üzerinde olumsuz etkiler meydana gelir. Uzun vadede böbreklerin işleyişini büyük oranda bozan hatta böbrek kayıplarına dahi neden olabilen ağrı kesiciler ve benzer ilaçların yalnızca doktor kontrolünde ve gerekli durumlarda kullanılması önerilir. Özellikle pediatrik ilaçlar konusunda şu gerçekleri akıldan çıkarmamak gereklidir.

Çocuklar birer minyatür yetişkin değildir. Yeni doğan, bebek ve çocuklar, birçok ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini değiştiren fizyolojik farklılıklarından dolayı ilaç tedavisinde özel uygulamalara ihtiyaç duyarlar. Ancak

piyasada bulunan birçok ilaç çocuklarda kullanılmasına rağmen, bu ilaçların sadece dörtte biri FDA (Food and Drug Administration) tarafından pediatrik popülasyonda görülen hastalıklarda kullanılması için onaylanmıştır. Pediatrik ve yetişkin hastalar arasında ilaçların biyoyararlanımı, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, etkinlikleri ve yan etkileri arasında belirgin farklılıklar vardır.

19. ve 20. yüzyıllarda kimya ve biyokimya bilimlerindeki gelişmeler ilaç sanayisine büyük bir ivme kazandırmış, bu sayede etkinlik, zararsızlık ve kalite prensipleri benimsenerek analitik, toksikolojik, farmakolojik ve klinik çalışmalar sonucu, laboratuvarlarda tıbbın gereksinimlerine yanıt veren pek çok ilaç geliştirilmiştir. Mevcut ilaçların 1/4'i bitkisel kökenlidir ve bunların birçoğunda bitkiden elde edilmek istenen etken madde, laboratuvar ortamında kopya edilmektedir. Son yıllarda sentetik ilaçlarla meydana gelebilen ciddi yan etkilerin yol açtığı medikal ve ekonomik sorunlar, "yaratıcıları" arasında uluslar arası ilaç sanayiinin de yer aldığı, endüstrileşmiş ülkelerdeki çevre kirliliğinin güçlendirdiği ekolojik yaklaşımlar ve hareketler, küratif tedavileri henüz mümkün olmayan bir çok kronik hastalığın oluşturduğu tehdit ve doğallığın her zaman etkili ve yan etkiden arınmış olduğu düşüncesi gibi bir çok etmene bağlı olarak bitkisel tedavi yeniden popüler duruma gelmiştir. 1997 yılında ABD'nde bitkisel ilaçların satışının bir önceki yıla göre %59'luk bir artış göstermiş olması, hastaların %3-5'lik bir bölümünün temel tedavi olarak yalnızca bitkisel tedavi alıyor olması, bu tedaviler için yalnız Amerika'da yılda 3.24 milyar dolar, İngiltere'de 40 milyon sterlin harcanması, Dünya Sağlık Örgütü'nün insanların %80'inin doğal tedaviye inandığını açıklaması bu popüleritenin iyi bir göstergesidir. Halen bitkisel ilaçlara gönül veren bir çok hasta bitkisel ilacını, aktardan aldığı bitkiden ya da bitki parçalarından kendi mutfağında hazırlar ve genelde doktora ya da diğer bir uzmana danışmadan kullanır. Diğer yandan, sentetik ilaç üretimi kalitesinde ve standartlar temelinde bitkisel ilaç üreten firmaların sayısı da giderek artmaktadır (Şarışen ve Çalışkan, 2005).

Sağlıklı halimizi devam ettirebilmek ya da bozulan sağlığımızı yeniden kazanmak için ilaçlardan fayda umduğumuz bilinen bir gerçektir. Ancak özellikle kimyasal içerikli ilaç kullanımının olumsuz yan etkilerinin ciddi araştırma konusu olduğu da bilinmektedir.

Literatür araştırmalarımızı derinleştirdikçe son çalışmaların çocuklar için ilaç güvenliği ve etkinliği hakkında önemli yeni bilgiler sağladığını görebilmekteyiz. Çocuklar için reçete edilen ilaçların çoğu çocuklarda test edilmemiştir. Gıda ve İlaç İdaresi bir pediatrik program başlatmadan önce, FDA tarafından onaylanan ilaçların sadece yüzde 20'si pediatrik kullanım için etiketlenmiştir ve bunun sonucu olarak zorunluluk gereği, doktorlar çocuklara rutin olarak "etiketsiz" ilaç vermiştir, bu da ilaçların yeterli, iyi kontrol edilen klinik çalışmalarda güvenlik ve etkinlik göstermesine dayanarak çocuklarda kullanımı onaylanmadığı anlamına gelir.

Uzmanlar, pediatrik ilaç testinin bu tarihsel eksikliğinin bir takım nedenlerden kaynaklandığını söylüyor. Öncelikli sebep, ilaç şirketlerinin çocukları genellikle sadece kk finansal faydalar sağlayacak bir pazar olarak görmeleridir. Çocuklarda yeterince çalışılmış olan ilaçlar-aşılar, bazı antibiyotikler ve bazı öksürük ve soğuk ilaçlar-büyük bir pazara sahiptir.

FDA Pediatrik Teraptikler Ofisi Direktörü Dianne Murphy, “ocuklarla ilgili çalışmalar yapmak da daha zor” diyor. “ocuğun korkusuna duyarlı olan yaşa uygun ekipman ve tıbbi tekniklerden pediatrik uzmanlara kadar her anlamda ocuk dostu ortamlara ihtiyacımız var.” Cleveland'daki Case Western Reserve niversitesi'ndeki pediatrik farmakoloji şefi, Jeffrey Blumer ise kan almak veya idrar rneği almak gibi yetişkinler için basit görünen teknik prosedürlerin çocuklarla zor olabileceğini söylüyor.

Etik konular da daha katıdır. Örneğin, yetişkinler klinik bir araştırmaya katılmak için bilgilendirilmiş olur verebilse de, çocuklar “onay vermenin” potansiyel risklerin ve diğer hususların tam olarak anlaşılmasını gerektirdiği için yapamazlar (Anonim, 2019c).

Ancak ABD ordusunda görevli olan kadın askerler üzerinde altı yıl boyunca yapılan araştırmalar sonucunda ‘Lipitor’ ve ‘Zocor’ isimli kolesterol düşürücü ilaçların içinde bulunan ‘statin’ maddesinin göğüs kanserini engellediği tespit edildi. 39 bin 865 gibi rekor bir sayıda deneğin katıldığı araştırmada, kadın askerlerin kolesterollerini düşürmek için kullandıkları haplar nedeniyle diğer kadınlara oranla göğüs kanserine yakalanma risklerinin yüzde 51 azaldığı ortaya ıktı. ABD'nin Florida Eyaleti'ndeki Orlando kentinde düzenlenen Klinik Onkoloji Kongresi'nde kolesterol düşürücü

ilaçların aynı zamanda yüzde elli civarında göğüs kanseri riskini azalttığı, göğüs kanserinin tedavisinde kullanılan ‘Acapodene’ ve ‘Fareston’ ticari markalarıyla satılan ilacın da prostat kanserinin tedavisinde etkili olduğu bildirildi (Anonim,2019d).

Bu raporlardan kullanılan ilaçların farklı olumlu etkilerinin de olabileceği fikri uyandırmaktadır. Dolayısıyla ilaçlar ve kullanımı konusunda bu karmaşaya yararlı bir katkı sağlamak amacıyla bu tez çalışmasında seçilen 10 farklı pediatrik ilacın antioksidan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. İlaçlar değişik özelliklere sahip olacak şekilde seçilmiş olup pek çoğu antitüsif etkinliğe sahiptir. İlaçların hepsi Sağlık bakanlığı onaylı eczaneden temin edilen ilaçlardır. Ayrıca bazıları kimyasal içerikli bazıları ise içerik olarak bitkisel kökenli maddelere sahiptir. Öte yandan bu ilaçların etken maddelerinin tek tek antioksidan etkinliğinin araştırıldığı pek çok çalışma literatürde mevcut olsa bile bu şekilde kullanıldığı şekilde antioksidan içerik açısından test edildiğine ilişkin bir literatür bilgisine de erişilememiştir. Bu anlamda çalışmanın özgünlüğünün de hayli yüksek olduğu söylenebilir.

Çizelge 1.2 Çalışmada kullanılan ilaçların etken ve yardımcı madde içerikleri (içerikler bir ölçek yani 5 mL için verilmiştir)

İLAC NO	ETKEN MADDE	YARDIMCI MADDE
1	Kekik Sıvı Ekstresi 6.372 gr Vitamin C 60 mg Çinko 7.5 mg	
2	<i>Pelargonium sidoides</i> kökünün sıvı ekstresi Ekstraksiyon ajanı etanol	Ksilitol Glisero Sitrik asit anhidr Potasyum sorbat
3	Ambroksol HCl 15 mg	Sorbitol (E420), Gliserol Sodyum metabisülfid (E223) Hidroksietilselüloz Tartarik asit Benzoik asit (E210) Kiraz esansı Saf su
4	Fenilefrin hidroklorür 5 mg Klorfeniramin maleat 2 mg Parasetamol 120 mg	Sorbitol 833.3 mg Sodyum sakkarin 3.75 mg FD&C sunset yellow No.6 0.15 mg Metilparaben sodyum 3.5 mg Propilparaben 1.5 mg Etanol 500.0 mg Propilen glikol 833.3 mg Gliserin 1041.7 mg Karboksümetilselüloz sodyum 5mg Kayısı esansı Portakal esansı Ananas esansı %10 HCl çözeltisi Deiyonize su Sodyum sakarin benzoik asit karboksümetilselüloz sodyum
5	butamirat sitrat 15 mg	gliserin sorbitol (%70'lik) kayısı aroması deiyonize su

Çizelge 1.2 Çalışmada kullanılan ilaçların etken ve yardımcı madde içerikleri (içerikler bir ölçek yani 5 mL için verilmiştir) (devamı)

İLAÇ NO	ETKEN MADDE	YARDIMCI MADDE
6	<i>Hedera helix</i> folium Ekstresi	
7	35.5 mg oksolamin baza eşdeğer 50 mg oksolamin fosfat	Sakkaroz metil paraben sitrik asit monohidrat panceu 4R tutti frutti aroması deiyonize su
8	Afrika Sardunyası (<i>Pelargonium sidoides</i>) kök ekstresi 40 mg Meyan kökü (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.) ekstresi 25 mg Ekinezya (<i>Echinacea</i> sp.) kök ekstresi 10 mg Propolis ekstresi 10 mg Zencefil (<i>Zingiber officinale</i>) rizom ekstresi 5 Karamuk (<i>Berberis vulgaris</i>) kök ve kabuk ekstresi 0.5	
9	Levodropropizin 60 mg	Sitrik Asit monohidrat Sodyum sitrat dihidrat Metil parahidroksibenzoat Propil parahidroksibenzoat Sodyum klörür Sukraloz Şeker 501522T Maskeleme Aroması Tutti Frutti Aroması Çilek Aroması Saf su
10	1,3/1,6 β-Glukan 10 mg Acerola Meyve Tozu 450 mg	Sodyum benzoat E211 Ksantan zamkı E415 Şeker Portakal esansı

2. MATERYAL ve YÖNTEM

2.1 Besiyerleri

Antimikrobiyal aktivitenin belirlenmesinde kullanılacak olan disk difüzyon ve agar dilüsyon yönteminde; bakteriler için Muller Hinton Agar, funguslar (mantarlar) için Saboraud Dextrose Agar besiyerleri kullanılacaktır. Mikroorganizmaların üremesini sağlamak için Muller Hinton Broth ve Saboraud Dextrose Broth besiyerleri kullanılacaktır. Minimum inhibisyon konsantrasyonu çalışmasında yukarıda belirtilen agar besiyerleriyle birlikte, Tris Buffer ¼ oranında kullanılacaktır.

2.2 Mikroorganizmalar

Antibakteriyel etki belirlemede kullanılacak olan bakteriler; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC®27853 Gram (-), *Escherichia coli* ATCC®25922 Gram (-), *Klebsiella pneumoniae* ATCC®13883 Gram (-), *Citrobacter freundii* ATCC® 43864 (-), *Bacillus subtilis* B209, Gram (-), *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 Gram (+), *Yersinia enterocolitica* ATCC®27729 Gram (-), *Bacillus cereus* ATCC®10876 Gram (+), *Enterococcus faecalis* ATCC® 29121(+), *Aspergillus niger* ATCC®9642, *Listeria monocytogenes* ATCC®7677, *Salmonella enteric* ATCC 14028, Gram (-), *Saccharomyces cerevisiae* ATCC®9763, *Bacillus subtilis* B209, Gram (+), *Proteus vulgaris* (ATCC 7829).

2.3 Mikroorganizma Kültürlerinin Hazırlanması ve Öksürük Kesici İlaçların Antimikrobiyal Özelliklerinin Belirlenmesi

Bakteri suşları Muller Hinton Broth'a aşılanarak $37 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 'de 24 saat süreyle, fungus suşları da Sabouraud Dextrose Broth'a aşılanarak $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 'de 48 saat süreyle inkübe edilecektir. Çalışmada kullanılacak olan besiyerleri çalışmaya başlamadan önce otoklavda sterilize edilecek ve $45-50^\circ\text{C}$ 'ye kadar soğuması beklenecektir. Daha sonra agar besiyerleri 10cm çapındaki steril petri kutularına steril pipetler ile 20 mL dağıtılacaktır. Besiyerinin homojen bir şekilde dağılması sağlanacaktır. Mikroorganizmaların çalışmaya başlanmadan önce spektrofotometre ile besiyeri içerisindeki yoğunlukları istenilen değerde tespit edilecektir (Mc Farland No:0.5). Bakteri için 10^8 hücre/mL ve funguslar için 10^7 hücre/mL katılacak agar üzerine swap yöntemi ile mikroorganizma ekimi yapıldıktan sonra sıvı formdaki ağrı kesicilerden

petriye hafifçe bastırılarak yerleştirilen disklerin her birinin üzerine 30 µL damlatılacaktır. Bu şekilde hazırlanan petri kutuları 4°C'de 2 saat bekletildikten sonra bakteri aşılana petri kutuları 37±0.1°C'de 24 saat, maya aşılana petri kutuları ise 25±0.1°C'de 48 saat inkübe edilecektir. Süre sonunda besiyeri üzerinde oluşan inhibisyon zonları mm olarak değerlendirilecektir. Antimikrobiyal aktiviteyi belirlemede genel olarak kullanılan teknikler, ağıar difüzyon yöntemi, broth dilüsyon yöntemi ve disk difüzyon yöntemidir. Uygun sıcaklık ve inkübasyon süresi sonunda inhibisyon zon çapları ölçülerek değerlendirilmektedir. Deneyler 3'er kez paralel olarak tekrarlanacaktır.

2.4 Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MIC)'nun Mikrodilüsyon Yöntemiyle Belirlenmesi

Mikroorganizmaların büyümesini tamamen engelleyen en düşük bitkisel kökenli ve kimyasal kökenli öksürük şurupları ekstraksiyon konsantrasyonunu temsil eden minimal inhibitör konsantrasyon (MIC) değerleri, bir mikro kuyucuk seyreltme yöntemiyle belirlendi (Erturk, 2006; Wade, ve ark., 2001; Sokmen, 2004) Bütün ağıri kesiciler sulu formda olduğı için tekrar suda çözmeye gerek yoktu daha sonra seyreltme serileri 96 oyuklu bir plakada (Corning) hazırlandı. Tris tamponu (Amresco 0826-500G) karışımı (1:4) ve 30°C'de, eşit miktarda broth çözeltisi (Sabouraud Dextrose Agar (Oxoid) ve mantarlar için Mueller Hinton broth (Merck) ile karıştırıldı. İnokula, test organizmasının bir gecelik broth kültüründen elde edildi. Et suyu kültürü, 0.5 McFarland standartlarının bulanıklığını (genellikle 24-48 saat) elde edinceye kadar 350 °C'de kuluçkalandı. Her bakterinin aşı maddesi hazırlandı ve süspansiyonlar bakteriler için ve mantarlar 10⁷CFU / mL için ayarlandı. Çözündürmeden sonra, her bir oyuk 10 uL taze hazırlanmış 1x10⁸ bakteri, 1x10⁷ mantar / mL bakteri süspansiyonu ile aşılandı ve 24 saat 37°C'de inkübe edildi. Bundan sonra, her kuyucuğa taze hazırlanmış su içinde 0.5 mg / mL nihai konsantrasyonda 30 ul 3- (4.5-dimetil-tiyazol-2-il) -2.5-difenil-tetrazolyum bromür (MTT) ilave edildi. ve 30 dakika süreyle inkübe edilir. Kırmızı renge geçiş, bakterilerin biyolojik olarak aktif olduğunu gösterdi. MIC, MTT'nin renginde bir değışiklik gözlenmeyen kuyuya alındı. MİK değerleri üç kopya halinde yapıldı.

2.5 Antioksidan Aktivite Tayininde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

Folin-Ciocalteu Reaktifi; ticari olarak satın alındığı şekilde kullanılmıştır. 1 mM DPPH Çözeltisi; 0.0986 g DPPH tartılarak metanolde çözülmüş ve 250 mL'ye tamamlanmıştır. 0.1 mM DPPH Çözeltisi; 1 mM DPPH çözeltisinden 10 mL alınarak etanolle 100 mL'ye tamamlanmıştır. %10'luk TCA Çözeltisi; 10 g TCA tartılarak distile suda çözülmüştür ve 100 mL'ye tamamlanmıştır. 0.04 M Fosfat Tamponu (pH 7.0); NaH_2PO_4 (5.44 g/L) ve $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (7.12 g/L) çözeltilerinin pH 7.0 olacak şekilde karıştırılması ile hazırlanmıştır. Gallik Asit Çözeltisi (GAE); 0.029 g gallik asit tartılarak distile suda çözülmüştür ve 29 mL'ye tamamlanmıştır.

2.6 DPPH Radikal Giderme Aktivitesi Tayini

Serbest radikal yakalama etkinliği deneyi 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikali kullanılarak Blois' in metoduna göre çalışılmıştır (Blois, 1958). Metot ekstrelerinin bir proton veya elektron verebilme yeteneğinin, mor renkli DPPH çözeltisinin rengini açması esasına dayanır. Reaksiyon karışımındaki absorbansın düşmesi yüksek serbest radikal giderme aktivitesinin göstergesidir.

Öksürük ilaçlarının ve standart olarak kullanılan doğal antioksidan maddeler olan BHA (Butillendirilmiş hidroksianisol) ve BHT (Butillendirilmiş hidroksitoluen)' nin radikal giderme aktivitelerini tayin etmek için DPPH mikropilaka yöntemi kullanılmıştır. (Zou ve ark., 2011) Öksürük ilaçları ve standartlar %80' lik metanolde çözülerek stok çözeltileri hazırlanmıştır. Stok çözeltilerden 96 kuyucuklu plakanın ilk kuyucuklarına üç tekrar olacak şekilde 100' er μL ilave edilerek seri dilüsyon (5-500 $\mu\text{g}/\text{mL}$) yapılmıştır. Negatif kontrol olarak %80 lik metanol kullanılmıştır. Her bir kuyucuğa önceden hazırlanmış DPPH çözeltisinden kuyucuk başına 0.1 mM olacak şekilde eklenmiştir. 30 dakika beklemeden sonra örneklerin absorbansı mikropilaka okuyucu kullanılarak 517 nm dalga boyunda okunmuştur. Çözeltideki DPPH radikallerinin %50'sini gidermek için gerekli olan ekstre ve standart madde konsantrasyonu SC_{50} olarak tanımlanır. Düşük SC_{50} değeri yüksek radikal giderme aktivitesinin göstergesidir.

2.7 Toplam Fenolik İçeriğinin Belirlenmesinde Kullanılan Çözeltiler

1:10(v/v)'luk Folin-Ciocalteu Reaktifi: 10 mL Folin-Ciocalteu reaktifi alınarak toplam hacim saf su ile 100 mL'ye tamamlandı.

%2'lik Na₂CO₃ Çözeltisi: 2 g sodyum karbonat alınarak saf su ile çözüldü ve son hacim 100 mL'ye tamamlandı.

0.25 mg/mL Gallik asit (GA) Çözeltisi: Standart olarak kullanılan GA çözeltisi 25 mg GA'in önce bir miktar saf suda çözümlenerek sonra 100 mL'ye tamamlanması ile hazırlandı.

2.8 Fenolik İçeriğin Kalitatif ve Kantitatif Analizinde Kullanılan Çözeltiler

Numunelerin fenolik bileşenlerinin HPLC ile kalitatif ve kantitatif olarak analizi amacıyla araştırılması belirlenen tüm standart fenolikler 1 mg/mL konsantrasyonda olacak şekilde, hazırlanacak fenolik maddeden 5 mg alınıp çözünürlük koşullarına göre 1 mL su veya etanolde çözümlenerek 5 mL'ye tamamlanması ile hazırlandı.

2.9 Numunelerin Toplam Fenolik İçeriğinin Belirlenmesi

İlaç numunelerinin fenolik içeriği Folin-Ciocalteu metoduna göre belirlendi (Singleton ve Rossi, 1965). Bu yöntem, ekstrakt içerisindeki fenolik maddelerin Folin-Ciocalteu reaktifinin içerdiği fosfomolibdik-fosfotungistik çözeltisini indirgeyerek mavi bir kompleks oluşturmaları ve bu mavi rengin spektrofotometrik olarak ölçülmesi ilkesine dayanmaktadır (Abdulkasım ve ark., 2007). Numunelerin toplam fenolik madde içerikleri GA kullanılarak hazırlanan standart kalibrasyon eğrisinden yararlanılarak GA eşdeğeri olarak (mg GAE/g ekstrakt) belirlendi. Bu amaçla öncelikle hazırlanan 0.25 mg/mL gallik asit standart çözeltisinden farklı miktarlarda alınarak, değişen konsantrasyonlarda olacak şekilde gerçekleştirilen işlem sonucunda konsantrasyon-absorbans grafiği çizildi. Kalibrasyon eğrisi oluşturulması amacıyla GA'nın değişen hacimleri test tüpleri içerisinde 750 µL Folin-Ciocalteu reaktifi (FCR) (1:10) ve 600 µL %2 lik sodyum karbonat çözeltisi ile karıştırıldıktan sonra son hacmi eşitleyecek kadar su ilave edildikten sonra tüm tüp içerikleri 1 saat oda sıcaklığında karanlıkta bekletildi ve her bir tüpün absorbansı 760 nm de suya karşı ölçüldü. Aynı işlem ekstraktlar içinde gerçekleştirildi ve kalibrasyon eğrisinin grafik denkleminde yararlanılarak ekstraktların fenolik içeriği mg GAE/g ekstrakt şeklinde hesaplandı.

2.10 FRAP Metodu ile Antioksidan Aktivite Tayininde Kullanılan Çözeltiler

0.3 M Asetat Tamponu (pH: 3.6): 4 g sodyum asetat tri hidrat ($C_2H_3NaO_2 \cdot 3H_2O$) bir miktar destile suda çözülüp, pH metre kullanılarak asetik asit ile pH'sı 3.6'ya ayarlandı ve toplam hacim destile suyla 100 mL'ye tamamlandı. 40 mM HCl çözeltisi: 12 M'lık derişik HCl çözeltisinden 0.33 mL alınarak son hacim destile su ile 100 mL'ye tamamlandı.

10 mM TPTZ (2,4,6-Tris (2-Piridil)-S-triazin) çözeltisi: 0.312 g TPTZ alınarak 40 mM HCl içinde son hacim 100 mL olacak şekilde çözülerek hazırlandı. 20 mM $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ çözeltisi: 0.54 g $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ alınarak son hacim 100 mL olacak şekilde suda çözülerek hazırlandı.

FRAP Reaktifinin Hazırlanması: Daha evvel hazırlanmış olan 2.5 mL $FeCl_3 \cdot 6H_2O$, 2.5 mL TPTZ ve 25 mL 0.3 M asetat tamponu (pH=3.6) karıştırılarak taze olarak hazırlandı. 25 mM Troloks (6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilik asit) çözeltisi: Standart olarak kullanılan troloksun 25 mM'lık stok çözeltisi 0.626 g troloksun son hacim 100 mL olacak şekilde etanol içerisinde çözülmesiyle hazırlandı. Kalibrasyon eğrisinin oluşturulması sırasında metanol/su ile uygun konsantrasyona seyreltilerek kullanıldı.

2.11 FRAP Metodu ile Antioksidan Aktivite Tayini

Demir indirgeme antioksidan kapasitesi yöntemi ucuz, tekrarlanabilir ve basit bir antioksidan aktivite tayin yöntemi olup çalışmada kullanılmıştır. FRAP metodu Fe(III)-TPTZ kompleksinin antioksidanlar varlığında indirgenerek mavi renkli kompleks Fe(II)-TPTZ oluşturması ve bu kompleksin 595 nm'de maksimum absorbans vermesi esasına dayanır. Bu amaçla 1.2 mL FRAP reaktifi ilaç numunelerinin uygun miktarları ile karıştırıldı ve 37°C'da 30 dakika inkübasyonun sonrasında 595 nm'de absorbans okundu. Sonuçlar standart antioksidan troloksun kullanılmasıyla aynı deneme şartlarında elde edilen standart kalibrasyon grafiğinden yararlanarak troloks eşdeğeri ($\mu\text{mol TE}/5 \text{ mL şurup}$) olarak hesaplandı.

2.12 Lipid Peroksidasyonu İnhibisyon Potansiyelinin Belirlenmesinde Kullanılan Çözeltiler

ABAP Çözeltisi: 98.8 mM ABAP çözeltisi 26.800 g ABAP (2,2'-Azobis(2-metilpropionamidin) dihidroklorit) ($[=NC(CH_3)2C(=NH)NH_2]_2 \cdot 2HCl$) tartılarak son hacim 1 L olacak şekilde saf su ile çözülmesiyle hazırlandı.

Linoleik Asit Çözeltisi: 3.184 M linoleik çözeltisi 892.953 g linoleik asit ($CH_3(CH_2)_4CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_7CO_2H$) tartılarak son hacim 1 L olacak şekilde metanol ile çözülmesiyle hazırlandı.

Askorbik Asit (AA) Çözeltisi: 0.500 mg/mL AA çözeltisi 0.500 mg AA ($C_6H_8O_6$)'nın tartılarak son hacim 1 mL olacak şekilde saf su ile çözülmesiyle hazırlandı.

2.13 İlaç Numunelerinin ABAP ile İndüklenen Lipid Peroksidasyonu Üzerindeki İnhibitor Aktivitelerinin Belirlenmesi

İlaç numunelerinin lipid peroksidasyonunu inhibe edebilme potansiyelinin incelenebilmesi için reaksiyon karışımları. 0.26 mM linoleik asit, 2 mM 2,2-azobis-(2-amidinopropan)-dihidroklorid (ABAP) ve 0.1 mg/mL ilaç ekstraktı içerecek şekilde metanol içerisinde (son hacim 1.2 mL) hazırlandı. İyi bir şekilde karıştırılan karışımların 10 dakika süreyle oda sıcaklığında beklenmesi sağlandı ve bu sürenin sonunda absorbanstaki değişiklikler 234 nm'de metanole karşı ölçüldü. Ekstrakt içermeyen karışım kör olarak kullanıldı .

3. BULGULAR ve TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında özellikle ülkemizde ve Dünya ülkelerinde çocukların soğuk algınlığı ve boğaz iltihapları sonucunda ortaya çıkan ve uzun soluklu olan öksürüğün tedavisinde kullanılan bazı şurupların antimikrobiyal ve antioksidan etkilerine bakılmıştır. Bu ilaçlar ayrıca kimyasal kökenlerine göre de bitkisel ve kimyasal olmasına da dikkat edildi. Seçimi yapılan şuruplar ve etkin maddeleri aşağıdaki gibidir. Afrika Sardunyası etken maddeli 8 numaralı ilacımız etken maddesi meyan kökü, propolis de içermektedir. Levodropropizin etken maddeli 9 numaralı ilacımız ticari formunda 1 ml'de 6 mg Levodropropizin içermektedir. Diğer bir kimyasal kökenli şurubumuz Butamirat sitrat içeren 5 numaralı ilacımız ticari formasyonunda her bir ölçek (5 mL) 7.5 mg butamirat sitrat içermektedir. Kimyasal kökenli olan Ambroksol HCL içeren 3 numaralı ilacımız, 5 mL (1 ölçek) şurup solüsyonu, 30 mg ambroksol HCl olarak etkin madde yardımcı madde olarak Sorbitol %70 (E420), metil paraben (E218), propil paraben (E216), vişne esansı, sodyum sitrat /sitrik asit (pH ayarlayıcı), saf su içermektedir. Parasetamol içeren 4 numaralı ilacımız; klinik özelliklerine baktığımızda Fenilefrin HCl + Klorfeniramin Maleat + Parasetamol içerdiğini görmekteyiz. Oksalamin Fosfat içeren 7 numaralı ilacımızın etkin ve yardımcı madde olarak Sakkaroz, metil paraben, sitrik asit monohidrat, ponceau,4R, tuttifruttiaroması, deiyonize, su. içermektedir. Tez materyali olarak seçtiğimiz bitki kökenli öksürük şuruplarımız ve içerik ve etkin maddeleri aşağıdaki gibidir. Hedera helix folium ekstresi içeren 6 numaralı ilacımız bitkisel Şurup 100m Hedera helix folium ekstresine ek olarak kiraz aromalı, bitkisel kökenli bir şuruptur. Kekik sıvı ekstresi içeren 1 numaralı ilacımız bitkisel kökenli bir şuruptur, etkin madde olarak ThymoZnC Kekik Ekstresi Çinko ve C Vitamini 150ml içermektedir. Pelargonium sidoides kökünün sıvı ekstresini içeren 2 numaralı ilacımız 100 gram (= 93.985 mL) şurup, Pelargonium sidoides köklerinden çıkartılan 0.2506 gram kurutulmuş sıvı ekstresi ve ekstraksiyon ajanı olarak etanol içermektedir. Yardımcı madde olarak maltodekstrin, ksilitol, gliserol, sitrik asit anhidr, potasyum sorbat, ksantan sakızı ve saf su içerir. Çalışmamızda kullandığımız bir diğer bitkisel kökenli şurup olarak Acerola meyve tozu içeren 10 numaralı ilacımız ise bitkisel bir şurup olup kimyasal içeriği bir ölçekte (5 mL'de): Beta-glukan 1.3/1.6 10mg Acerola meyve tozu 450 mg'dır.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, test edilen 10 öksürük kesici ilaç etkin maddesinin ekstraktının, *P. aeruginosa*, *E. feacalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *A. niger*, karşı potansiyel antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Bitkisel kökenli bir şurup olan 1 numaralı ilaç etkin madde olarak Kekik Ekstresi Çinko ve C Vitamini içermekte olup, *P. aeruginosa*, *E. feacalis*, *B. subtilis* ve *L. monocytogenes*’e sırasıyla 30, 35 ve 56 mm’ lik bir zon oluşturmuşlardır (Çizelge 3.1). Disk difüzyon yöntemi ile test edilen 4 numaralı ilaç; 120 ml şurup Fenilefrin HCl + Klorfeniramin Maleat + Parasetamol içerikli kimyasal kökenli bu şurubumuz, özellikle *E. coli*’ye karşı 40 mm/ml bir aktivite göstermiştir. 6 numaralı şurubumuz Hedera helix folium ekstresi ve kiraz aroması içeren bitkisel kökenli bir şurup olup, test mikroorganizmalarından *E. feacalis*’e karşı 15mm zon çapı göstermiştir. 7 numaralı ilaç etkin ve yardımcı madde olarak sakkaroz, metil paraben, sitrik asit monohidrat, ponceau, 4R, tuttifruttiaroması, deiyonize su içerikli kimyasal kökenli şurup ekstraktları *E. feacalis*, *C. freundii*, *E. coli* ve *L. monocytogenes* 22- 19-19 ve 23 mm zon çaplarıyla bir antimikrobiyal etki gösterirken 26 mm lik bir çaplada *A. niger*’ e bir antifungal etki göstermiştir. 8 numaralı etken maddesi Afrika Sardunyası olan bitkisel içerikli olan şurubumuz mikroorganizmalara karşı yapılan testlerde bazı bakteri ve fungusu karşı yüksek mikrobiyal aktivite göstermiştir. Özellikle *P. aeruginosa*, *E. feacalis* ve *L. monocytogenes*’e sırasıyla 39, 37, 46 mm’lik zon çapıyla antibakteriyel etki gösterirken 16 mm zon çapıyla da *A. niger*’ e de antifungal etki gösterdi. 1 numaralı ilaç olan bitki kökenli öksürük şurubunun etkin maddesi tüm mikroorganizmalar üzerinde ortalama olarak (16.76 mm) zon çapıyla en yüksek aktivite göstermiştir. Bitkisel kökenli olarak 8 numaralı şurup, tüm test organizmalar üzerinde ortalama olarak (17.21 mm) zon çapı göstererek aynı zamanda tüm öksürük şurupları içinde de en yüksek aktiviteye sahip şurup olma özelliği gösterdi. Kimyasal kökenli şurupların içerdikleri etkin maddeye göre tüm mikroorganizmalar üzerinde ortalama olarak 10.68 mm zon çapıyla etkili olurken, bitkisel kökenli şurupların bakteri ve fungus üzerinde oluşturduğu ortalama aktivite 9.46 mm zon çapı olarak kayıt edildi. Yapılan çalışmanın bulgularına baktığımızda, kullandığımız kimyasal ve bitkisel kökenli şurupların etkin maddeleri Gram pozitif bakterilere ortalama olarak 17.70 mm zon çapı oluşturarak en yüksek aktiviteye sahip olduğu kayıt edildi. İkinci olarak 10.56 mm lik zon çapıyla fungus üzerinde etkili olduğu ve ayrıca Gram negatif bakteriler üzerinde

ortalama 9.20 mm zon çapı oluşturarak en düşük etkiyi göstermişlerdir. Çalışmamızda kullandığımız şurupların içermiş oldukları etkin maddenin aktivitesine göre 5 numaralı ilaç, 2 numaralı ilaç ve 3 numaralı öksürük şurupları bir birine yaklaşık olarak en düşük aktiviteyi gösterdi. Bu bitki ve kimyasal kökenli şurupların bazıları özellikle 1 numaralı ve 7 numaralı, *L. monocytogenes*, *P. aeruginosa* ve *E. feacalis*, karşı en yüksek inhibitör aktivite göstermiştir. 10 adet bitki ve kimyasal şurup içindeki etkin madde ekstraktının antifungal ve antibakteri aktivitesi, kimyasal / bitki kökenli etkin madde ekstraktı ile karşılaştırıldığında önemli bir aktivite göstermiştir. Bu şurupların içerdikleri etken maddelerin bazıları kullanılan şuruplar için ortak fakat miktarları farklı olduğundan benzer antimikrobiyal etkiyi göstermemiştir.

Çizelge 3.1 Öksürük Şuruplarının Bazı Patojen Mikroorganizmalar Üzerine Antimikrobiyal Etkileri (zon mm cinsindedir)

Bakteriler	1. ilaç	2. ilaç	3. ilaç	4. ilaç	5. ilaç	6. ilaç	7. ilaç	8. ilaç	9. ilaç	10. ilaç	Ampicillin	Cephazoin	Nystatin	Ortalama
<i>P. aeruginosa</i>	30.55 ±0.23	6.00 ±0.00	9.60 ±0.00	10.86 ±1.65	6.00 ±0.00	6.00 ±0.00	8.90 ±0.87	39.70 ±0.87	6.00 ±0.00	6.00 ±0.00	33.67 ±0.15	27.33 ±0.23	NT	12.86 ±0.95
<i>E. fecalis</i>	35.45 ±0.00	6.00 ±0.00	6.00 ±0.00	6.00 ±0.00	6.97 ±0.00	15.0 ±0.12	22.75 ±0.45	37.45 ±0.19	27.75 ±0.00	13.75 ±0.00	33.50 ±0.023	24.27 ±0.21	NT	17.67 ±0.45
<i>C. freundii</i>	6.00 ±0.00	9.63 ±0.84	6.00 ±0.00	8.16 ±0.95	6.00 ±0.00	6.00 ±0.00	19.67 ±0.85	10.87 ±0.63	6.00± 0.00	6.00± 0.00	15.23 ±0.12	17.86 ±0.59	NT	8.56 ±0.76
<i>A. niger</i>	6.00 ±0.00	6.00 ±0.00	6.00 ±0.00	6.00 ±0.0	6.00 ±0.00	6.00 ±0.0	26.00 ±07	16.75 ±04	6.00± 0.00	6.00± 0.0	29.76 ±0.67	33.67 ±0.78	17.56 ±078	10.56 ±06
<i>E. coli</i>	6.00 ±0.00	9.45 ±0.87	11.39 ±0.00	40.06 ±0.40	6.00 ±0.00	6.00 ±0.00	19.00 ±0.00	6.00 ±0.00	6.00± 0.00	6.00± 0.00	20.00 ±0.23	19.00 ±0.00	NT	11.76 ±0.23
<i>B. subtilis</i>	16.00 ±0.00	8.65 ±0.43	6.00 ±0.00	6.00 ±0.00	6.00 ±0.00	6.00 ±0.00	6.00 ±0.00	6.00 ±0.00	6.00± 0.00	6.00± 0.00	33.56 ±0.45	35.67 ±0.42	NT	6.72 ±0.55
<i>L.monocytogenes</i>	56.67 ±0.22	7.52 ±0.65	7.06 ±0.73	7.87 ±0.66	9.34 ±0.56	7.77 ±0.88	23.87 ±0.00	46.00 ±0.00	6.00± 0.00	6.00± 0.00	29.76 ±0.67	33.67 ±0.78	NT	17.86 ±0.23
<i>K. pneumoniae</i>	6.00 ±0.00	6.00 ±0.00	6.00 ±0.00	6.00 ±0.00	6.00 ±0.00	6.00 ±0.00	9.90 ±0.00	6.00 ±0.00	6.00± 0.00	6.00± 0.00	15.34 ±0.23	17.27 ±0.10	NT	6.43 ±0.87
<i>S. aureus</i>	6.00 ±0.00	6.00 ±0.00	6.00 ±0.00	6.00 ±0.00	6.00 ±0.00	6.00 ±0.00	6.00 ±0.00	6.00 ±0.00	6.00± 0.00	6.00± 0.00	10.76 ±0.54	6.00 ±0.00	NT	6.00 ±0.00
<i>S. enteric</i>	6.00 ±0.00	6.53 ±0.00	9.32 ±0.12	7.23 ±0.12	6.00 ±0.00	7.30 ±0.13	6.00 ±0.00	6.00 ±0.00	6.00± 0.00	6.00± 0.00	34.68 ±0.34	36.23 ±0.35	NT	6.80 ±0.56
Ortalama	16.76 ±0.12	6.87 ±0.24	6.84 ±0.23	10.55 ±1.12	6.59 ±0.42	7.43 ±0.56	14.87 ±0.17	17.21 ±0.42	8.26 ±0.14	6.80 ±0.33				

Bakteriler	1 numaralı ilaç	2 numaralı ilaç	3 numaralı ilaç	4 numaralı ilaç	5 numaralı ilaç	6 numaralı ilaç	7 numaralı ilaç	8 numaralı ilaç	9 numaralı ilaç	10 numaralı ilaç
<i>P. aeruginosa</i>	12.5≤mg/ml	100≤mg/ml	100≤mg/ml	100 mg/ml	100≤mg/ml	25≤mg/ml	100≤mg/ml	3.25≤mg/ml	3.25≤mg/ml	12.5≤mg/ml
<i>E. fecalis</i>	25≤mg/ml	25≤mg/ml	12.5≤mg/ml	12.5≤mg/ml	25≤mg/ml	25≤mg/ml	3.25≤mg/ml	3.25≤mg/ml	25≤mg/ml	3.25≤mg/ml
<i>C. freundii</i>	100 mg/ml	3.25≤mg/ml	3.25≤mg/ml	3.25≤mg/ml	3.25≤mg/ml	3.25≤mg/ml	3.25≤mg/ml	100 mg/ml	3.25≤mg/ml	3.25≤mg/ml
<i>A. niger</i>	25≤mg/ml	50≤mg/ml	25≤mg/ml	50≤mg/ml	50≤mg/ml	50≤mg/ml	3.25≤mg/ml	12.5≤mg/ml	3.25≤mg/ml	25≤mg/ml
<i>E. coli</i>	100≤mg/ml	25≤mg/ml	25≤mg/ml	25≤mg/ml	50≤mg/ml	25≤mg/ml	3.25≤mg/ml	25≤mg/ml	25≤mg/ml	100≤mg/ml
<i>B. subtilis</i>	25≤mg/ml	12.5≤mg/ml	25≤mg/ml	25≤mg/ml	25≤mg/ml	50≤mg/ml	25≤mg/ml	50≤mg/ml	50≤mg/ml	50≤mg/ml
<i>L. monocytogenes</i>	3.25≤mg/ml	100≤mg/ml	100≤mg/ml	100≤mg/ml	100≤mg/ml	100≤mg/ml	3.25≤mg/ml	25≤mg/ml	25≤mg/ml	25≤mg/ml
<i>K. pneumoniae</i>	50≤mg/ml	25≤mg/ml	50≤mg/ml	50≤mg/ml	50≤mg/ml	25≤mg/ml	25≤mg/ml	25≤mg/ml	25≤mg/ml	25≤mg/ml
<i>S. aureus</i>	100≤mg/ml	50≤mg/ml	50≤mg/ml	25≤mg/ml	25≤mg/ml	25≤mg/ml	25≤mg/ml	12.5≤mg/ml	25≤mg/ml	25≤mg/ml
<i>S. enteric</i>	100≤mg/ml	50≤mg/ml	50≤mg/ml	25≤mg/ml	25≤mg/ml	50≤mg/ml	50≤mg/ml	50≤mg/ml	50≤mg/ml	50≤mg/ml

Ortalama değerler üçlü ± SD (Standart Sapma) ortalaması olarak ifade edilir. NT, test edilmedi *Pseudomonas aeruginosa* ATCC®27853 Gram (-), *Escherichia coli* ATCC®25922 Gram (-), *Klebsiella pneumoniae* ATCC®13883 Gram (-), *Citrobacter freundii* ATCC® 43864 (-), *Bacillus subtilis* B209, Gram (+), *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 Gram (+), *Enterococcus faecalis* ATCC® 29121(+), *Aspergillus niger* ATCC®9642, *Listeria monocytogenes* ATCC®7677 *Salmonella enteric* ATCC14028

Şekil 3.1 Bazı Öksürük Şuruplarının Patojen Mikroorganizmalar üzerine Minimal İnhibisyon Etkisi (mg/mL cinsindedir)

Antimikrobiyal direncin gelişmesinden ve yayılmasından birçok mekanizma sorumludur. Antimikrobiyal ilaçlara bakteriyel direnç gelişimi ve yayılmasının ardındaki mekanizmalar farklıdır. Antimikrobiyallerin etki ettiği başlıca mekanizmalar, nükleik asit sentezi, ribozomlara bağlanma ve hücre duvarı sentezi ve folat metabolizmasının inhibisyonu ile etkileşimdir. Bakteriler bu antimikrobiyal etkilere direnç göstermenin genetik ve biyokimyasal yollarını geliştirmiştir. Genetik mekanizmalar mutasyon ve yeni DNA edinimini içerir. Bakteriler, beta-laktamazlar, asetilazlar, adenilazlar ve fosforilazlarla ilaçları etkisiz hale getirerek, biyokimyasal olarak antimikrobiyallere karşı direnç gösterir; membran özelliklerinden dolayı ilaç erişim bölgelerinin azaltılması; ilaç hedefini değiştirmek, böylece antimikrobiyal artık kendisine bağlanmaz; ilacın metabolizmasını atlayarak; ve hoşgörü geliştirmek. Enterokok ve stafilokok direnç mekanizmaları klinik olarak özellikle önemlidir. Üç tür enterokok direnci vardır (Mandell ve Petri, 1996) aminoglikozitlere, aztreonam, sefalosporinler, klindamisin, imipenem, penisilin ve trimetoprim-sulfametoksazolün içsel direnci, (Neu, 1992) tüm hücre-duvar aktif antimikrobiyal dirençlerine (Sanders, 1988) tolerans penisilin, aminoglikozitler, kloramfenikol, eritromisin, tetrasiklin ve vankomisin ile ilgilidir. Penisiline karşı stafilokok direnci, beta-laktamaz üretimi, yeni beta-laktamazların salgılanması, penisilinlerin zayıf bağlandığı yeni penisilin bağlayan proteinlerin (PBP'lerin salgılanması) ve mevcut PBP'lere afinite veya değiştirilmiş afinite üretimi olarak ifade edilir. Yeni endişe verici olan glikopeptid direncinin klinik olarak enterokoklardan stafilokoklara aktarılıp aktarılamayacağı büyük endişe kaynağıdır. Vankomisin kullanımı, glikopeptid direncinin yayılmasını sınırlamak için önerilmez.

Antibiyotik ilaç-hedef etkileşimleri ve bunların doğrudan etkileri, genellikle iyi karakterize edilir. Buna karşılık, hücre ölümüne katkıda bulunan antibiyotik ilaç tedavilerine verilen bakteriyel tepkiler iyi anlaşılmamıştır ve çok sayıda genetik ve biyokimyasal yolu içeren oldukça karmaşık olduğu kanıtlanmıştır. Burada, bakterisit antibiyotiklerin inhibe ettiği temel hücresel süreçler ve bakterisit antibiyotiklerin öldürülmesine katkıda bulunan hücresel yanıt mekanizmaları dahil olmak üzere ilaç-hedef etkileşimlerinin çok katmanlı etkilerini gözden geçirilmiştir. Ayrıca biyolojik ağların incelenmesi yoluyla ortaya çıkarılan bu mekanizmalara ilişkin yeni fikirleri

tartılmaktadır ve sentetik biyolojideki ilgili gelişmelerle birlikte bu görüşlerin yeni antibakteriyel tedaviler oluşturmak için nasıl kullanılabileceğini açıklanmıştır.

Antibiyotiklerin bakteriyel hücre ölümünü nasıl indüklediğine dair anlayışımız, birincil ilaç-hedef etkileşimi tarafından inhibe edilen temel hücresel fonksiyon üzerine odaklanır. Antibiyotikler, hücre ölümünü (bakteri öldürücü ilaçlar) indüklemelerine veya sadece hücre büyümesini (bakteriyostatik ilaçlar) inhibe etmelerine ek olarak, etkiledikleri hücresel bileşen veya sisteme göre sınıflandırılabilir (Walsh, 2003).

DNA sentezi, mRNA transkripsiyonu ve hücre bölünmesi (Espeli ve Mariani, 2004). için topoizomerez katalizli iplik kopması ve yeniden birleştirme reaksiyonları yoluyla kromozomal süper kaplamanın modülasyonu gereklidir. Bu reaksiyonlar, DNA-topoizomerez komplekslerini hedef alan klinik olarak ilgili florokinolonlar dahil olmak üzere sentetik kinolon antimikrobiyal sınıfı tarafından kullanılmaktadır (Drlica ve ark., 2008).

Kinolon antibiyotiklerin bakterileri öldürme kabiliyeti, ilaca bağlı topoizomerez enzimi ve bölünmüş DNA arasında oluşan stabil etkileşim kompleksinin bir fonksiyonudur. Mekanik olarak, kinolon bağlanmasını engellemeyen gyrase ve topoIV' ün DNA bölünme mutantlarını kullanan çalışmalara ve ayrıca kinolonların varlığında iplik kopmasının meydana gelebileceğini gösteren çalışmalara (Kampranis ve Maxwell, 1998) dayanmaktadır.

Kinolonlar tarafından topoizomerez inhibisyonunu takiben çift sarmallı DNA kopmalarının eklenmesi, RecA'nın DNA hasarı ile aktive edildiği ve SOS-cevap genlerinin ekspresyonunu indükleyen, LexA baskılayıcı proteininin otomatik olarak bölünmesini teşvik eden DNA stres yanıtını (SOS yanıtı) uyarır. DNA tamir enzimleri (Courcelle ve Hanawalt, 2003). Kinetikler tarafından DNA replikasyonunun inhibisyonu gibi, yarı sentetik bakterisidal antibiyotiklerin rifamisin sınıfı tarafından RNA sentezinin inhibisyonu, prokaryotik nükleik asit metabolizması üzerinde yıkıcı bir etkiye sahiptir ve bakteriyel hücre ölümünü indüklemek için güçlü bir araçtır (Floss ve Yu, 2005). Rifamisin ilaçları, DNA'ya bağlı transkripsiyonu, DNA'ya bağlı ve aktif olarak transkripsiyon yapan RNA polimeraz enziminin (Hartmann ve ark., 1967; Naryshkina ve ark., 2001). bir DNA birimine (rpoB geni tarafından kodlanan) yüksek

afiniteye sahip stabil bağlanma yoluyla inhibe eder Bakteriye hücre, peptid ile bağlanmış β - (1-4) -N-asetil heksosamin 54'den oluşan kovalent olarak çapraz bağlanmış bir polimer matrisi olan peptidoglikan (PG veya murein) katmanları ile kaplanır. hücre duvarı, bir bakterinin, mevcut ozmotik basınçları değiştirebilecek çevresel koşullara dayanma kabiliyeti için kritiktir; Not: PG çapraz bağlanma derecesi, hücrenin yapısal bütünlüğü ile bağlantılı olabilir. PG katmanının bakımı, mevcut PG'nin glikan ipliklerini uzatmak için disakarit pentapeptitler ekleyen transglikosilaz ve transpeptidaz enzimlerinin aktivitesi ile gerçekleştirilir. sırasıyla olgunlaşmamış PG birimlerinin molekülleri ve çapraz bağa bitişik peptid şeritleri (Tomasz, 1979) mRNA translasyonu işlemi, ribozomu ve bir dizi sitoplazmik aksesuar faktör 84'ü içeren üç ardışık faz (başlatma, uzama ve sonlandırma) üzerinde gerçekleşir. Ribozom organel, iki başlangıç ribonükleoprotein alt biriminden oluşur; Bir mRNA transkripti, fMet yüklü aminoasil-tRNA, birkaç başlatma faktörü ve bir serbest 30S alt birimi arasında bir kompleks oluşumu üzerine. Protein sentezini inhibe eden ilaçlar, en geniş antibiyotik sınıfları arasındadır ve iki alt sınıfa ayrılabilir: 50S inhibitörler ve 30S inhibitörleri olarak görülür. Yukarıda belirtildiği gibi, antibiyotik kaynaklı hücre ölümü, yalnızca ilaç-hedef etkileşimi ve bu ilgili etkileşimlerin birincil etkileri ile başlayan karmaşık bir süreçtir. İleriye bakıldığında, yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi ve mevcut antibakteriyel ilaç tedavilerinin iyileştirilmesi, bir bakteri öldürücü ilaç molekülünün hedefine bağlanması ve hücre ölümüyle sona ermesiyle başlayan olayların spesifik dizilerinin daha iyi anlaşılmasından fayda sağlayacaktır.

Guaifenesin (GFS) genellikle oral yoldan alınan, balgam söktürücü bir ilaçtır. Beyaz kristalli bir tozdur, tatsız, suda az çözünür, çözünür etanolde çözünür, 79 ila 83°C'de erir. Guaifenesin, hasta soğuk algınlığı veya gripten tıkanıklık çekerken göğüsten mukus veya balgam temizlemeye yardımcı olmak için kullanılır, böylece ağızdan öksürmeyi kolaylaştırır. Akciğerlerde mukus veya balgam inceltilerek çalışır. Bu küçük çocuklarda themedicines kullanmak, ciddi veya muhtemel hayati tehlike yaratan yan etkilere neden olabilir. Soğuk algınlığı, enfeksiyonlar veya alerjilerden kaynaklanan göğüs tıkanıklığını azaltmak için kullanılır. Gastrointestinal sistemden hızlı bir şekilde emilir ve hızlı bir şekilde metabolize edilir ve idrarla atılır (Bredikhin ve ark., 2009). Yapılan bir çalışmada GFS ligandında dört bakteri organizmasına karşı antibakteriyel ve antifungal büyüme inhibisyonu görülmedi; *B. subtilis*, *E. coli*, *N.*

gonore ve *S. aureus* ve mantar organizması *C. albicans*. Fakat farklı likant veya metal-metal kompleksiyle birlikte uygulandığı zaman daha yüksek antibakteriyel aktivite göstermiştir ve Ketokonazol standardağından 4 kat daha aktiftir. Cr (III), Mn (II), Ni (II) ve Cd (II) 'nin GFS-metal-metal kompleksleri, 12.0 ila 18.0 mm arasında değişen çaptaki inhibisyon bölgesinin antifungal aktivitesini göstermiştir (Mahmouda ve ark. 2015).

Antibakteriyel aktivitedeki GFS-metal-metal kompleksleri metal iyonlarının donör grupları ile pozitif yükünün eşit şekilde paylaşılması temelinde rasyonelleştirilir (Chohan ve ark., 2004; Dharmaraj ve ark., 2001). Bu, metal iyonlarına veya interchelasyona veya elektro-statik etkileşimlere bir tür biyomoleküler bağlanmanın biyolojik sentezin inhibisyonuna neden olduğu argümanını destekleyebilir (Chohan ve ark., 2004; Dharmaraj ve ark., 2001; Fahmi ve ark., 2004). Öksürük şuruplarında etkin madde olarak kullanılan bir madde olarak Propofol ve Efedrin'ni görmekteyiz bu madde eskiden hipnotik bir ajan, daha sonra da bir vazopressör olarak anestezi idamesinde yaygın olarak kullanılır. Propofolün efedrine eklenmesi veya propofol enjeksiyonundan önce efedrin verilmesi, propofol ilişkili hemodinamik değişiklikleri ve damar ağrısını azaltmak veya önlemek için kullanışlıdır (Tulgar ve ark., 2017). Bu *in vitro* çalışma, yalnızca efedrinin yaygın hastane kaynaklı enfeksiyon patojenleri üzerindeki antibakteriyel etkiyi değerlendirdi veya propofol ile birleştirdi. Efedrin tek başına veya propofol ile birleştirilmesi, *E. coli*, *E. faecium* veya *P. aeruginosa* üzerinde antimikrobiyal bir etkiye sahip değildi ve bu propofol ile aynıydı (Tulgar ve ark., 2017). Bununla birlikte, tek başına efedrin ve propofol ile birleştirildiğinde, 512 mcg/mL⁻¹ konsantrasyonunda *S. aureus* ve *Acinetobacter* türleri üzerinde antimikrobiyal etkiye sahip olduğu ve bakteriyel büyüme oranının önemli ölçüde azaldığı bulundu (Tulgar ve ark., 2017). Bu madde bizim kullandığımız kimyasal kökenli olan 8. ilaçta mevcut Afrika sardunyası ile birlikte propolis etkin maddeyi oluşturmakta ve test edilen şuruplar içinde en yüksek antimikrobiyal aktiviteyi gösteren şurup oldu buda yapılan bu çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Levodropipizin (LDP), üretken olmayan öksürükte periferik bir etkiye sahip olduğu bildirilen bir öksürük kesicidir. Kimyasal olarak, LDP (2S) -3- (4-Fenilpiperazin-1-il) propan-1,2-diol ve dropropizinin (-) - (S) -izomeri, daha az CNS etkisi meydana getirdiği iddia edildi ve benzer şekilde ağızdan kullanılır. Metilparaben

(MP), metil 4-hidroksibenzoat ve Propilparaben (PP), propil-4-hidroksibenzoat, antibakteriyel ve antifungal özelliklere sahip p-hidroksibenzoik asidin alkil esterleridir. Parabenler, mikrobiyal büyüme ile ayrışmayı önlemek için sulu farmasötik ürünlerde antimikrobiyal koruyucular olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Sweetman ve Martindale, 2009). Bununla birlikte, bu koruyucular, alerjik teması tetikleme eğilimleri nedeniyle tüketiciye zarar verebilir. Bu nedenle, ticari farmasötik ürünlerde bu koruyucuların eşzamanlı olarak belirlenmesi, hem kalite güvencesi hem de tüketici güvenliği için özellikle önemlidir. Montelukast, astım tedavisinde (Merás ve ark., 2007) oral olarak kullanılan hızlı etkili bir LTD4 (CysLT1) reseptör antagonistidir (Ustunes ve ark., 2008). Boş bir mideye oral uygulamadan 3 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Biyoyararlanım oral uygulama için %70'tir (Jones ve Rodger, 1999) ve ilacın %99'u plazma proteinlerine (Ustunes ve ark., 2008) bağlanır. Levodropropizin, öksürüğün semptomatik tedavisinde oral olarak kullanılır (Levopront, 2007). Hızlı bir şekilde emilir (biyoyararlanım \geq %75) ve oral uygulamadan sonra vücuda dağıtılır. Plazma proteinlerine bağlanma düşüktür (%11–14). Bu etkin maddenin olduğu şurup yüksek bir antimikrobiyal aktivite göstermedi. Maddenin yapısına bakıldığında öksürük kesici bir etkisi ön plana çıktığı görülmekte. Butamirate preparatları Avrupa'da OTC antitusifleri olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Butamiratın, opioid alkaloidlerinki ile ne kimyasal ne de farmakolojik olarak ilişkili olan merkezi bir mekanizmaya sahip olduğu düşünülmektedir. Butamirate ayrıca spesifik olmayan antikolinergik ve dolayısıyla bronkodilatör etkilere sahiptir. Butamiratın, üretici tarafından, hiçbir plasebo kontrollü olmayan, çift-kör, randomize, kodeinli ve diğer karşılaştırmacılarla yapılan paralel grup denemelerinde etkili olduğu iddia edilmektedir. Butamiratın, normal katılımcılarda kapsaisin inhalasyonel öksürük mücadelesi ile gösterildiği gibi öksürük refleksi duyarlılığı üzerindeki etkileri, son zamanlarda pozitif kontrol olarak dekstrometorfan ile yapılan plasebo kontrollü altı yönlü randomize çapraz geçişli bir çalışmada incelenmiştir. Dört butamit dozu da, plaseboya göre daha fazla öksürük refleksi baskıladığını gösteremedi, buna karşın dekstrometorfan önemli ölçüde etkiliydi (Faruqi ve ark., 2014). Bu madde kullandığımız şurupta butamirate citrate halinde kullanılmıştır. 5 numaralı bu kimyasal içerikli şurupta bulunan bu maddenin antimikrobiyal aktivite göstergesinin yüksek olmadığı kaydedildi. Butamirat sitrat, a-

etilbenzenetik asit 2- [2- (dietilamino) etoksi] etil ester sitrat, merkezileştirici bir antitussif ilaçtır (Hassib ve ark., 2011; Bayram ve ark., 2013). Öksürük kesicidir, başlıca akut alt solunum yolu enfeksiyonlarında kullanılır (tracheitis, larenjit, bronşit). İlaç da iritatif öksürük tedavisinde etkili mevsimsel solunum bozuklukları veya kronik öksürükte kullanılmaktadır (Paul ve ark., 2011).

Gümüş nanopartiküller, D-sorbitol ile birlikte ekstrakte edilen *Polyalthia longifolia* yaprakları ile sentezlendi. UV-görünür, FTIR ve TEM'in spektroskopik karakterizasyonu, biyosentezlenmiş nanoparçacıkların stabilitesini destekler. Nanosilver'in Gram negatif organizmalardan daha pozitif Gram pozitif antimikrobiyal aktivitesi olduğu bulundu. Gümüş nanoparçacık uygulamasında büyük potansiyele sahip olduğuna inanılıyor (Kaviya ve ark., 2011). Parabenler, p-hidroksibenzoik asidin alkil esterleridir ve bir antimikrobiyal madde sınıfıdır. Onların sayesinde geniş antimikrobiyal aktivite spektrumu ve düşük toksisite, parabenler çok çeşitli gıda, ilaç ve kozmetik ürünleri 50 yıl (Soni ve ark., 2001). Mekanizmasına rağmen eylem henüz açıklığa kavuşturulmamıştır, parabenler DNA sentezini inhibe ederek etki gösterdiği varsayılır ve RNA (Nes ve Eklund, 1983) veya bazı anahtar enzimlerin, ATPazlar ve fosfotransferazlar gibi bakteri türleri (Ma ve Marquis, 1996) veya membran taşıma süreçlerini bozma (Freese ve ark., 1973). Parabenlerdeki antimikrobiyal aktivitenin, alkil zincir uzunluğu arttıkça arttığı gösterilmiştir (Giordano ve ark., 1999). Etil parabeninin MscL'nin Boltzmann özelliklerini etkileyememesi, etil parabenin daha kısa alkil zincirinin daha az etkisini yansıtabilir. MscL, sitoplazmik tarafta yer alan transmembran bölgelerinin karboksil ve amino terminali ile iç sitoplazmik zar da lokalize olduğu için, muhtemeldir (Blount ve ark., 1996). Kimyasal kökenli olan 3 numaralı ilaç, 5 mL (1 ölçek) şurup solüsyonu, 30 mg ambroksol HCl olarak etkin madde yardımcı madde olarak Sorbitol %70 (E420), metil paraben (E218), propil paraben (E216), vişne esansı, sodyum sitrat /sitrik asit (pH ayarlayıcı), saf su içermektedir. Bu şurubun etkin maddeleri ve yardımcı maddelerinin Sorbitol ve paraben kimyasallardan dolayı az da olsa *E. coli* üzerinde bir antimikrobiyal etki göstermiştir. Parabenler, p-hidroksibenzoik asidin alkil esterleridir ve bir antimikrobiyal madde sınıfıdır (Soni ve ark., 2001). Yapılan bir çalışmada sonucunda, göz damlasına ilave edilen dokuz üründen sekizinin BP 'B' ve USP kriterlerini karşıladığını göstermiştir. Fenilefrin çinko göz damlasında kullanılan koruyucu madde

P. aeruginosa'ya karşı yeterli antimikrobiyal aktiviteye sahip değildi (Samadi ve ark., 2009). Yapılan bir çalışmada tek başına veya kombinasyon halinde tercih edilen ilaçlar arasında klorfeniramin maleat ve oksimetazolin hidroklorür bulunur. İntranasal antihistaminik etki için yeterli bulunan klorfeniramin maleat miktarı, toplam bileşimin ağırlıkça/hacimce yaklaşık %0.001 ila 2.0 arasındadır. Ağırlıkça %0.1 ila 0.5 aralıkları en çok tercih edilir. (Haslwanter ve Rencher, 2011). Bir literatür taramasından, bir antibiyotik ilaç olan klorfeniramin maleatin (CPM) CR'si için NaAlg ve metilmetakrilat kullanımı ile ilgili bir çalışma bulunmadığını tespit ettik. Bu, yazarın BGBM'nin CR'si üzerinde detaylı bir çalışma yürütmesini sağlamıştır. Saf CPM bir antibiyotik ilaçtır. Bakteriyel enfeksiyonlar, alerjik hastalıklar, birçoğu gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Lakshmi ve ark., 2010). Araştırmacıların yaptığı bir araştırmada, birkaç azo bileşiği basit diazotizasyon kullanılarak reaksiyon yolu sentezlendi. Sentezlenen bileşikler, parasetamolün ilaç kısmını içerenler mükemmel antimikrobiyal aktivite gösterdi (Rathod ve ark., 2010). Kimyasal kökenli olan 4 numaralı şurubumuzun içerdiği bir çok etkin madde var ve bunların bazılarının farklı ilaçlarda farklı amaç için kullanıldığı ve bazılarının antimikrobiyal özelliğinin olduğu görülmektedir. Çalışmamızda kullanılan bu şurubun özellikle *E. coli*'ye çok etkili olduğu görülmekte buda içerdiği bu maddelerden dolayı olduğu tahmin edilmektedir. 7 numaralı ilacımız, kimyasal içerikli olan bu şurup diğer kimyasal içerikli şuruplarla ortak bazı etkin maddelere sahiptir. Bunun yanında da farklı birkaç madde içermektedir. Bununla beraber çalışmamızda etkin olarak antimikrobiyal aktivite gösterdi bunun sonucunda içerdiği maddelerden olduğu düşünülmektedir. Spektrumlu karbapenem antibiyotik olan Doripenem monohidrat,

ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından karmaşık karın içi enfeksiyonlarının (dAI'ler) ve karmaşık idrar yolu enfeksiyonlarının (cUTI'ler) tedavisi için onaylanmıştır. Kimyasal adı Doripenem monohidrat olan asimetrik geniş spektrumlu karbapenem antibiyotiktir. Doripenem monohidrat, Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanacak en yeni karbapenem antibiyotiktir. Gram pozitif ve gram negatif aerobik organizmalara (*Paemginosa* dahil) ve anaeroblere karşı *in vitro* aktiviteye sahiptir (Matthews ve ark., 2009). Bizim çalışmamızla bu bilgiler örtüşmektedir. Yapılan bir çalışmada *Hederae folium*, bitki özütünün yoğun mukoza oluşumu, solunum yolu enfeksiyonları ve soğuk algınlığından kaynaklanan tahriş edici öksürükte solunum

yolu hastalıklarının tedavisinde kullanılır. Klinik deneylere göre, sarmaşık preparatlarının etkinliği ve toleransı iyi olduğu bildirilmiştir. Biyolojik aktiviteden sorumlu ana bileşikler triterpen saponinlerdir. Sarmaşık yaprağı ekstraktları spazmolitik/antispazmodik, antienflamatuar, antimikrobiyal, analjezik, antelmintik, antitripanozom, antileişmanya, antitümör sergilerler. antimutagenik, molokosdal, antioksidan ve antitrombin aktiviteleri olduğu bildirilmiştir (Lutsenko ve ark., 2010).

Çalışmamızda test edilen bitkisel kökenli 6 numaralı ilaç içermiş olduğu bu bitki özünden dolayı bazı bakteriler üzerinde etkili oldu tespit edildi. Yapılan bir çok çalışmada aromatik ve tıbbi bitkilerin antimikrobiyal özelliği olduğu bildirilmiştir. El Astal ve ark, yaptıkları bir çalışmada kekik özütleri test edilen mikroorganizmaların çoğuna karşı etkili olmuştur ve kekik özü sırasıyla *S. aureus* ve *Enterococcus sp.* karşı antibakteriyel aktivite göstermiştir. Bununla birlikte, bu ekstrakt test edilen Gram pozitif organizmalar üzerinde telaffuz etkisi yaratmaz (El Astal ve ark., 2005). Bir başka çalışmada Kekik yağı özütlerinin bazı antimikrobiyal aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir ve lezzet arttırıcı maddeler olarak ve bitkisel ilaçlarda çeşitli gıda preparatlarında kullanılır. (Arora ve ark., 1999; Briozzo ve ark., 1989; Cosentino ve ark., 1999) öjenol, flavonlar, fenolik monoterpenoidlerin glikozitleri ve diğer elementler arasında alifatik alkoller (Deans ve ark., 1978). 1 numaralı ilaç bitki kökenli bir şurup olması sebebiyle içindeki etken maddelerin yapılan çalışmalarda bakteriler üzerine etkili olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda bu şurup en etkili şuruplardan biridir. Bunu da yapılan çalışmalar desteklemiştir. Kayser ve ark., (1997) yapılan çalışmalarında *Pelargonium sidoides* özütlerinden izole edilmiş oldukları bazı bileşiklerin antimikrobiyal özelliği olduğunu ortaya koymuşlardır. Bileşenlerin antibakteriyel etkinliği (skopoletin, umckalin, 5,6,7-trimetoksikoumarin, 6,8-dihidroksi-5,7-dimetoksikoumarin, (+) - kateşin, gallik asit ve metil esteri) *Pelargonium sidoides* ve Güney Afrika yerli halk tarafından halk hekimliğinde kullanılan bitki türleri olan *Pelargonium reniforme* (Geraniaceae), 3 Gram-pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve beta-hemolitik *Streptococcus* 1451) ve 5 Gram-negatif bakteriler dahil 8 mikroorganizmaya karşı değerlendirildi (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*). Sonuçlar, başlıklı *Pelargonium* türlerinin antimikrobiyal özelliğini tespit etmişlerdir. (Kayser ve ark., 1997). Bu bitkiden izole

edilen bir madde adın alan şurubumuz bazı bakteriler üzerinde antimikrobiyal etki gösterdi. Yapılan bir çalışmada çok hücreli bir enzim olan 1.3-beta-glukan sentaz, fungal hücre duvarı yapısından, bölme septum biriktirmesinden ve askospor duvarı düzeneğinden sorumludur. Entegre bir zar proteini olan bu enzim kompleksinin katalitik alt birimi, hem *Saccharomyces cerevisiae* hem de *Schizosaccharomyces pombe* modellerinde ve *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus* ve *Pneumocystis* türleri gibi patojenik mantarlarda tanımlanmıştır. 1.3-beta-glukan sentazın katalitik aktivitesi, Ras süper ailesinin küçük bir GTPaz, Rho-GTPaz ve protein kinaz C (Pkc) benzeri sinyal moleküllerinin küçük bir GTPazı ile düzenlenir. Bu enzimin plazma zarı lokalizasyonunun etkinliği için gerekli olduğu gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, lipopeptit tipindeki mantar önleyici ilaçlar tarafından 1.3-beta-glukan sentaz aktivitesinin inhibe edilmesi, hücre döngüsü durdurulmasına yol açan bir hücre döngüsü geri besleme mekanizmasını tetikler. 1.3-beta-glukan sentazın zamansal ve mekansal düzenlemesinin moleküler mekanizmalarındaki çalışmalarda son gelişmeler sunulmuştur. Ayrıca, mantar önleyici ilaçlar tarafından aktive edilen hücre döngüsü kontrol noktasının ima edilmesi de tartışılmaktadır (Liu ve ark., 2001). Pelizon ve ark., (2005) yaptıkları bu çalışmada *Saccharomyces cerevisiae*'den türetilen β -glukanın fungusit aktivite üzerindeki etkisini araştırdık, sitokin üretimi ve doğal öldürücü aktivite dışı C57BL / 6 farelerden dalak ve peritoneal hücreler, daha önce 20 veya 100 ug glukan ile i.p. rota, tahlil edildi. In vivo β -glukan uygulaması hazırlandı *S. aureus* uyarıcı olarak kullanıldığında IL-12 ve TNF-a'nın daha yüksek bir üretimi için dalak hücreleri. Ayrıca, β -glukan YAC hedef hücrelerine karşı artan NK dalak hücreleri aktivitesi. Henüz tanımlanmayan bazı immünomodülatör aktiviteler Bu çalışmada β -glukan gözlenmiştir (Pelizon ve ark., 2005). Bu etkin madde şurubumuzda bulunmakta ve *E. fecalis*'e karşı antimikrobiyal etki göstermiştir. Yapılan literatür çalışmalarında bu maddenin daha çok anti fungal olduğu tespit edilmiş.

Çizelge 3.2 Çalışmada kullanılan ilaçların toplam fenolik içerik, DPPH radikali süpürme etkinliği, lipid peroksidasyonu inhibisyon potansiyeli ve FRAP antioksidan testi sonuçları

İlaçlar	Toplam Fenolik İçerik (mg GAE/5 mL)	DPPH (SC ₅₀ ; µL)	Lipid Peroksidasyonu İnhibisyonu (0.1 µL ilaç)	FRAP (mM)
1	5.01	2.6	18.93805	119.25
2	2.10	11.88	0.884956	20.64
3	0.75	539.52	7.256637	1.32
4	57.13	1.825	6.548673	78.27
5	1.21	ND	0.530973	0.37
6	1.89	12.76	15.04425	22.52
7	2.17	1540.12	13.9823	1.03
8	5.53	0.28	9.734513	36.32
9	22.88	234.64	3.716814	3.02
10	24.06	1.41	13.9823	65.46

Yapılan bu tez çalışmasında toplam fenolik içerik her bir ilaç örneğinin 5 ml'si için gallik asit eşdeğeri olarak mgGAE/5 mL ilaç şeklinde hesaplanmış olup sonuçlar Çizelge 3.2'de sıralanmıştır. Çizelge 3.2'de ki değerler incelendiğinde 4 numaralı ilaç toplam fenolik açısından en zengin olarak hesaplanmıştır. 4 numaralı ilacı ilacı 9 ve 10 numaralı ilaçlar takip etmiştir. 4 nolu ilacın bu derece yüksek fenolik içeriği parasetamol içeriğine bağlanılabilir çünkü parasetamol (Çizelge 1.2) (*N*-4-hidroksi asetamid; asetaminofen) fenolik grup içermektedir ve Folin ayırıcı ile reaksiyon verdiği bilinmektedir (Thumar ve ark., 2012; Siva ve ark., 2016).

Etkin madde olarak 5 mL lik kısmında 60 mg Levodropropizin (Şekil 1.2) içeren 9 numaralı ilacın yüksek fenolik içeriği ise koruyucu katkı maddesi olarak kullanılan metil parahidroksibenzoat (E-218) ve propil parahidroksibenzoat (E-216) parabenlerinin varlığına atfedilebilir

Öte yandan yoğun C vitamini içeriğine sahip olduğu bilinen Acerola (Barbados kirazı; *Malpighia glabra*) meyve tozu içeren 10 numaralı ilacın toplam fenolik içeriğinin yüksek oluşu beklenen sonuçlardandır. Çünkü *Malpighia glabra* bitkisinin rutin, kuersetin, gallik asit, epikateşin, kafeik asit vb. fenolikleri içerdiği rapor edilmiştir (Mezadri ve ark., 2008; Nascimento ve ark., 2018).

Kekik sıvı ekstresi içeren 1 numaralı ilaç, Afrika sardunyası ekstresi içeren 2 numaralı ve duvar sarmaşığı yaprağı ekstresi içeren 6 numaralı ilaçların yanı sıra pekçok bitkisel kaynağın (Afrika Sardunyası, meyan kökü, ekinezya, propolis, zencefil, karamuk) farklı kısımlarından ekstratlar içeren 8 numaralı şurubunda hesaplanandan daha yüksek düzeyde toplam fenolik içerik göstermesi beklenmekteydi.

Tıbbi bitkilerin antioksidan potansiyellerinin içerdikleri fenoliklerin tipi ve konsantrasyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Braca ve ark., 2003; Rocha ve ark., 2012; Kumar ve ark., 2015). Bu beklenti ile birlikte bu tez çalışması amacı kapsamında fenolik içeriklerini belirlediğimiz test edilen şurup numunelerinin antioksidan aktiviteleride farklı yöntemlerin takip edilmesi ile belirlenilmeye çalışılmıştır. Numunelerin DPPH serbest radikal süpürme potansiyelleri ortamdaki DPPH radikalinin %50 si süpüren ilaç miktarını saptayacak şekilde ortaya konulmuştur. Şekil 3.1 de ki değerler incelendiğinde en küçük SC₅₀ (0.28 µl) değerine sahip 8 numaralı şurubun DPPH radikalini süpürme etkinliğinin en yüksek olduğunu söyleyebilirken aynı şekilde en yüksek SC₅₀ (1540.12 µL) değerine sahip 7 numaralı isimli şurubun test edilen ilaçlar arasında DPPH radikalini temizleme açısından en düşük potansiyele sahip olduğunu söyleyebiliriz. Ancak şunu söylemek gerekir ki antioksidan aktivite polifenol bileşikleri içeren ekstraktların hidrojen atomu veya elektronları verebilme ve serberst radikalleri yakalama kapasiteleri sebebiyledir. DPPH analizi bu tür bileşenlerin hidrojen atomu sunabilme yeteneklerinin bir ölçüsü olarak değerlendirilmektedir (Stoilova ve ark., 2007). Dolayısıyla her daim fenolik içerikle yüksek derecede korelasyon beklemek doğru olmayabilir. Mevcut çalışmada da toplam fenolik içerik ile DPPH serbest radikal süpürme aktivitesi olarak hesaplanan SC₅₀ değerleri arasında da bir korelasyon söz konusu değildir. Şöyle ki; toplam fenolik içeriği diğer ilaçlara nazaran yüksek olarak saptanan 9 numaralı ilacın DPPH radikalinin %50 sini süpürmek için gerekli olan hacmi diğerlerinden çok daha yüksek olarak hesaplanmıştır. Bunun aksine toplam fenolik içeriği şurubun 5 mL lik kısmında ancak 5.53 mg gallik asite eşdeğer olarak saptanmış olan 8 numaralı ilacın DPPH serbest radikal süpürme potansiyelinin göstergesi olan SC₅₀ değeri hayli düşük olarak (0.28 µL) belirlenmiş olup bu yöntemle göre antioksidan aktivitesinin oldukça yüksek olduğunu söyleyebiliriz.

Bu iki durumun dışında Çizelge 3.2'ye baktığımızda şunu da görebilmekteyiz: Toplam fenolik içeriği çok çok düşük (0.75 mg GAE/5mL şurup) olarak hesaplanmış olan 3 numaralı şurubun DPPH testinde hesaplanan SC₅₀ değeri ise oldukça orantılı olacak şekilde 539.32 µL olarak saptanmıştır. Dolayısıyla bu paragrafın başında da belirttiğimiz gibi toplam fenolik içerikle antioksidan aktivite arasında net bir ilişki kurmak her zaman geçerli olmayabilir. 8 numaralı şurubun DPPH testi ile ortaya

konulan antioksidan aktivitesinin hayli yüksek oluşunu içerdiği bitkisel ekstraktlara bağlayabiliriz. Çünkü bu ilacın içeriğinde olduğu bilinen ve Güney Afrika’da ishal, dizanteri, karaciğer bozuklukları ve dismenore gibi çeşitli şikayetlerin tedavisinde uzun yıllardır kullanılmakta olan (Bao ve ark., 2015) Afrika sardunyası (*Pelargonium sidoides*) nın DPPH testi ile ortaya konulan antioksidan aktivitesi literatüre sunulmuş bir bilgidir (Kumar ve ark., 2015). Yine aynı şekilde söz konusu ilacın içeriğindeki diğer bir bitkisel bileşen olan meyan kökü (*Glycyrrhiza glabra* L.) gıda ve ilaç endüstrileri açısından ilgi çeken değerli ve ticari glisirizik asit (GA), glabridin (GB) ve diğerler flavonid bileşenlerini içermektedir. Glisirizik asidin uyarıcı, boşaltıcı, anti-inflamatuar, anti-gastrik ülser, anti-hepatotoksik ve antivirüs gibi aktiviteleri ile mükemmel farmakolojik aktiviteleri olduğu bilinmektedir (Dehpour ve ark., 1995; Fujisawa ve ark., 2000; Cinatl ve ark., 2003; Fu ve ark., 2005). İlave olarak türüne özgü bir flavonoid olan glabridin bileşeninin de antioksidan, insan göğüs kanseri hücrelerine karşı antiproliferatif, böbreklerin anti inflamasyonu, enerji metabolizmasının düzenlenmesi ve pek çok başka aktiviteleri sayesinde sayısız farmasötikal özellikleri bilinmektedir (Haraguchi ve ark., 2000; Tamir ve ark., 2000; Fukai ve ark., 2003; Simmler et al., 2013). Tüm bunlarla birlikte İranın farklı kesimlerinden toplanan *Glycyrrhiza glabra* örneğinin sentetik antioksidan olan butillenmiş hidroksi tolüen (BHT) ile yarışabilecek ölçüde DPPH serbest radikal süpürme aktivitesine sahip olduğu rapor edilmiştir (Esmaceli ve ark., 2019). Cheel ve ark. (2010) tarafından rapor edilen çalışmanın ilginç bir bulgusu da sinerjistik etkinin önemini ortaya koymaktadır. Çalışmada meyan kökünün iki önemli bileşeni olan likuiritin ve bileşenleri ve glisirizin DPPH radikalini süpürme etkinliğinin tüm bileşenleri bir arada içeren infüzyona nazaran daha az olduğu görülmektedir (Cheel ve ark., 2010). 8 numaralı ilacın diğer bir bileşeni olan ekinezya bitkisinin de DPPH testine dayanan antioksidan aktivite bilgileri (Georgieva ve ark., 2014; Jukić ve ark., 2015; Pellati ve ark., 2004) Sharifi-Rad ve ark. (2018) tarafından düzenlenen bir derleme de sıralanmıştır. Binlerce yıldır halk hekimliğinde çeşitli amaçlar için kullanılmakta olan bal arısı tarafından üretilen doğal bir ürün olan Propolis ektreside söz konusu ilacın diğer bir bileşenidir. Şimdiye değin yapılan çalışmalarla propolis ekstraktlarının amino asitler, fenolik asitler, fenolik asit esterleri, flavonoidler, sinamik asit, terpenler ve kafeik asit içerdiği ve bu içerikleri sayesinde antiinflamatuvar,

immünostimülatör, antiviral ve antibakteriyel gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğu bilinenler arasındadır (Russo ve ark., 2002). Russo ve ark., (2002) yaptıkları çalışmada bu bilinelere ek olarak propolisin antioksidan aktivitesini özellikle kafeik asit fenetil ester ve galangine bağlı olarak rapor etmişlerdir. Anjum ve ark., (2018) tarafından hazırlanan derleme çalışmada ise propolisin antioksidan aktivitesinin galangin ve pinosembrin bileşenlerinden kaynaklandığını belirtilmiştir (Russo ve ark., 2002; Ahn ve ark., 2004; Viuda-Martos ve ark., 2008; Al Hariri, 2011; Martinotti ve Ranzato, 2015; El-Guendouz ve ark., 2017; Machado ve ark., 2017). Bu bitkisel ilacın bir diğer bileşeni olan zencefilde pek çok çalışmaya konu olmuştur. Vietnamdan toplanan *Zingiber officinale* bitkisinin DPPH radikalini süpürme etkinliğini ortaya koymak için SC₅₀ değeri 0.64 µg/mL olarak hesaplanmış olup bu değer sentetik antioksidan olan BHT için hesaplanan değerden (7.02 µg/mL) düşüktür (Stoilava ve ark., 2007). Böylece doğal bileşenin daha iyi derecede radikal süpürücü etki gösterdiği sonucu çıkarılmıştır. Bu sebeple hemen bu kısımda ilaç bileşiminde sentetik antioksidanlar yerine doğal bileşenler kullanmanın çok daha yararlı olacağını söyleyebiliriz. Karamuk ya da kadın tuzluğu isimleriyle bilinen *Berberidaceae* ailesinden *Berberis vulgaris* L. bitkisinin kök ve kabuk ekstreleri de ilacın bileşenleri arasındadır. Bu bitkinin tüm kısımlarının antimikrobiyal, antiemetik, antioksidan ve antikanser aktiviteler sergileyerek tıbbi özellikler taşıdığı rapor edilmiştir (Wen ve ark., 2013; Končić ve ark., 2010; Abd El-wahab ve ark., 2013). Hoshyar ve ark., (2016) yılında yaptıkları çalışmada İran'ın Güney Horasan vilayetinden toplanan *Berberis vulgaris* bitkisinin uygun koşullarda hazırlanan su ve alkol ekstraktlarının DPPH radikalini süpürme etkinliğine sahip olduğunu rapor etmişlerdir. Dolayısıyla tüm bu literatür bilgileri bir araya getirilerek değerlendirildiğinde içeriği tamamen bitkisel olan 8 numaralı ilacın bu derece yüksek DPPH radikal süpürme etkinliğine sahip olması literatürle uyumlu olarak değerlendirilmektedir.

Diğer taraftan DPPH radikali süpürme aktivitesi diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında oldukça yüksek bulunan 7 numaralı ilacın antitusif bir ajan olan oksalamin bileşeninin de analjezik, antiinflamatuvar, lokal anestezi ve antispazmodik özelliklere sahip olduğu ve doksorubisin ile oluşturulan böbrek hasarına karşı koruyucu etkisi olduğu bir tez çalışmasında ortaya konulmuştur (Kılınç, 2015). 539 µL sinin ortamdaki DPPH radikalinin yarısını süpürdüğü tespit edilen 3 numaralı ilacın

bileşeni olan ambroksol(trans-4-(2) amino-3,5-dibromobenzilamino)-sikloheksan hidroklorit) in serbest radikal süpürücü özelliğinin enfeksiyon sırasında artış gösteren ve akciğer dokusu için zararlı olan oksidasyonu azalttığı bilgisi ilacın prospektüsünde farmakodinamik özellikler başlığı altında verilen bilgiler arasındadır. Ayrıca Hidroksil radikali ve/veya hipokloröz asit süpürücü özelliklerinin yanı sıra lipid peroksidasyonunu inhibe ettiğine ilişkin bilgilerde literatürde mevcuttur (Gillissen ve Nowak, 1998). Tüm bu bilgilere ilave olarak 3 numaralı ilacın antioksidan olarak sodyum metabisülfite (E223) içerdiği de bilinmektedir (Anonim, 2019g). Bilindiği gibi, bitkisel ürünlerin ve gıdaların antioksidan kapasitesini değerlendirmek için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler elektron transfer (ET) ve hidrojen atom transfer (HAT) reaksiyonlarına dayanan yöntemler olmak üzere iki grup altında incelenebilir. DPPH serbest radikal süpürme testi ET temelli yöntemlerden biridir. Bir başka ET temelli yöntem ise demir iyonu indirgeyici antioksidan güç olarak bilinen FRAP metodudur. Ayrıca antioksidan kapasitenin ölçülmesi için ET temelli yöntemlerin kullanımı giderek arttığı gerçeğinin bilinmesi ile iki yöntemin sonuçlarına güvenilerek sonuçları daha güvenilir bir şekilde ortaya koyabilmek amacıyla bu tez çalışması kapsamında incelenen şurupların antioksidan aktivitesinin FRAP yöntemine dayanan test ile de ortaya konulması sağlanmıştır (Albayrak ve ark., 2010). Albayrak ve ark. (2010) raporuna göre antioksidanların indirgeyici kapasitelerini ölçmek için birden çok ET temelli yöntemlerin kullanılması sonuçlar arasında lineer ilişki oluşturacaktır beklentisiyle yapılan hesaplamalar sonucunda tam bir lineer ilişki gözlenememiştir. Bu durum Çizelge 3.2' den anlaşılmaktadır ($R^2= 0.0258$).

Her yöntemin kendine has avantaj ve dezavantajları olmakla birlikte örneğin karışım gıda ekstraktındaki şelatlarla bağlanabilen diğer Fe (III) türlerini içeriyorsa, potansiyel problemler meydana gelmektedir. Bu kompleksler antioksidanlarla reaksiyona girebilir. Buna bağlı olarak elde edilen FRAP değeri ve antioksidanın verdiği elektron sayısı arasında tam bir ilişki olmayabilir (Aruoma, 1998; Büyüktuncel, 2013). Tüm bu istisnaları göz önünde bulundurarak test edilen şuruplar için hesaplanmış olduğumuz FRAP değerlerini şu şekilde yorumlayabiliriz: DPPH testi sonucunda elde edilen düşük SC_{50} değerine sahip ve fenolik içeriğik açısından da diğer ilaçlara oranla daha zengin olarak göze çarpan 4 ve 10 numaralı sırasıyla ilaçların 5 mL lik kısımları için hesaplanan FRAP değerleri oldukça yüksektir. 10 numaralı

şurup bağışıklık sistemini güçlendiren yiyecekler içerisinde en etkili olan beta-glukan yani ekmek mayası özü ve doğal C vitamini bulunduran acerola (kuşburnu) bitkisi içerir. Beta-glukan 1.3/1.6 makrofaj aktivasyonu sağlar. Enfeksiyonlara karşı savunmadan sorumlu makrofaj, nötrofil ve monosit gibi beyaz kan hücrelerini aktive eder. C vitamini ise nötrofil hücrelerini ve sitokinleri artırır. Bu şekilde, Beta-glukan 1.3/1.6 ve Natürel C Vitamini kombinasyonunun antioksidan ve bağışıklık desteği olarak kullanımının sinerjik etkileri olduğu kanıtlanmıştır (Anonim, 2019h).

Öte yandan toplam fenolik içeriği yüksek olmayan 1 numaralı ilacın FRAP değeri taloda ki en yüksek değerdir (119.25 mM TX/5 mL). 5 mL lik kısmında 6.372 kadar sıvı kekik ekstresi içerdiği bilinen bu ilacın bu yüksek FRAP değeri kekik uçucu yağı bileşiminde bulunan fitoterapik moleküllere (Timol ve Karvakrol gibi) atfedilebilir. Ayrıca yine şurubun içeriğindeki bağışıklık sistemi destekleyicisi olarak bulunan Vitamin C ve Çinkonun doğal antioksidanlar olduğu bilinmektedir (Anonim, 2019ı). Çinkonun antioksidan etkisi serbest radikal oluşumunu engelleyici ve oksidatif stresten koruyucu rolünden kaynaklanır. Redoks stabil olan çinko, kritik selüler ve ekstraselüler bölgelerde demir ve bakır gibi redoks reaktif olan metallerin yerine geçer (Kasnak ve Palamutoğlu, 2015). Hesaplanan DPPH ve FRAP değerleri arasında her ne kadar iyi derece de bir korelasyon saptanmamışsa da DPPH değeri hesaplanamayan (5 numaralı ilaç) ve DPPH değerleri oldukça düşük hesaplanan (3 numaralı ilaç, 7 numaralı ilaç ve 9 numaralı ilaç) şurupların FRAP değerleri de orantılı olacak şekilde oldukça düşüktür.

Serbest radikal temizleme kapasitesinin ölçülmesi gibi analizler, bir ekstraktın antioksidan kapasitesinin bir göstergesidir, ancak bir bileşiğin lipid peroksidasyonu önleme etkinliği, tüm biyolojik bileşenler ile spesifik bir mikro ortamdaki antioksidanın hareketliliği hakkında bilgi sağlar. Ayrıca lipid peroksidasyon inhibisyonu ile ilgili veriler, diğer analizlere göre daha fazla biyolojik öneme sahiptir (Niki, 2011; Azofeifa ve ark., 2015). Öte yandan, indüklenmiş lipid oksidasyonunun inhibisyonunun kontrol edilmesi, biyolojik antioksidan kapasitenin değerlendirilmesinin bir başka önemli yoludur (Watanabe ve ark., 2008; Aksu, 2018). Bu bilginin ışığında test edilen ilaçların antioksidan kapasitesi lipid peroksidasyonunu önleyebilme potansiyeli incelenerek de ortaya konulmaya çalışılmıştır. Çünkü birçok hastalık ve ölümdaki rolleri nedeniyle, lipid peroksidatların toksik etkilerini iyileştiren

bileşiklerin belirlenmesi ve geliştirilmesi için yoğun çaba sarf edilmektedir. Son zamanlarda, araştırmacılar tarafından lipid peroksidasyonunu inhibe etmek için folik asit, kırmızı palmye yağı, kurkumin ve diyetle oksitlenmiş balık yağı gibi çeşitli koruyucu bileşimler önerilmiştir (Jain ve ark., 2006; Gao ve ark., 2012; Catanzaro ve ark., 2016; Abdallah ve Badary, 2017). Bu inhibitörler peroksitlerin oluşumunu önleyen moleküller ve sentezlenmiş olan peroksitleri yok eden moleküller olarak iki sınıfa ayrılabilir (Gaschler ve Stockwell, 2017; Aksu, 2018).

Test edilen ilaçların hücre membranının bütünlüğüne zarar veren lipid peroksitlerinin oluşumunu önlemesi ya da oluşmaları yok edip edememe potansiyelinin olup olmadığının araştırılması klinik açıdan önem taşımaktadır. İlaçların çok küçük kısımlarının (0.1 µL) oldukça etkin derecede lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği ortaya konulmuştur. Özellikle 1, 6, 7 ve 10 numaralı ilaçların FRAP değerleri ile de uyumlu olarak %15 ler oranında inhibisyon sağladığı Şekil 5'den görülebilmektedir.

Yukarıda verilen ayrıntılı genel bilgilere bakıldığında ilaçlar değişik özelliklere sahip olacak şekilde seçilmiş olup pek çoğu antitusif etkinliğe sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca bazıları kimyasal içerikli bazıları ise içerik olarak bitkisel kökenli maddelere sahiptir. Öte yandan bu ilaçların etken maddelerinin tek tek antioksidan etkinliğinin araştırıldığı pek çok çalışma literatürde mevcut olsa bile bu şekilde kullanıldığı şekilde antioksidan içerik açısından test edildiğine ilişkin bir literatür bilgisine de erişilememiştir. Bu anlamda çalışmanın özgünlüğünün de hayli yüksek olduğu söylenilebilir.

4. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, test edilen 10 öksürük kesici ilaç etkin maddesinin ekstraktının, *P. aeruginosa*, *E. Feacalis*, *E. coli K. pneumoniae* ve *A. niger*'e karşı potansiyel antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Çalışılan tüm ilaçlarda disk difüzyon deneylerinde kayda değer sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan çalışmanın bulgularına baktığımızda, kullandığımız kimyasal ve bitkisel kökenli şurupların etkin maddeleri Gram pozitif bakterilere ortalama olarak 17.70 mm zon çapı oluşturarak en yüksek aktiviteye sahip olduğu kayıt edildi. İkinci olarak 10.56 mm lik zon çapıyla fungus üzerinde etkili olduğu ve ayrıca Gram negatif bakteriler üzerinde ortalama 9.20 mm zon çapı oluşturarak en düşük etkiyi göstermişlerdir. Çalışmamızda kullandığımız şurupların içermiş oldukları etken maddenin aktivitesine göre 5 numaralı, 2 numaralı ve 3 numaralı şurupları bir birine yaklaşık olarak en düşük aktiviteyi gösterdi. Bu bitki ve kimyasal kökenli şurupların bazıları özellikle 1 numaralı ve 7 numaralı, *L. monocytogenes*, *P. aeruginosa* ve *E. feacalis*'e karşı en yüksek inhibitör aktivite göstermiştir. Çalışmamızda 10 tane ilaç analiz edilmiş fakat gerek duyulması durumunda ilaç sayısının artırılarak daha kapsamlı çalışılması önerilebilir.

Tez çalışmasında 10 ilacın antioksidan test sonuçları da elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre 8 numaralı şurup yüksek düzeyde toplam fenolik içerik göstermiş, 7 numaralı şurup test edilen ilaçlar arasında DPPH radikalini temizleme açısından en düşük potansiyele sahip olduğu tespit edilmiştir.

Ayrıca doğal bileşenli şurupların da iyi derecede radikal süpürücü etki gösterdiği sonucu çıkarılmıştır. Bu sebeple ilaç bileşiminde sentetik antioksidanlar olabileceği gibi doğal bileşenlerin de kullanımının yararlı olabileceği önerisinde bulunabiliriz. Bu çalışmada kullanılan ilaçlar, birden fazla klinik çalışması bulunan ve etkinlikleri kanıtlanmış ilaçlar olup çalışmamızda deney amaçlı kullanılmıştır.

5. KAYNAKLAR

- Abd El-Wahab, A., Ghareeb, D., Sarhan, E., Abu-Seri, E., & Demellawy, M. (2013). In vitro biological assessment of *Berberis vulgaris* and its active constituent, berberine: antioxidants, anti acetylcholinesterase, anti-diabetic and anticancer effects. *BMC Complement Alternative Medicine*, 13, 218–230.
- Abdallah, E. S. H., & Badary, D. M. (2017). Folic acid protects against lead acetate-induced hepatotoxicity by decreasing NF- κ B, IL-1 β production and lipid peroxidation mediated cell injury. *Pathophysiology*, 24, 39–44.
- Abdulkasım, P., Songchitsombon, S., Techagumpuch, M., Balee, N., Swatsitang, P., & Sungpuag, N. (2007). Antioxidant capacity, total phenolics and sugar content of selected Thai health beverages. *International journal of food sciences and nutrition*, 77-85.
- Ahn, M. R., Kumazawa, S., Hamasaka, T., Bang, K.S., Nakayama, T. (2004). Antioxidant activity and constituents of propolis collected in various areas of Korea. *Journal Agricultural Food Chemistry*, 52, 7286–7292.
- Aksu F. (2018). Ordu ilinden toplanan yabancı ve yenilebilir mantar türlerinin antioksidan aktivitelerinin ve kolinesteraz, tirozinaz ve üreaz inhibisyon potansiyellerinin belirlenmesi. *Ordu Üniversitesi-Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*.
- Albayrak, S., Sağdıç, O., Aksoy, A. (2010). Bitkisel ürünlerin ve gıdaların antioksidan kapasitelerinin belirlenmesinde kullanılan yöntemler. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 26(4), 401-409.
- Al-Hariri, M. T. (2011). Propolis and its direct and indirect hypoglycemic effect. *J. Family Commun. Med*, 18, 152.
- Anjum, S. I., Ullah, A., Khan, K. A., Attaullah, M., Khan, H., Ali, H., ve ark. (2018). Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. *Saudi Journal of Biological Sciences*.
- Anonim, (2019a). <https://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/29112018161954-oksurukkitabi.pdf> (Erişim Tarihi: 01.06.2019)
- Anonim, (2019b). (<https://www.medicalpark.com.tr/fazla-ilac-kullanmanin-vucudabes-etkisi/hg-1779>) (Erişim Tarihi: 01.06.2019)
- Anonim, (2019c). (<https://www.fda.gov/drugs/drug-information-consumers/drug-research-and-children>) (Erişim Tarihi: 01.06.2019)
- Anonim, (2019d) (<http://www.hurriyet.com.tr/gundem/ilaclarin-ekstra-yararlari-cikti-319731>) (Erişim Tarihi: 01.06.2019)
- Anonim, (2019e). http://www.hurriyetaile.com/ebeveyn/saglik/acerola-barbados-kirazi-nedir-faydolari-nelerdir_22717.html (Erişim Tarihi: 01.06.2019)
- Anonim, (2019f). (<http://www.bilimilac.com.tr/tr/dosyalar/urunportfoyu/urunler/Sekrol%20%C5%9Eurup%20P%2012005924-00.pdf>) (Erişim Tarihi: 01.06.2019)

- Anonim, (2019g) (<https://docplayer.biz.tr/6358951-Kullanma-talimati-sekrol-pediatrik-surup-agizdan-alinir.html>) (Erişim Tarihi: 01.06.2019)
- Anonim, (2019h) (<https://www.saglikreyonu.com/imuneks-cocuk-bagisiklik-guclendirici-surup-150-ml>;
https://www.mn.com.tr/tr/products/p_detail_ImunekPlus.aspx?productID=67) (Erişim Tarihi: 01.06.2019)
- Anonim, (2019i) (<https://tr.wikipedia.org/wiki/Beta-glukan>) (Erişim Tarihi: 01.06.2019)
- Arora, D., & Kaur, J. (1999). Antimicrobial activity of spices. *International Journal Antimicrobial Agents*, 12, 257–262.
- Aruoma, O. I. (1998). Free radicals, oxidative stress and antioxidants in human health and disease. *Journal of American Oil Chemistry Society*, 75(2), 199–212.
- Azofeifa, G., Quesada, S., Pérez, A. M., Vaillant, F., & Michel, A. (2015). Pasteurization of blackberry juice preserves polyphenol-dependent inhibition for lipid peroxidation and intracellular radicals. *Journal Of Food Composition And Analysis*, 42, 56–62.
- Bao, Y., Gao, Y., Koch, E., Pan, X., Jin, Y., Cui, X. (2015). Evaluation of pharmacodynamic activities of EPs R7630, a special extract from roots of *Pelargonium sidoides*, in animal models of cough, secretolytic activity and acute bronchitis. *Phytomedicine*, 22, 504–509.
- Bayram, E., Karakaya, P., Topcu, Y., Yis, U., Hiz S. (2013). A cute cervical dystonia after the first dose of butamirate citrate. *Pediatric Emergency Care*, 1, 80-81.
- Blois, M. S. (1958). Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*, 181(4617), 1199.
- Blount, P., Sukharev, S. I., Moe, P. C., Schroeder, M. J., Guy, H. R., Kung, C. (1996). Membrane topology and multimeric structure of a mechanosensitive channel protein of *Escherichia coli*. *Embo Journal*, 15, 4798–4805.
- Braca, A., Politi, M., Sanogo, R., Sanou, H., Morelli, I., Pizza, C., De Tommasi, N. (2003). Chemical composition and antioxidant activity of phenolic compounds from wild and cultivated *Sclerocarya birrea* (Anacardiaceae) leaves. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 51, 6689–6695.
- Bredikhin, A. A., Gubaidullin, A. T., Bredikhina, Z. A., Krivolapov, D. B., Pashagin, A. V., & Litvinov, L. A. (2009). *Journal of Molecular Structure*, 920, 377–382.
- Birring, S. S., Murphy, A. C., Scullion, J. E., Brightling, C. E., Browning, M., & Pavord, I. D. (2004). Idiopathic chronic cough and organ-specific autoimmune diseases: a casecontrol study. *Respiratory*, 98, 242–246.
- Birring, S. S., Prudon, B., Carr, A. J., Singh, S. J., Morgan, M. D., & Pavord, I. D. (2003). Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax*, 58, 339–343.
- Birring, S. S. (2011). New concepts in the management of chronic cough. *Pulmonary Pharmacology Therapeutics*, 24, 334–338.

- Brignall, K., Jayaraman, B., & Birring, S. S. (2008). Quality of life and psychosocial aspects of cough. *Lung*, 55–58.
- Briozzo, J., Nunez, L., Chirife, J., Herszage, L. D., Aquino M. (1989). Antimicrobial Activity of Clove Oil Dispersed in a Concentrated Sugar Solution. *Journal of Applied Bacteriology*, 66, 69–75.
- Brozmanova, M., Mazurova, L., Ru, F., Tatar, M., Kollarik, M. (2012). Comparison of TRPA1-versus TRPV1-mediated cough in guinea pigs. *European Journal of Pharmacology*, 689, 211–218.
- Bundak, R., Neyzi, O., Günöz, H., Darendeliler, F. (2002). Buyume- Gelisme Ve Bozuklukları. Neyzi, O., Ertuğrul, T. (Ed), *Pediatric Cilt 1, 3 Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri*, 79-99
- Büyüktuncel, E. (2013). Toplam Fenolik İçerik ve Antioksidan Kapasite Tayininde Kullanılan Başlıca Yöntemler. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 17, 93-103.
- Chang, A. B., Oppenheimer, J. J., Weinberger, M. M., et al. (2017). CHEST Expert Cough Panel. Management of children with chronic wet cough and protracted bacterial bronchitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 151(4), 884-90.
- Chang, A. B., Glomb, W. B. (2006). Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 129(1), 260-283.
- Chang, C. C., Cheng, A. C., Chang, A. B. (2014). Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. *Cochrane Database System Review*, (3), CD006088.
- Chang, A. B., Oppenheimer, J. J., Weinberger, M., et al. (2016). Children with chronic wet or productive cough-- treatment and investigations: a systematic review. *Chest*, 149(1), 120-42.
- Cheel, J., Antwerpen, P. V., Mová, L. T., Onofre, G., Vokurková, D., Zouaoui-Boudjeltia, K., Vanhaeverbeek, M., Nève, J. (2010). Free radical-scavenging, antioxidant and immunostimulating effects of a licorice infusion (*Glycyrrhiza glabra* L.). *Food Chemistry*, 122, 508–517.
- Chohan, Z. H., Khan, K. M., Supuran, C. T. (2004). *Applied Organometallic Chemistry*, 18, 305–310.
- Canning, B. J., & Mori, N. (2011). Encoding of the cough reflex in anesthetized guinea pigs. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 300, 369–377.
- Canning, B. J., & Chou, Y. L. (2009). Cough sensors. I. Physiological and pharmacological properties of the afferent nerves regulating cough. *Handbook Experimental Pharmacology*, 187, 23–47.
- Canning, B. J., Mazzone, S. B., Meeker, S. N., Mori, N., Reynolds, S. M., Udem, B. J. (2004). Identification of the tracheal and laryngeal afferent neurones mediating cough in anaesthetized guinea-pigs. *Journal of Physiology*, 557, 543–558.

- Cass, L. J., Frederik, W. S., & Andosca, J. B. (1954). Quantitative comparison of dextromethorphan hydrobromide and codeine. *American Journal of Medicine Science*, 227, 291–296.
- Catanzaro, R., Zerbinati, N., Solimene, U., Marcellino, M., Mohania, D., Italia, A., Ayala, A., & Marotta, F. (2016). Beneficial effect of refined red palm oil on lipid peroxidation and mono cytet issue factor in hcv-related liver disease: A Randomizer Controller Study. *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*, 15, 165–172.
- Chamberlain, S. A., Garrod, R., Douiri, A., Masefield, S., Powell, P., Bücher, C., & Birring, S. S. (2015). The impact of chronic cough: a cross-sectional European survey. *Lung*, 193(3), 401-408.
- Cinatl, J., Morgenstern, B., Bauer, G., Chandra, P., Rabenau, H., Doerr, H. (2003). Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet*, 361, 2045–2046.
- Cosentino, S., Tubeerso, C. I. G., Pisano, B., Satta, M., Mascia, V., Arzedi, E., Palmas F. (1999). In-Vitro Antimicrobial Activity and Chemical Composition of Sardinian Thymus Essential Oils. *Letters in Applied Microbiology*, 29, 130–135.
- Courcelle J, Hanawalt PC. RecA-dependent recovery of arrested DNA replication forks. *Annualy Reviev Genetic*, 2003;37:611–46.
- Czégény, G., Mátai, A., & Hideg, É. (2016). UV-B effects on leaves—Oxidative stress and acclimation in controlled environments. *Plant Science*, 248, 57-63.
- Çalışkan, Z., Yaramıs, N., Karatas, N., Koc, N., Gök, Y., ve ark. (2005). Bebeklik ve cocuklukta karsılasılan sorunlara ğliskin geleneksel inanc ve uygulamalar, 13.Ulusal Neonatoloji Kongresi (Uneko 13) ve Yenidoğan Hemsireliği Kongresi Bildiri Kitabı, Kayseri, ss 489.
- Çetinkaya, Ş., & Tengir, T. (2006). Pediatri Hemşireliğinde İlaç Yönetimi. Atatürk Üniv. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi Cilt: 9 Sayı: 1.
- Deans, S. G., & Ritchie, G. A. (1987). Antimicrobial properties of plant essential oils. *International Journal of Food Microbiology*, 5, 165–18.
- Dehpour, A., Zolfaghari, M., Samadian, T., Kobarfard, F., Faizi, M., Assari, M., (1995). Antiulcer activities of liquorice and its derivatives in experimental gastric lesion induced by ibuprofen in rats. *International Journal of Pharmacology*, 119, 133–138.
- de Jongste, J. C., and Shields, M. D. (2003). Cough. 2: Chronic cough in children. *Thorax*, 58, 998–1003.
- Dharmaraj, N., Viswanathamurthi, P., Natarajan, K. (2001). *Transition Metal Chemistry*, 26, 105–109.
- Dicpinigaitis, P. V. (2015). Clinical perspective—cough: an unmet need. *Current opinion in pharmacology*, 22, 24-28.
- Dinis, T. C. P., Madeira, V. M. C., & Almeida, L. M. (1994). Action of phenolic derivatives (acetoaminophen, salicylate and 5-aminosalicylate) as inhibitors of

- membrane lipid peroxidation and as peroxy radical scavengers. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 315,161–169.
- Drlica, K., Malik, M., Kerns, R. J., Zhao, X. (2008). Quinolone-mediated bacterial death. *Antimicrobial Agents Chemother*, 52, 385–92.
- El Astal, Z.Y., Ashour, A., & Kerrit, A. (2005). Antimicrobial Activity Of Some Medicinal Plant Extracts In Palestine. *Pakistan Journal of Medicine Science*, 21(2), 2 187-93.
- El-Guendouz, S., Al-Waili, N., Azza, S., Elamine, Y., Zizi, S., Al-Waili, T., Al-Waili, A., Lyoussi, B. (2017). Antioxidant and diuretic activity of co-administration of *Capparis spinosa* honey and propolis in comparison to furosemide. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10(10), 974-980.
- Ertürk, Ö. (2006). Antibacterial and antifungal activity of ethanolic extracts from eleven spice plants. *Biologia Bratislava*, 61(3), 275-278.
- Espeli, O., & Marians, K. J. (2004). Untangling intracellular DNA topology. *Molecular Microbiology*, 52, 25–31.
- Esmaeili, H., Karami, A., Hadian, J., Saharkhiz, M. J., Ebrahimi, S. N. (2019). Variation in the phytochemical contents and antioxidant activity of *Glycyrrhiza glabra* populations collected in Iran. *Industrial Crops and Products*, 137, 248–259.
- Everett, C. F., Kastelik, J. A., Thompson, R. H., Morice, A. H. (2007). Chronic persistent cough in the community: a questionnaire survey. *Cough*, 3, 5.
- Fahmi, N., Biyala, M. K., Singh, R. V. (2004). *Transition Metal Chemistry*, 29, 681.460.
- Faruqi, S., Wright, C., Thompson, R., et al. (2014). A randomized placebo controlled trial to evaluate the effects of butamirate and dextromethorphan on capsaicin induced cough in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 78, 1272–80. doi:10.1111/bcp.12458.
- Floss, H. G., & Yu, T. W. (2005). Rifamycin-mode of action, resistance, and biosynthesis. *Chemistry Review*, 105, 621–3.
- Freese, E., Sheu, C. W., Galliers, E. (1973). Function of lipophilic acids as antimicrobial food additives. *Nature*, 241, 321–325.
- French, C. L., Irwin, R. S., Curley, F. J., Krikorian, C. J. (1998). Impact of chronic cough on quality of life. *International Archive of Medicine*, 158, 1657–1661.
- Fu, B., Liu, J., Li, H., Li, L., Lee, F.S., Wang, X. (2005). The application of macroporous resins in the separation of licoriceflavonoids and glycyrrhizic acid. *Journal of Chromatography*, 1089, 18–24.
- Fuentes-Leonarte, V., Tenias, J. M., Ballester, F. (2009). Levels of pollutants in indoor air and respiratory health in preschool children: a systematic review. *Pediatric Pulmonology*, 44, 231-3
- Fujisawa, Y., Sakamoto, M., Matsushita, M., Fujita, T., Nishioka, K. (2000). Glycyrrhizin inhibits the lytic pathway of complement—possible mechanism

- of its anti-inflammatory effect on liver cells in viral hepatitis. *Microbiology and Immunology*, 44, 799–804.
- Fukai, T., Satoh, K., Nomura, T., Sakagami, H. (2003). Preliminary evaluation of antinephritis and radical scavenging activities of glabridin from *Glycyrrhiza glabra*. *Fitoterapia*, 74, 624–629.
- Gao, J., Koshio, S., Ishikawa, M., Yokoyama, S., Mamaug, R. E. P., & Han, Y. (2012). Effects of dietary oxidized fish oil with vitamin E supplementation on growth performance and reduction of lipid peroxidation in tissues and blood of red sea bream *Pagrus major*. *Aquaculture*, 356–357, 73–79.
- Gaschler, M. M., & Stockwell, B. R. (2017). Lipid Peroxidation In Cell Death. *Biochemical and biophysical research communications*, 482, 419–425.
- Georgieva, S. S., Christova-Bagdassarian, V. L., and Atanassova, M. S. (2014). Comparative evaluation of the polyphenol composition and antioxidant capacity of propolis and *Echinacea purpurea*. *Journal of Experimental and Integrative Medicine*, 4(1), 51–56.
- Gillissen, A., & Nowak, D. (1998). Characterization of n-Acetylcysteine And Ambroxol in Anti-Oxidant Therapy. *Respiratory Medicine*, 92, 609–623.
- Giordano, F., Bettini, R., Donini, C., Gazzaniga, A., Caira, M. R., Zhang, G. G., Grant, D. J. (1999). Physical properties of parabens and their mixtures: solubility in water, thermal behavior, and crystal structures. *Journal of Pharmacology Science*, 88, 1210–1216.
- Groneberg, D. A., Niimi, A., Dinh, Q. T., Cosio, B., Hew, M., Fischer, A., Chung, K. F. (2004). Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, 170, 1276–1280.
- Haraguchi, H., Yoshida, N., Ishikawa, H., Tamura, Y., Mizutani, K., Kinoshita, T. (2000). Protection of mitochondrial functions against oxidative stresses by isoflavans from *Glycyrrhiza glabra*. *Journal of Pharmacology*, 52, 219–223.
- Hartmann, G., Honikel, K. O., Knusel, F., Nuesch, J. (1967). The specific inhibition of the DNA-directed RNA synthesis by rifamycin. *Biochimica Biophysica Acta*, 145, 843–4.
- Harvey, R. A. ve ark., (2001). Farmakoloji. Editör: Chample PC. Çeviri Editörü: Zergeroğlu S, Zergeroğlu AM. Güneş Kitabevi. ss: 1-6.
- Haslwanter, J. A., & Rencher, W. F. (2001). Oxymetazoline HCL and/or chlorpheniramine maleate nasal spray compositions. *US Patent*, 6,316,483.
- Hassib, S. T., El-Zaher, A. A., Fouad, M. A. (2011). Validated stability-indicating derivative and derivative ratio methods for the determination of some drugs used to alleviate respiratory tract disorders and their degradation products. *Drug Test Analays*, 3(5), 306-318.
- Hay, A. D., Wilson, A., Fahey, T., Peters, T.J. (2003). The duration of acute cough in preschool children presenting to primary care: a prospective cohort study. *Family Practice*, 20, 696-705.

- Hoshyar, R., Mahboob, Z., Zarban, A. (2016). The antioxidant and chemical properties of *Berberis vulgaris* and its cytotoxic effect on human breast carcinoma cells. *Cytotechnology*, 68, 1207-1213.
- House, A., Celly, C., Skeans, S., Lamca, J., Egan, R. W., Hey, J. A., Chapman, R. W. (2004). Cough reflex in allergic dogs. *European Journal of Pharmacology*, 492, 251–258.
- Jain, S. K., Rains, J., & Jones, K. (2006). Effect of curcumin on protein glycosylation, lipid peroxidation, and oxygen radical generation in human red blood cell exposed to high glucose levels. *Free Radical Biology and Medicine*, 41, 92–96.
- Janson, C., Chinn, S., Jarvis, D., Burney, P. (2001). Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey. *European Respiratory Journal*, 18, 647–654.
- Jawad, M. S., Eccles, R., Eccles, R., Lee, P. C. L. (2000). Antitussive efficacy of dextromethorphan in cough associated with acute upper respiratory tract infection. *Journal of Pharmacology*, 52, 1137–1142.
- Jones, T. R., Rodger, I. W. (1999). Role of leukotrienes and leukotriene receptor antagonists in asthma. *Pulmonary. Pharmacology. Therapeutic*, 12, 107–110.
- Jukić, H., Habeš, S., Aldžić, A., Durgo, K., & Kosalec, I. (2015). Antioxidant and prooxidant activities of phenolic compounds of the extracts of *Echinacea purpurea* (L.). *Bulletin of the Chemists and Technologists of Bosnia and Herzegovina*, 44, 43–52.
- Kamei, J., & Takahashi, Y. (2006). Involvement of ionotropic purinergic receptors in the histamine-induced enhancement of the cough reflex sensitivity in guinea pigs. *European Journal of Pharmacology*, 547, 160–164.
- Kampranis, S. C., & Maxwell, A. (1998). The DNA gyrase-quinolone complex. ATP hydrolysis and the mechanism of DNA cleavage. *Journal of Biological Chemistry*, 273, 22615–26.
- Kasnak, C., Palamutoğlu, R. (2015). Doğal antioksidanların sınıflandırılması ve insan sağlığına etkileri. *Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 3(5), 226-234.
- Kayser O., & Kolodziej, H. (1997). Antibacterial activity of extracts and constituents of *pelargonium sidoides* and *pelargonium reniforme*. *Planta Medicine*, 63(6), 508-510.
- Kaviya, S., Santhanalakshmi, J., & Viswanathan B. (2011). Green synthesis of silver nanoparticles using *polyalthia longifolia* leaf extract along with d-sorbitol: study of antibacterial activity. *Journal of Nanotechnology*, 2011, 5. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/152970>.
- Keesey, J. (1987) Biochemica information. *Boehringer Mannheim Biochemicals*, Indianapolis.
- Kılınç Z. (2015). Doksorubisin ile oluşturulan deneysel böbrek hasarında oksolamin'in etkilerinin incelenmesi. Elazığ 2015 Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi. Uzmanlık Tezi Dr.

- Koncic, M., Kremer, D., Karlovic, K., Kosalec, I. (2010). Evaluation of antioxidant activities and phenolic content of *Berberis vulgaris* L. and *Berberis croatica* Horvat. *Food Chemical Toxicology*, 48, 2176–2180.
- Kumar, V., Moyo, M., Gruz, J., Subrtová, M., Staden, J. V. (2015). Phenolic acid profiles and antioxidant potential of *Pelargonium sidoides* callus cultures. *Industrial Crops and Products*, 77, 402–408.
- Lakshmi, C., Reddy, N., Swamy, B. Y., Prasad, C. V., Subha, M. S. C., Rao, K. C. (2010). Controlled Release of Chlorpheniramine Maleate Through IPN Beads of Sodium Alginate-g-Methyl Methacrylate. *Journal of Applied Polymer Science*, Vol. 118, 2342–2349.
- Levopront, 30 mg/5 ml SYRUP Prospectus, Prospectus Approval Date: 16.04.2007, Istanbul, Abdi. Ibrahim Ilac San. ve Tic. A.S. with Dompe International S.A., Switzerland License
- Liu, J., & Balasubramanian, M. K. (2001). 1,3-beta-Glucan Synthase: A Useful Target for Antifungal Drugs, *Current Drug Targets - Infectious Disorders*, 1(2), 159-169.
- Lutsenko, Y., Bylka, W., Matlawska, I., & Darmohray, R. (2010). *Hedera helix* as a medicinal plant. *Herba polonica*, 56(1), 83-96.
- Ma, Y., & Marquis, R. E. (1996). Irreversible paraben inhibition of glycolysis by *Streptococcus mutans* GS-5. *Letters of Applied Microbiology*, 23, 329–333.
- Machado, B., Pulcino, T. N., Silva, A. L., Tadeu, D., Melo, R. G. S., Mendonça, I. G. (2017). Propolis as an alternative in prevention and control of dental cavity. *Immunity*, 19, 24.
- Mahmouda, W. H., Mahmouda, N. F., Mohameda, G. G., El-Sonbatib, A. Z., El-Bindary A. A. (2015). Ternary metal complexes of guaifenesin drug: Synthesis, spectroscopic characterization and in vitro anticancer activity of the metal complexes, *Spectrochimica Acta Part A. Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 150, 451–460.
- Mandell, G. L., & Petri, W. A. Jr. (1996). Sulfonamides, trimethoprim-sulfamethoxazole, quinolones and agents for urinary tract infections. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB et al., eds. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1057-72.
- Marchant, J., Masters, I. A., Champion, A., Petsky, H., Chang, A. B. (2012). Randomised controlled trial of amoxicillin clavulanate in children with chronic wet cough. *Thorax*, 67, 689-93.
- Martinotti, S., Ranzato, E. (2015). Propolis: a new frontier for wound healing? *Burns Trauma*, 3, 9.
- Matthews, S. J., & Lancaster, J. W. (2009). Doripenem monohydrate, a broad-spectrum carbapenem antibiotic. *Clinical therapeutics*, 31(1), 42-63.
- Mazzone, S. B., Reynolds, S. M., Mori, N., Kollarik, M., Farmer, D. G., Myers, A. C., Canning, B. J. (2009). Selective expression of a sodium pump isozyme by

- cough receptors and evidence for its essential role in regulating cough. *J Neuroscience*, 29:13662–13671.
- McGarvey, L. P. A. (2005). Idiopathic chronic cough: a real disease or a failure of diagnosis?. *Cough*, 1(1), 9.
- Merás, I. D., Espinosa-Mansilla, A., Airado Rodriguez, D. J. (2007). Complexation study of cinalukast and montelukast with cyclo-dextrines. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 43, 1025–1032.
- Mezadri, T., Villan˜ o, D., Ferna´ ndez-Pacho´ n, M. S., Garcı´ a-Parrilla, M. C., Troncoso, A. M. (2008). Antioxidant compounds and antioxidant activity in acerola (*Malpighia emarginata* DC.) fruits and derivatives. *Journal of Food Composition and Analysis*, 21, 282 – 290.
- Millqvist, E., Bende, M., & Löwhagen, O. (1998). Sensory hyperreactivity—a possible mechanism underlying cough and asthma-like symptoms. *Allergy*, 53, 1208–1212.
- Morice, A. H. (2010). The cough hypersensitivity syndrome: a novel paradigm for understanding cough. *Lung*, 188 (1), S87–S90.
- Nascimento, E. M., Rodrigues, F. F., Costa, W. D., Teixeira, R. N., Boligon, A. A., Sousa, E. O., ... & da Costa, J. G. M. (2018). HPLC and in vitro evaluation of antioxidant properties of fruit from *Malpighia glabra* (Malpighiaceae) at different stages of maturation. *Food and chemical toxicology*, 119, 457-463.
- Nassenstein, C., Kwong, K., Taylor-Clark, T., Kollarik, M., Macglashan, D. M., Braun, A., Udem, B. J. (2008). Expression and function of the ion channel TRPA1 in vagal afferent nerves innervating mouse lungs. *Journal of Physiology*, 586, 1595–1604.
- Naryshkina, T., Mustaev, A., Darst, S. A, & Severinov, K. (2001). The beta subunit of *Escherichia coli* RNA polymerase is not required for interaction with initiating nucleotide but is necessary for interaction with rifampicin. *Journal of Biological Chemistry*, 276, 13308–13.
- Nawar, E. W., Niska, R. W., & Xu, J. (2007). Advance data from vital and health statistics No. 386. *National Center for Health Statistics*.
- Nes, I. F., & Eklund, T. (1983). The effect of parabens on DNA, RNA and protein synthesis in *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis*. *Journal of Applied Bacteriology*, 54, 237–242.
- Neu, H. C. (1992). The crisis in antibiotic resistance. *Science*, 257, 1064-73.
- Niki, E. (2011). Antioxidant capacity: which capacity and how to assess it? *Journal Of Berry Research*, 1, 169–176.
- Ohkura, N., Fujimura, M., Nakade, Y., Okazaki, A., Katayama, N. (2012). Heightened cough response to bronchoconstriction in cough variant asthma. *Respirology*, 17, 964–968.
- Oral, S. (1997). Çocuk Sağlığına Giriş. Bertan M, Guler C. (Ed), Halk Sağlığı Temel Bilgiler. Gunes Kitabevi, Ankara. sy.159-162

- Parvez, L., Vaidya, M., Sakhardande, A., Subburaj, S., Rajagopalan, T. G. (1996). Evaluation of antitussive agents in man. *Pulmonary Pharmacology*, 9, 299–308.
- Paul, K. A., Rahman, M., Seraj S., Paul A., Arif H. (2011). Development and validation of a new stable HPLC method for the assay of butamirate citrate in pharmaceutical formulations. *Advance in Nature and Applied Science.*, 5(2), 75-84.
- Pelizon, K. M., Kaneno, R., Soares, A. M. V. C., Meira, D. A., Sartori, A. (2005). Immunomodulatory activities associated with β -glucan derived from *Saccharomyces Cerevisiae*. *Physiology Research*, 54, 557-564.
- Pellati, F., Benvenuti, S., Magro, L., Melegari, M., & Soragni, F. (2004). Analysis of phenolic compounds and radical scavenging activity of *Echinacea* spp. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 35(2), 289–301.
- Pryor, W. A., Cornicelli, J. A., Devall, L. J., Tait, B., Trivedi, B. K., Witiak, D. T., & Wu, M. (1993). A rapid screening test to determine the antioxidant potencies of natural and synthetic antioxidants. *Journal of Organic Chemistry*, 58, 3521–3532.
- Prudon, B., Birring, S. S., Vara, D. D., Hall, A. P, Thompson, J. P., Pavord, I. D. (2005). Cough and glottic-stop reflex sensitivity in health and disease. *Chest*, 127, 550–557.
- Pütter, J., & Becker, R. (1983). In *Methods of Enzymatic Analysis*, Editor: Bergmeyer, H., Verlag, C., Deerfield Beach, FL.3, 286-293.
- Ralph, N. (1954). Evaluation of a new cough suppressant. *American Journal of Medicine Science*, 227, 297–303.
- Rathod, K M. (2010). Synthesis and antimicrobial activity of azo compounds containing paracetamol moiety, *Oriental Journal of Chemistry*, Vol. 26(3), 1163-1166.
- Rocha, L. D., Monteiro, M. C., Teodoro, A. J., (2012). Anticancer properties of hydroxycinnamic acids—a review. *Cancer and Clinical Oncology*, 1, 109–121.
- Russo, A., Longo, R., Vanella, A. (2002). Antioxidant activity of propolis: role of caffeic acid phenethyl ester and galangin. *Fitoterapia*, 73(1), 21–29.
- Samadi N., Tarighi P., Fazeli M.R., Mehrgan H. (2009). Evaluation of antimicrobial effectiveness of ophthalmic drops according to the pharmacopeial tests criteria. *DARU Journal of pharmaceutical Sciences* Vol. 17, No. 1.
- Sanders, C. C. (1998). Ciprofloxacin: in vitro activity, mechanism of action and resistance. *Reviews of Infectious Diseases*, 10, 516-27.
- Sharifi-Rad, M., Mnayer, D., Bezerra, M. F., Braga, M., Nályda, J., Carneiro, P., Bezerra, C. F., Coutinho, H. D. M., Salehi, B., Martorell, M., Contreras, M. D. M., Soltani-Nejad, A., Adriana, Y., Uribe, H., Yousaf, Z., Iriti, M., Sharifi-Rad, J. (2018). Echinacea plants as antioxidant and antibacterial agents: From traditional medicine to biotechnological applications. *Phytotherapy Research*, 1, 11.

- Simmler, C., Pauli, G. F., Chen, S. N. (2013). Phytochemistry and biological properties of glabridin. *Fitoterapia*, 90, 160–184.
- Singleton, V.L., & Rossi, J. A. (1965). Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic phosphotungstic acid reagents. *American Journal Enology and Viticulture*, 16, 144-158.
- Siva, L. B., Uma M T., Anusha, B., Ramya, B., Sri Sai R. T., Sudheerbabu, I. (2016). New spectrophotometric methods for the determination of paracetamol in pure form and pharmaceutical formulations. *International Journal of Applied Pharmaceutical Sciences*, 3(2), 101-105.
- Soni, M. G., Burdock, G. A., Taylor, S. L., Greenberg, N. A. (2001). Safety assessment of propyl paraben: a review of the published literature. *Food Chemical Toxicology*, 39, 513–532.
- Stoilova, A., Krastanov, A., Stoyanova, P., Denev, S., Gargova. (2007). Antioxidant activity of a ginger extract (*Zingiber officinale*). *Food Chemistry*, 102, 764–770.
- Sökmen, A., Sokmen, M., Daferera, D., Polissiou, M., Candan, F., Unlu, M., Akpulat, H. A. (2004). The in vitro antioxidant and antimicrobial activities of the essential oil and methanol extracts of *Achillea biebersteini* Afan. (Asteraceae). *Phytotherapy Research*, 18:451–456. doi: 10.1002/ptr.1438.
- Sweetman, S. C., & Martindale. (2009). The Complete Drug Reference. The Pharmaceutical Press, London, vol. 1, 36th Ed; pp 1557, 1649.
- Şarışen Ö, Çalışkan D 2005. Fitoterapi: Bitkilerle Tedaviye Dikkat (!). cilt 14, sayı 8; 182
- Taşkın, L. (2007). Doğum Ve Kadın Hastalıkları Hemsireliği, 8. Baskı, Sistem Ofset Matbaacılık, S: 284–285, Ankara.
- Tatar, M., Webber, S. E., & Widdicombe, J. G. (1988). Lung C-fibre receptor activation and defensive reflexes in anaesthetized cats. *J Physiol*, 402, 411–420.
- Thumar, R. V., Savaliya, P. M., Boda1, J. M., Bangoriya, U. V. (2012). spectrophotometric determination of paracetamol using folin ciocalteu reagent inventi rapid - pharm analysis & quality assurance, 305, 12.
- Tamir, S., Eizenberg, M., Somjen, D., Stern, N., Shelach, R., Kaye, A., Vaya, J. (2000). *Cancer Research*, 60, 5704–5709.
- Tomasz, A. (1979). The mechanism of the irreversible antimicrobial effects of penicillins: how the beta-lactam antibiotics kill and lyse bacteria. *Annual Reviewsof Microbiology*, 33, 113–37.
- Tulgar, S., Alasehir, E. A., & Selvi, O. (2018). The antimicrobial activity of ephedrine and admixture of ephedrine and propofol: an in vitro study. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*, 68(1), 69-74.
- Undem, B. J., & Carr, M. J. (2010). Targeting primary afferent nerves for novel antitussiv herapy. *Chest*, 137, 177–184.

- Ustunes, L., Arici, M., Arun, M., Ali, M., Topac, M. (2008). RxMediaPharma® 2008, interaktif ilac bilgi kaynagi (Electronic Interactive Drug Information Resource). GEMAS Genel Muhendislik Mekanik Sanayi ve Tic. A.S., Izmir.
- Walsh C. Antibiotics: actions, origins, resistance. ASM Press; Washington, D.C: 2003.
- Viuda-Martos, M., Ruiz-Navajas, Y., Fernández-López, J., Pérez-Álvarez, J. (2008). Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *Journal of Food Science*, 73.
- Wen, C. J., Wu, L. X., Fu, L. J., Yu, J., Zhang, Y. W., Zhang, X., Zhou, H. H. (2013). Genomic screening for targets regulated by berberine in breast cancer cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14, 6089–6094.
- Wade, J., Belyaeva, T., Hyde, E., and Busby, S. (2001). A simple mechanism for co-dependence on two activators at an Escherichia coli promoter: the role of MeIR and the cyclic AMP receptor protein. *The EMBO Journal*, 20, 7160–7167.
- Watanabe, T., Nakajima, Y., & Konishi, T. (2008). In Vitro and in vivo antioxidant activity of hot water extract of basidiomycetes-x, newly identified edible fungus. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 31, 111–117.
- Whitburn, S., Costelloe, C., Montgomery, A. A., Redmond, N. M., Fletcher, M., Peters, T. J., & Hay, A. D. (2011). The frequency distribution of presenting symptoms in children aged six months to six years to primary care. *Primary health care research & development*, 12(2), 123-134.
- Yousaf, N., Lee, K. K., Jayaraman, B., Pavord, I. D., Birring, S. S. (2011). The assessment of quality of life in acute cough with the Leicester Cough Questionnaire (LCQacute). *Cough*, 7, 4.
- Zou, Y., Chang, S. K., Gu, Y., & Qian, S. Y. (2011). Antioxidant activity and phenolic compositions of lentil (*Lens culinaris* var. Morton) extract and its fractions. *Journal of agricultural and food chemistry*, 59(6), 2268-2276.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Aylin İMAMOĞLU
Doğum Yeri	TRABZON
Doğum Tarihi	28.07.1977
Uyruğu	<input checked="" type="checkbox"/> T.C. <input type="checkbox"/> Diğer:
Telefon	0530 290 07 26
E-Posta Adresi	biaylin@hotmail.com



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Ankara Üniversitesi
Fakülte	Fen Fakültesi
Bölümü	Biyoloji
Mezuniyet Yılı	01.02.2000
Yüksek Lisans	
Üniversite	Ordu Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı