



**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA 5-FLUOROURASİL UYGULANMASINA BAĞLI
GASTROİNTESTİNAL MUKOZİTİNİN ÖNLENMESİ VE/VEYA
TEDAVİ EDİLMESİNDE BERBERİNİN POTANSİYEL ROLÜ**

MELİKE KIRCADERE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Semra YİĞİTASLAN**

**Eskişehir
2021**



**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA 5-FLUOROURASİL UYGULANMASINA BAĞLI
GASTROİNTESTİNAL MUKOZİTİNİN ÖNLENMESİ VE/VEYA
TEDAVİ EDİLMESİNDE BERBERİNİN POTANSİYEL ROLÜ**

MELİKE KIRCADERE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Semra YİĞİTASLAN**

Eskişehir

2021

KABUL VE ONAY SAYFASI

Melike KIRCADERE'nin Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı “Sıçanlarda 5-Fluorourasil Uygulanmasına Bağlı Gastrointestinal Mukozitinin Önlenmesi Ve/Veya Tedavi Edilmesinde Berberinin Potansiyel Rolü” başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek “**KABUL**” edilmiştir.

Tarih:

... / ... / 2021

Üye:

Üye:

Üye:

Üye:

Üye:

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ... / ... / ... tarih ve ... / ... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Selma METİNTAŞ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Öncelikle tüm çalışmaların yürütülmesinde işin içinden nasıl çıkacağımı bilemediğim her anda ne olursa olsun desteğini esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Semra YİĞİTASLAN'a, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ailesiyle tanışmama vesile olan, lisans döneminde de elini hep omzumda hissettiğim Prof. Dr. Rana ARSLAN hocama, tez çalışmamın tüm evrelerinde yanımda olan kendilerinden çok şey öğrendiğim Dr. Ecz. Ezgi EROĞLU ve Dr. Nuşin HARMANCI'ya, kendi çalışmasını da gözlemleme izin veren, sonuçların raporlanmasında desteğini aldığım Arş. Gör. Çiğdem ÇENGELLİ'ye, deney hayvanlarının bakımı, deneyin yürütülmesinde emeği büyük olan Özgül ÖZCAN'a, eğitim hayatıma katkı sağlamış Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji A.B.D.'deki tüm hocalarına, konu seçimi ve literatür taramasında bana çok şey öğreten canım arkadaşım Ecz. İrem NAMLI'ya, tez öncesi ders dönemimde eğitimime devamlılığında anlayışı ve desteği için Ecz. Nuran YENİLMEZ'e, deneyler esnasında eczaneme bakan Ecz. Kübra HAZER ve Nursel SABIRSIZ'a ve her zaman arkamda olan canım aileme sonsuz teşekkürlerimle...

Ecz. Melike KIRCADERE

20.01.2021

ÖZET

SIÇANLARDA 5-FLUOROURASIL UYGULANMASINA BAĞLI GASTROİNTESTİNAL MUKOZİTİNİN ÖNLENMESİ VE/VEYA TEDAVİ EDİLMESİNDE BERBERİNİN POTANSİYEL ROLÜ

Amaç: Çalışmanın amacı, 5-florourasil uygulaması ile oluşan gastrointestinal mukoza hasarının önlenmesi ve/veya tedavi edilmesinde berberinin kullanım potansiyelinin araştırılmasıdır.

Yöntem: Deney kapsamında hayvanlar modele uygun olarak 5 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubundaki hayvanlara sadece oral yoldan fosfat tamponu uygulanırken; 5FU, BER75, BER150 ve BER300 gruplarında yer alan hayvanlara 7 gün boyunca sırasıyla gün aşırı intraperitoneal enjeksiyonla 5-florourasil uygulanmış, diğer günlerde ise yanak içine travma uygulanmıştır. BER75, BER150 ve BER300 gruplarında yer alan hayvanlara sırasıyla 75, 150 ve 300 mg/kg dozlarda berberin oral yoldan uygulanmıştır. Deneyin başında ve sonunda hayvanların vücut ağırlıkları değerlendirilmek üzere ölçülmüştür. Hayvanların kalplerinden kan alınmış ve ELISA kitleri kullanılarak total antioksidan aktivite (TAS), total oksidan aktivite (TOS), TNF- α , IL-6 ve NF- κ B düzeyleri ölçülmüştür.

Bulgular: TAS ve TOS düzeylerinden hareketle grupların oksidatif stres indeks değerleri hesaplanmış ve gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Berberin uygulanan gruplarda ölçülen TNF- α , IL-6 ve NF- κ B düzeyleri sadece 5-FU uygulanan gruba kıyasla anlamlı derecede azalmıştır. Ötenazi sonrasında jejunum ve ileum dokularından numune alınarak histopatolojik değerlendirme yapılmıştır. Değerlendirmede 5-florourasilin yarattığı doku hasarının izleri gözlemlenmiştir.

Tartışma ve sonuç: Vücut ağırlıklarındaki değişim oranları, sitokin düzeylerindeki değişimler ve histolojik değerlendirmeye ait bulgular bir arada değerlendirildiğinde elde edilen sonuçların literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir. Tez çalışmasının sonucunda berberinin doza bağımlı olarak 5-florourasilin neden olduğu gastrointestinal sistemdeki hasarın önlenmesinde ve/veya tedavisinde etkili olabileceğini söylemek mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Berberin; 5-Florourasil; *In vivo*; Gastrointestinal mukozit

SUMMARY

THE POTENTIAL EFFECT OF BERBERINE ON THE PREVENTION AND / OR TREATMENT ON 5-FLUOROURACIL INDUCED GASTROINTESTINAL MUCOSITIS IN RATS

Purpose: In our study, the main purpose is to investigate berberine's potential use in prevention and/or treatment of mucosal damage in gastrointestinal system induced by 5-fluorouracil treatment.

Method: Animals were separated to 5 groups, and the groups were determined according to the experiment model. For 7 days, while animals in control group were applied only phosphate buffer orally; animals in 5FU, BER75, BER150 and BER300 groups were applied 5-fluorouracil intraperitoneally or traumatized in the inner lip tissue every other day. Animals in BER75, BER150 and BER300 groups were applied 75, 150 and 300 mg/kg berberine, every day for 7 days. At the beginning and the end of the trial, animals' weights were measured in order to be evaluated later. Blood was drawn from hearts of the animals at the end of the experiments and (total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), TNF- α , IL-6 and NF- κ B levels were measured using ELISA kits.

Results: Experimental groups' oxidative stress indexes were calculated using TAS and TOS levels, and no significant difference was found. TNF- α , IL-6 and NF- κ B proinflammatory cytokines levels of animals in groups that have berberine in their dose regimens were decreased significantly compared to the group treated with 5-fluorouracil only. After euthanasia, samples were collected from jejunum and ileum tissues and evaluated histopathologically. Tissue damage caused by 5-fluorouracil was observed during histopathological evaluation.

Discussion and conclusion: When the changes of body weight and cytokine levels were evaluated with findings of histopathological examination, obtained results are consistent with the literature. At the end of this thesis, it is possible to say that berberine may be effective in the treatment and/or prophylaxis of the damage in the gastrointestinal system caused by 5-fluorouracil in a dose-dependent manner.

Key words: Berberine; 5-Fluorouracil; *In vivo*; Gastrointestinal mucositis

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
İÇ KAPAK.....	i
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİL DİZİNİ.....	viii
TABLO DİZİNİ.....	ix
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. 5-Florourasil.....	2
2.1.1. Farmakokinetik.....	3
2.1.1.1. Emilim.....	3
2.1.1.2. Dağılım.....	3
2.1.1.3. Metabolizma.....	4
2.1.1.4. Eliminasyon.....	4
2.1.2. Farmakodinami.....	4
2.1.3. Endikasyonları.....	7
2.1.4. Kontrendikasyonlar.....	9
2.1.5. Yan etkiler.....	9
2.1.5.1. Hematolojik yan etkiler.....	10
2.1.5.2. Dermatolojik yan etkiler.....	10
2.1.5.3. Nörolojik yan etkiler.....	10
2.1.5.4. Kardiyotoksisite riski.....	11
2.1.5.5. Gastrointestinal yan etkiler.....	11
2.1.5.5.1. Gastrointestinal mukozit.....	12
2.2. Berberin.....	13
2.2.1. Farmakokinetik.....	15
2.2.1.1. Emilim.....	16

2.2.1.2. Dağılım.....	18
2.2.1.3. Metabolizma.....	18
2.2.1.4. Eliminasyon.....	19
2.2.2. Farmakodinami.....	20
2.2.2.1. Antioksidan etki.....	22
2.2.2.2. Antiinflatuar etki.....	23
2.2.3. Yan etkiler.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	26
3.1. Gereçler.....	26
3.1.1. Kullanılan hayvanlar.....	26
3.1.2. Kullanılan cihazlar.....	26
3.1.3. Kullanılan kimyasal madde ve kitler.....	26
3.2. Yöntem.....	27
3.2.1. Deney protokolü.....	27
3.2.2. Örneklerin alınması.....	28
3.2.3. Biyokimyasal analizler.....	29
3.2.3.1. Oksidatif stres değerlendirmesi.....	29
3.2.3.2. Sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi.....	30
3.2.4. Histolojik değerlendirme.....	30
3.2.5. İstatistiksel analiz.....	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Morfometrik Bulgular.....	31
4.2. Biyokimyasal Bulgular.....	31
4.3. Histolojik Bulgular.....	34
4.3.1. Genel histopatolojik değerlendirme.....	34
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	41
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	42
ÖZGEÇMİŞ.....	54

ŞEKİL DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Urasil ve 5-florourasil yapısı.....	2
Şekil 2.2. 5-FU'nun metabolizasyonu.....	4
Şekil 2.3. 5-FU'ya ait hücre içindeki anabolizma şeması.....	6
Şekil 2.4. Berberinin kimyasal yapısı.....	14
Şekil 2.5. Berberinin elde edildiği droglar.....	15
Şekil 2.6. İlk geçiş etkisinin berberin metabolizasyonuna etkisi.....	16
Şekil 2.7. Berberin metabolizması.....	19
Şekil 2.8. Berberinin antioksidan ve antiapoptotik etkilerine ait şema....	23
Şekil 4.1. Grupların deney başlangıç ve bitişindeki vücut ağırlıklarının değişim oranını gösteren grafik.....	31
Şekil 4.2. Grupların kan IL-6 düzeylerini gösteren grafik.....	32
Şekil 4.3. Grupların kan TNF- α düzeylerini gösteren grafik.....	33
Şekil 4.4. Grupların kan NF- κ B düzeylerini gösteren grafik.....	34
Şekil 4.5. Jejenum kesitlerinin hematoksilen-eozin boyaması.....	35
Şekil 4.6. İleum kesitlerinin hematoksilen-eozin boyaması.....	36

TABLO DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 3.1. Hayvan grupları ve deney planı.....	28



SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-FdUDP	: 5-floro-2'-deoksiuridin-5'-difosfat
5-FdUMP	: 5-floro-2'-deoksiuridin-5'-monofosfat
5-FdUrd	: 5-floro-2'-deoksiuridin
5-FdUTP	: 5-floro-2'-deoksiuridin-5'-trifosfat
5-FU	: 5-florourasil
5-FUDP	: 5-florouridin-5'-difosfat
5-FUH₂	: 5,6-dihidro-5-florourasil
5-FUMP	: 5-florouridin-5'-monofosfat
5-FUrd	: 5-florouridin
5-FUTP	: 5-florouridin-5'-trifosfat
AMPK	: AMP-aktifleştirilmiş protein kinaz
AU	: Arbitrary unit
CAT	: Katalaz
COX-2	: Siklooksijenaz-2
CYP	: Sitokrom P450
DPD	: Dihidropirimidin dehidrojenaz
dTMP	: Timidin-5'-monofosfat
dUMP	: 2'-deoksiuridin-5'-monofosfat
dUTP	: 2'-deoksiuridin-5'-trifosfat

FBAL	: α -floro- β -alanin
FUPA	: α -floro- β -ureidopropiyonik asit
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GSH	: Glutasyon
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HE	: Hematoksilen-eozin
HO-1	: Hemeoksijenaz-1
IκB	: Nükleer faktör kappa B inhibitörü
IL-1β	: İnterlökin-1 β
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
INF-γ	: İnterferon gamma
LD₅₀	: Popölasyonun %50'sinde letal etki yaratan doz
LV	: Lökovirin
MDA	: Malondialdehit
MPO	: Myeloperoksidaz
NAD⁺	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NF-κB	: Nükleer faktör kappa B
NO	: Nitrik oksit
Nrf2	: Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör

OSI	: Oksidatif stres indeksi
OXO	: Potasyum oksonat
P-gp	: P-glikoprotein
PBS	: Fosfat tamponu
PC	: Protein karbonil
PI3K	: Fosfatidilinositol 3-kinaz
PKB	: Protein kinaz B
PRPP	: 5'-fosforibosil-1-pirofosfat
SOD	: Süperoksit dismutaz
Sirt1	: Sirtuin 1
TAS	: Total antioksidan seviye
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
TOS	: Total oksidan seviye
TS	: Timidilat sentaz
UTP	: Uridin trifosfat

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Antimetabolit olarak kanser tedavisinde uzun yıllardır kullanılan 5-florourasil (5-FU), halen günümüzde kemoterapi rejimlerinde sıklıkla yer alan bir etkin maddedir. Urasilden hareketle sentezlenmiştir ve tümör hücrelerine affinitesi sağlıklı hücrelere kıyasla daha yüksektir. Hücre içine girdiğinde farklı mekanizmalarla hücre döngüsüne müdahale ederek hücre ölümüne sebep olmaktadır.

Kullanım sıklığının yanında 5-FU'nun en önemli dezavantajı ağır yan etkileridir. Yan etkiler kullanılan doz arttıkça ciddileşmektedir. Hayatı tehdit eden yan etkilerinin yanında hastanın hayat kalitesini düşürdüğünden hasta uyuncu da oldukça düşüktür. 5-FU'nun gastrointestinal mukozada yarattığı tahribat müdahale edilmediği takdirde ölümcül hale gelebilmektedir. Yarattığı enfeksiyon riskinin yanında mukozada yaralar açılması nedeniyle hastaların tedaviyi bırakmasına varacak kadar rahatsızlık yaratabilmektedir.

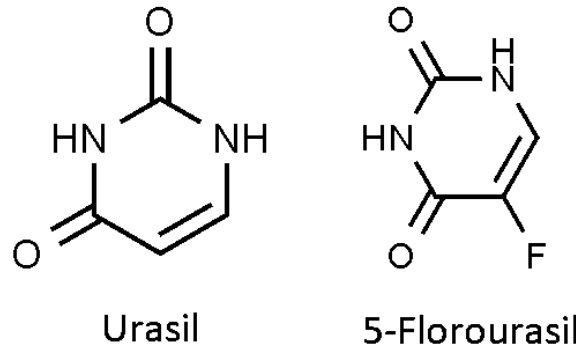
Berberin içeren drogların alternatif tıpta kullanımı yüzlerce yıl ötesine dayanmaktadır. Drogların içerdiği etkin maddeler çeşitli yöntemlerle saflaştırılarak aktiviteleri araştırılmıştır. Berberin, uzun yıllardır popülaritesini koruyan bir alkaloiddir. Oldukça aktif olmakla beraber literatürde birçok hastalıkta kullanımının araştırıldığı yayınlar mevcuttur. Berberinin öne çıkan ve birçok aktivitesinden sorumlu olan özelliği ise antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleridir.

Bu tez çalışmasında berberinin antiinflamatuvar ve antioksidan aktivitesinin 5-FU kaynaklı gastrointestinal hasarın önlenmesi ve/veya tedavi edilmesi amacıyla kullanımının araştırılması amaçlanmıştır. *In vitro* çalışmaların verileri *in vivo* deneylerle desteklenerek farklı dozlarda berberinin aktivitesi farklı parametreler kullanılarak değerlendirilecektir. Berberin ile ilgili literatürü zenginleştirerek bu etkin maddenin geleneksel tıbbın yanı sıra modern tıba da kazandırılmasında bir basamak olması, çalışmanın hedefleri arasında yer almaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. 5-Florourasil

Antikanser aktivitesi olduğu raporlanan ilk kematerapötiklerden biri olan 5-florourasil (5-FU), temelde urasilin 5. karbonunda yer alan hidrojen atomu yerine flor eklenmesiyle elde edilen bir antimetabolittir (Şekil 2.1). Urasilın sıçanlardaki hepatomalara girişinin malign olmayan dokulara girişine kıyasla daha fazla olduğunun gösterilmesinin ardından, 1957 yılında Heidelberg ve ekibi tarafından bu bilgiden hareketle tümör hücreleri üzerinde sitotoksik etki sağlamak amacıyla 5-FU sentezlenmiştir (Vodenkova vd., 2020). Antimetabolitler, hücre canlılığı için esansiyel biyosentetik süreçlerin inhibisyonunu sağlayarak veya DNA ve RNA gibi makromoleküllere bağlanarak normal işlevlerini yerine getirmelerini engellerler. 5-FU ise bu mekanizmaların ikisini de kullanmakla beraber, ek olarak nükleotit sentezinde yer alan timidilat sentaz (TS) enzimini de inhibe etmektedir (Longley vd., 2003).



Şekil 2.1. Urasil ve 5-florourasil yapısı.

Solid tümörlerin tedavisinde aktif olarak kullanılan 5-FU, bolus injeksiyon veya intravenöz infüzyon halinde uygulanmaktadır. Pozolojisi kombinasyon halinde kullanıldığı ilaçlara, tümör tipine, uygulama yerine, tedavi yanıtına ve hastada gözlemlenen yan etki profiline göre değişkenlik göstermektedir (FDA, 2016). Sistemik kullanımının yanında deri kanserlerinde topikal uygulama için krem (Rata vd., 2021), siğiller için ise topikal çözelti formları mevcuttur ([http-1](http://1)).

5-FU'nun yan etkilerinin oldukça fazla oluşu ve intravenöz uygulama kaynaklı komplikasyon riskinin elimine edilmesi amaçlarıyla 5-FU için ön ilaç çalışmaları yapılmıştır. 1990'lı yıllarda sentezlenen kapesitabin, oral yolla kullanılabildiğinden hasta uyuncunu iyileştirmiştir. Kapesitabinin en önemli özelliği ise gastrointestinal

sistem başta olmak üzere yan etkilerin iyileştirilmesidir (Malet-Martino & Martino, 2002; Saif, 2005).

2.1.1. Farmakokinetik

5-FU bir pirimidin analogu olduğundan farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri urasil ile yapısal benzerliği ile ilişkilidir (Goirand vd., 2018). Uygulanan miktarın vücuda dağılmış olarak bulunan dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) enzimi tarafından %80'den yüksek oranda hızla metabolize edilmesine bağlı olarak, yarı ömrü 10-20 dakika arasında değişmektedir (Leelakanok vd., 2018).

2.1.1.1. Emilim

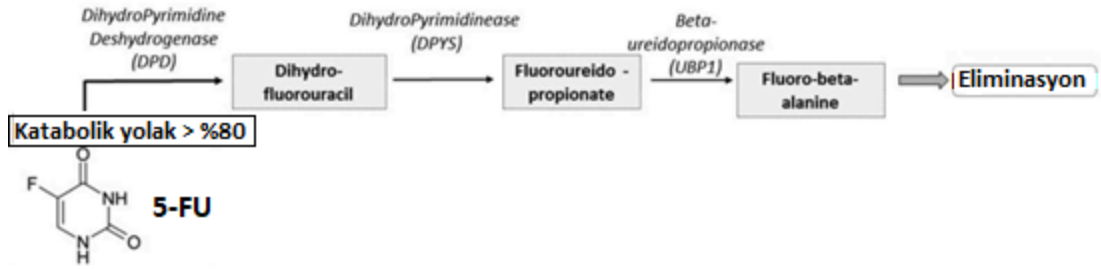
5-FU, pKA değeri 8,0 olan küçük bir molekül olduğundan emiliminin ve biyoyararlanımının yüksek olması beklense de emilimindeki dalgalanmalar nedeniyle oral yoldan kullanımı tercih edilmemektedir. DPD aktivitesindeki birey içi ve bireyler arası farklılıklar nedeniyle oral yoldan emilim sonrasında 5-FU'nun plazma konsantrasyonları öngörülememektedir (Malet-Martino & Martino, 2002). 5-FU'nun gastrointestinal kanaldan emilimi ile ilgili önemli faktörlerden biri de karaciğerden ilk geçiş etkisidir (Leelakanok vd., 2018). Bu sebeplerden ötürü, 5-FU'nun oral yoldan kullanılması mümkün değildir (Malet-Martino & Martino, 2002). 5-FU'nun oral uygulanabilmesi için geliştirilmiş olan ön ilaç niteliğindeki kapesitabin piyasada mevcut olmasına rağmen, 5-FU ile tedavi genellikle intravenöz infüzyon şeklindedir (Goirand vd., 2018).

2.1.1.2. Dağılım

5-FU'nun dokulara dağılımı, uygulama yolu, tümör varlığı ve uygulama dozu ile alakalı olarak değişkenlik göstermektedir (Leelakanok vd., 2018). İntravenöz bolus enjeksiyon ile sanal dağılım hacmi 0,1-0,4 L/kg arasında değişkenlik göstermektedir. Klinik çalışmalarda 5-FU'nun vücutta serbest olarak dağıldığı, hücreler arası ve serebrospinal sıvıya geçtiği gösterilmiştir (Diasio & Harris, 1989). Deney hayvanları ile yapılan çalışmalar da 5-FU'nun serebrospinal sıvıya geçişini destekler nitelikte olup, buna ek olarak kemik iliği, beyin, bağırsak, böbrek, karaciğer, akciğer, lenf ve kas dokularına dağılım gösterdiğini ortaya koymuştur (Leelakanok vd., 2018).

2.1.1.3. Metabolizma

5-FU'nun hücre içine girişi urasil transporterleri aracılığıyla kolaylaştırılmış difüzyon ile meydana gelmektedir. Hücre içine girişini takriben anabolik (yaklaşık %20) veya katabolik (yaklaşık %80-85) yolağa girmektedirler. Anabolik yolak 5-FU'nun sitotoksik etkisinden sorumludur (Leelakanok vd., 2018). Katabolik yolağın ilk basamağında, dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) enziminin aktivitesi ile 5-FU, oldukça hızlı bir şekilde 5,6-dihidro-5-florourasil (5-FUH₂) metabolitine indirgenir. Bu reaksiyonun hızı, anabolik yolağa girecek olan 5-FU miktarı üzerinde direkt olarak etkilidir. 5-FUH₂ oluşumunu takiben parçalanır ve α -floro- β -ureidopropiyonik asit (FUPA) açığa çıkar (Malet-Martino & Martino, 2002). Son aşamada ise 5-FU'nun ana metaboliti olan α -floro- β -alanin (FBAL) oluşur (Leelakanok vd., 2018; Malet-Martino & Martino, 2002). Şekil 2.2'de 5-FU'nun metabolizasyonu özetlenmiştir.



Şekil 2.2. 5-FU'nun metabolizasyonu. (Malet-Martino & Martino, 2002)

2.1.1.4. Eliminasyon

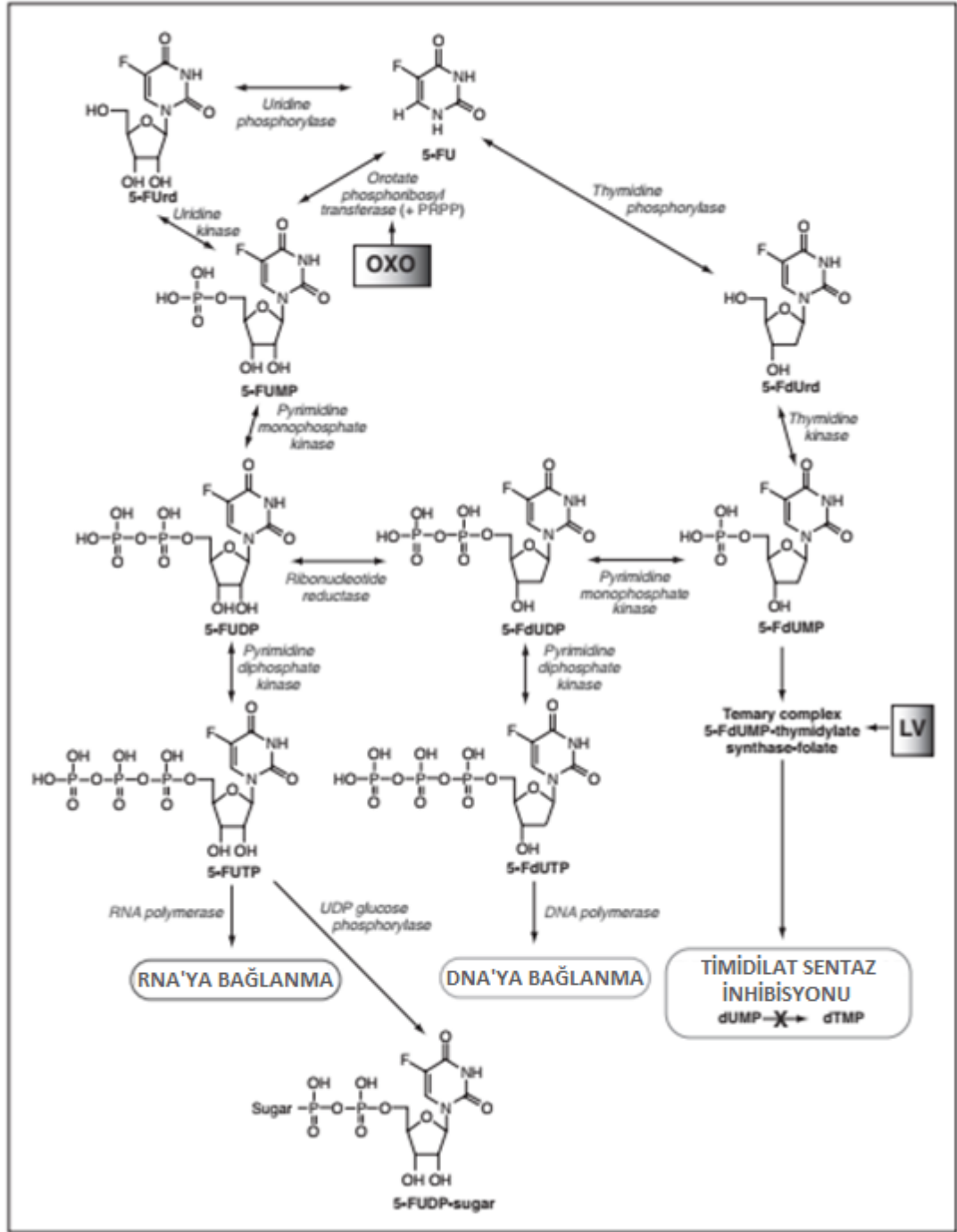
5-FU büyük oranda metaboliti olan FBAL formunda idrarla atılmaktadır. Metabolizasyona uğramayan 5-FU ise %10'dan az oranda idrarla değişmeden atılmakta ve çoğunlukla ihmal edilmektedir (Goirand vd., 2018). %2-3 oranında değişmeyen 5-FU ise safra ile vücuttan uzaklaştırılmaktadır (Leelakanok vd., 2018).

2.1.2. Farmakodinami

Antimetabolitler, hücre canlılığı için esansiyel biyosentetik süreçlerin inhibisyonunu sağlayarak veya DNA ve RNA gibi makromoleküllere bağlanarak normal işlevlerini yerine getirmelerini engellerler. 5-FU ise bu mekanizmaların ikisini de kullanmakla beraber, ek olarak nükleotit sentezinde yer alan timidilat sentaz enzimini de inhibe etmektedir (Longley vd., 2003). Şekil 2.3'te 5-FU'nun anabolik yolağı ve etki mekanizmaları gösterilmektedir.

RNA hasarı, DNA hasarı ve hücre döngüsünün inhibisyonu, floroprimidinlerin antineoplastik etkilerinin temel mekanizmalarını oluşturmaktadır:

- DNA'ya bağlanma: Aktif 5-floro-2'-deoksiuridin-5'-monofosfat (5-FdUMP) DNA'ya timidin-5'-monofosfat (dTMP) yerine hatalı bir şekilde bağlanması nedeniyle DNA'da kırılmalar meydana gelir. Oluşan DNA hasarı hücre döngüsünün durmasına ve ölüme yol açar (Wigle vd., 2019).
- RNA'ya bağlanma: 5-FU'nun hücre içerisindeki metabolizma yollarından ilki, 5-florouridin-5'-trifosfat (5-FUTP) oluşumuna yol açar. Urasil yapısındaki 5. karbondaki hidrojenin yerini flor atomunun alması nedeniyle, 5-FUTP ve uridin trifosfat (UTP) yapıları benzer boyuta sahiptirler. Bu sayede 5-FUTP yapısı transkripsiyon esnasında RNA polimeraz enzimleri tarafından tanınarak UTP'nin yerini alır ve sonuç olarak 5-FU metaboliti RNA yapısının içerisine yerleşir. RNA'nın işlevişiminin bozulması, hücre metabolizma ve canlılık üzerinde olumsuz etki yaratır (Longley vd., 2003; Malet-Martino & Martino, 2002; Wigle vd., 2019).
- DNA sentezinin inhibisyonu: 5-FU metabolizasyonu sonucunda açığa çıkan 5-FdUMP, timidilat sentaz enzimi ve indirgenmiş folat türleri ile üçlü kompleks oluşturarak enzimin geri dönüşsüz inhibisyonuna sebep olur. Timidilat sentaz enzimi 2'-deoksiuridin-5'-monofosfatın (dUMP) dTMP'ye dönüşümünü sağladığından inhibisyonu ile ortamda dUMP birikimi meydana gelir. Hücre ölümü iki farklı sonuçtan kaynaklı olarak meydana gelir: Biriken dUMP nükleotitleri DNA yapısına girerek DNA onarım mekanizmalarında aşırı yüklenmeye sebep olur ve 2'-deoksi-5'-trifosfat (dUTP) oluşumunun durması nedeniyle DNA replikasyonu engellenir. TS inhibisyonunun yarattığı genotoksik stres, programlanmış hücre ölümü yollarının aktivasyonuna sebep olur (Malet-Martino & Martino, 2002; Wigle vd., 2019).



Şekil 2.3. 5-FU'ya ait hücre içindeki anabolizma şeması. Lökovirin (LV) ve potasyum oksonat (OXO), 5-FU'nun biyokimyasal modölatörleridir. [Kısaltmalar: **5-FUrd** = 5-florouridin; **PRPP** = 5'-fosforibosil-1-pirofosfat; **5-FUMP** = 5-florouridin-5'-monofosfat; **5-FUDP** = 5-florouridin-5'-difosfat; **5-FUTP** = 5-florouridin-5'-trifosfat; **5-FUDP-şekerler** = 5-FU-nükleotit şekerleri; **5-FdUrd** = 5-floro-2'-deoksiuridin; **5-FdUMP** = 5-floro-2'-deoksiuridin-5'-monofosfat; **5-FdUDP** = 5-floro-2'-deoksiuridin-5'-difosfat; **5-FdUTP** = 5-floro-2'-deoksiuridin-5'-trifosfat; **dUMP** = 2'-deoksiuridin-5'-monofosfat; **dTMP** = timidin-5'-monofosfat.]

2.1.3.Endikasyonları

5-FU, hepatoselüler, kolorektal, baş-boyun ve meme kanserlerinin tedavisinde son 70 yıldır kullanılmaktadır (AlQahtani vd., 2021). Özellikle kolorektal kanserlerin kombine tedavisinde belkemiği haline gelmiştir. Diğer sitotoksik ajanlarda olduğu gibi 5-FU dozlaması da vücut yüzey alanına dayalı olarak yapılmaktadır (Lee vd., 2016). 5-FU'nun kanser çeşitlerinde kullanımları aşağıdaki gibidir:

- Pankreas kanseri: Başlangıcında spesifik semptomlar gözlemlenmediğinden erken tanısı oldukça zor olmakla beraber çoğunlukla ileri evrelerde teşhis konulabilmektedir. Bununla uyumlu olarak, teşhis konulan hastaların sadece küçük bir kısmında cerrahi yolla tümörün alınması mümkündür. 5-FU diğer kemoterapötik ajanlarla kombine olarak pankreas kanserinde kullanılmaktadır (Mizrahi vd., 2020). FDA tarafından önerilen uygulama rejimi, sadece lökoverin ile veya lökoverin içeren bir kombinasyon ile beraber 1. günde 400 mg/m² intravenöz bolus enjeksiyonu takriben iki haftada bir 2400 mg/m² dozda minimum 46 saatlik intravenöz infüzyon şeklindedir (FDA, 2016).
- Baş ve boyun kanserleri: Her yıl 650 000 yeni tanı ile dünya çapında görülme sıklığı 6. sırada olan skuamöz hücreli baş-boyun kanserlerinde, hastalık tanı koyulan hastaların %60'ında bölgesel olarak ilerlemiştir. Tedavisinde 5-FU diğer kemoterapötiklerle kombine olarak kullanılmaktadır (Demiröz & Özşahin, 2011; Gau vd., 2019). Bu kullanım, FDA onaylı endikasyonlar arasında yer almamaktadır (FDA, 2016).
- Hepatoselüler karsinoma: Son yıllarda görülme sıklığı gittikçe artan hepatoselüler karsinoma, dünya çapında kanser kaynaklı ölüm riskleri sıralamasında 4. sırada yer almaktadır. Sebepleri arasında hepatit B virüsüne bağlı enfeksiyon, hepatit C virüsüne bağlı siroz ve alkol bağımlı olmayan karaciğer yağlanması gibi birçok etken vardır. Aşıya erişim, metabolik sendrom görülme sıklığı ve enjeksiyon yolu ile uyuşturucu kullanımı gibi değişkenler nedeniyle etiyolojik epidemiyolojinin heterojenitesi oldukça yüksektir (Caines vd., 2020). 5-FU, hepatoselüler karsinomların tedavisinde diğer kemoterapötiklerle kombine olarak kullanılmaktadır (Aguayo & Patt, 2001; Bassiouny vd., 2010). Bu kullanım, FDA onaylı endikasyonlar arasında yer almamaktadır (FDA, 2016).

- Meme kanseri: WHO tarafından elde edilen verilere göre meme kanseri en sık kadınlarda görülmekle beraber kanser kaynaklı ölüm sıralamasında 2. sırada gelmektedir. Tüm meme kanserlerinin içerisinde %1’lik kısım erkeklerde de görülmektedir. Vakaların %10’unda genetik faktörler etkili olmaktadır. Tedavi opsiyonları kanserin metastaz yapıp yapmadığına bağlı olmakla beraber lokal (cerrahi veya radyoterapi) veya sistemik (kemoterapi, endokrin terapi, immünoterapi vb.) olabilmektedir (Malet-Martino & Martino, 2002). Hastalığın aşama ve tipine bağlı olarak, 5-FU diğer kemoterapötiklerle kombine halde kullanılmaktadır (Harwansh & Deshmukh, 2020). FDA tarafından önerilen uygulama rejimi, siklofosfamid bazlı çoklu kemoterapide 6 kür boyunca 1. ve 8. günlerde 500 mg/m² veya 600 mg/m² dozda intravenöz uygulama şeklindedir (FDA, 2016).
- Mide kanseri: 2018 yılındaki verilere göre kanser kaynaklı ölüm sıralamasında 3. yeri alan mide kanseri için veriler, erkeklerde gözlemlenme oranının kadınlara oranla iki kat daha fazla olduğuna işaret etmektedir. En önemli sebebi ise *Helicobacter pylori* enfeksiyonudur. 5-FU, mide kanseri tedavisinde diğer kemoterapötiklerle kombine halde kullanılmaktadır (Smyth vd., 2020). FDA tarafından önerilen uygulama rejimi, platin içeren çoklu kemoterapide 200-1000 mg/m² minimum 24 saatlik intravenöz infüzyon şeklindedir. Kür dahilinde uygulama sıklığı ve kür süresi 5-FU dozuna ve spesifik uygulama rejimine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (FDA, 2016).
- Kolorektal kanserler: Kanser kaynaklı ölüm sıralamasında 2. sırada yer alan kolorektal kanserin gelişimi genelde çok yavaş gerçekleşmektedir. 10-20 yıl arasında değişkenlik gösteren bu süreç çoğu zaman kolon veya rektumun iç katmanlarında kötü huylu olmayan büyümeler ile başlamaktadır. En sık görülen polip türü olan adenoma oluşumu mevcut yaklaşık 3 hastadan 1’inde, oluşan bir ya da daha fazla adenomanın invaziv kansere kadar ilerleyeceği öngörülmektedir (Chandran vd., 2017). FDA tarafından önerilen uygulama rejimi, lökovorin ile veya lökovorin-oksaliptatin/irinotekan kombinasyonları ile 1. günde 400 mg/m² intravenöz bolus injeksiyonu takiben iki haftada bir 2400-3000 mg/m² dozlarında minimum 46 saatlik intravenöz infüzyon şeklindedir. Önerilmiş olan bir diğer uygulama rejimi ise lökovorin ile birlikte

uygulamada 8 haftalık kürün 1, 8, 15, 22, 29 ve 36. günlerinde 500 mg/m² dozunda intravenöz bolus olarak uygulamadır (FDA, 2016).

2.1.4. Kontrendikasyonlar

5-FU içeren ilaçların kullanımıyla ilgili kontrendike durumlar aşağıdaki gibidir:

- 5-FU içeren ilaçların kullanımına bağlı hipersentivite reaksiyonu yaşayan kişilerde,
- Hamilelerde ve emziren annelerde,
- Şiddetli enfeksiyon geçiren kişilerde,
- Yakın zamanda büyük bir operasyon geçirmiş kişilerde,
- Beslenme yetersizliği yaşayan kişilerde,
- Radyoterapi veya farklı ilaçlarla kemoterapi sonrasında kemik iliği fonksiyonları azalmış olan kişilerde,
- Dihidropirimidin dehidrojenaz enzim eksikliği olan veya enzim aktivitesinde azalmaya sebep olacak ilaçlar (brivudin, sorivudin vb.) kullanan kişilerde 5-FU kullanımı kontrendikedir ve tedaviye farklı ajanlarla devam edilmelidir (Aronson, 2016; Çalışkan vd., 2014) ([http-2](#),[http-3](#)).

2.1.5. Yan etkiler

Kanser kemoterapisinde sıklıkla kullanılan 5-FU, sitotoksik bir ajan olması ile beraber oldukça iritan ve yüksek toksisiteye sahip bir ilaçtır ([http-2](#)). 5-FU ile tedavide karşılaşılan önemli zorluklardan biri de terapötik pencerenin darlığıdır (Goirand vd., 2018). Günümüzde uygulama dozu yaygın olarak vücut yüzey alanına göre hesaplanmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda 5-FU'nun etkinliği ve güvenliğinin plazma konsantrasyonuna bağlı olduğunun gösterilmesiyle, bu uygulamanın yerini farmakokinetik parametrelere göre doz ayarlanmasının alması literatürde farklı klinik çalışmalar ile sıklıkla önerilmektedir (Kline vd., 2014).

Tedavide toksisite seviyesi, hastada meydana gelen yan etkinin tehlikesine göre derecelendirilmektedir. Kullanılan sınıflandırma sistemine göre Grade 1, hafif; Grade 2, orta şiddetli; Grade 3, şiddetli; Grade 4, hayatı tehdit eden ve Grade 5; ölümcül yan etkileri ifade etmektedir (Dilek, 2010).

2.1.5.1. Hematolojik yan etkiler

5-FU içeren kemoterapi uygulamasında en sık yaşanan yan etkilerden biri de kemik iliğinin baskılanmasıdır (Depetris vd., 2018). Hastaların çoğunda nötropeni ile beraber lökopeni gelişme riski mevcuttur. En düşük beyaz hücre sayısı ilk dozu takiben 9-14 gün içerisinde gözlemlenmekle birlikte maksimum düşüş 20 gün sonrasında gelişebilmektedir. Beyaz hücre sayısı genelde 30. güne kadar normal seviyeye geri dönmektedir. Bunun yanında pansitopeni, agranülositoz, anemi, hemolitik anemi ve trombositopeni de raporlanan yan etkiler arasında yer almaktadır. İmmün sistemin baskılanmasına bağlı olarak ciddi seyredabilen enfeksiyonların gelişme riski de mevcuttur (http-2).

2.1.5.2. Dermatolojik yan etkiler

5-FU ile tedavide gözlemlenen dermatolojik yan etkiler arasında cildin kuruması, çatlak oluşumu, fotosensitiviteye bağlı eritem ya da hiperpigmentasyon (http-2) yer almakla birlikte en sık karşılaşılan yan etki palmar-plantar eritrodisestezidir (Depetris vd., 2018). El-ayak sendromu olarak bilinen bu durum, avuç içi ve ayak tabanını etkileyen, eritem ve ödem oluşuma neden olan ağrılı bir hastalıktır (Ekinci vd., 2014). Gelişme riski düşük olmakla beraber ölümcül olabilen toksik epidermal nekrolizis vakaları da bildirilmiştir (Bahadır vd., 2016).

2.1.5.3. Nörolojik yan etkiler

5-FU kullanımına bağlı santral sinir sisteminde yaşanan yan etkiler arasında ataksi, dizartri (konuşma bozukluğu), nistagmus (istemsiz göz hareketleri), disoryantasyon, baş ağrısı, kafa karışıklığı, öfori, akut serebral sendrom yer almaktadır. Bildirilen az sayıda lökoensefalopati vakaları da mevcuttur (http-2).

5-FU kullanımına bağlı gelişme riski düşük olmasına rağmen hayatı tehdit eden rahatsızlıklardan biri de hiperamonemik ensefalopatidir. Özellikle böbrek yetmezliği, dehidrasyon, ya da enfeksiyon mevcut olan hastalarda gözlemlendiği belirtilmektedir. Henüz mevcut bir tedavi planı olmayan bu yan etkinin önlenmesi amacıyla özellikle nörolojik semptomlar yaşayan hastaların kan amonyak seviyeleri kontrol altında tutulmalıdır (Boilève vd., 2020).

2.1.5.4. Kardiyotoksisite riski

5-FU nadiren kardiyotoksik yan etkilere neden olabilmektedir. Gözlemlenen kardiyotoksik yan etkiler akut koroner sendrom, aritmi, kalp yetmezliği, hiper ve hipotansiyon, kardiyojenik şok ve ani ölüm gibi geniş bir spektruma sahiptir (Depetris vd., 2018; Polk vd., 2013). Floroprimidinlerin kardiyak toksisitesi hayati tehlikeye sahip olabilmekle birlikte, kemoterapiye bağlı gözlemlenen kardiyotoksisite riskleri arasında 2. sıradadır (Focaccetti vd., 2015).

5-FU'ya bağlı gözlemlenen kardiyotoksisitenin teşhisinde spesifik bir test mevcut değildir. Bu nedenle 5-FU toksisitesi, kardiyovasküler anamnez ve uzun süreli elektrokardiyogram (EKG), kardiyak enzim seviyeleri ve ekokardiyografi gibi testlerin rehberliğinde değerlendirilmektedir (Depetris vd., 2018).

Kardiyotoksisite gözlemlenen hastaların ana semptomu göğüs ağrısı olmakla birlikte birçok hasta palpasyon, dispne veya hipotansiyon ile kliniğe başvurmuşlardır. Taşikardi, bradikardi, hipertansiyon ve kalp yetmezliği görülme sıklığı daha azdır (Polk vd., 2013).

5-FU'ya bağlı kardiyotoksisitenin patojenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (Polk vd., 2013). Ancak mevcut vaka raporları ve klinik deneylere dayanarak, 5-FU kullanımına bağlı koroner vazospazm ve takiben gelişen miyokardiyal iskemi kardiyotoksisitenin ana patojenik mekanizması olarak işaret edilmektedir. Güvenilir bilginin eksikliğine bağlı olarak kardiyotoksisite riski yeterince değerlendirilmemekte ya da tedavinin gidişatını etkileyecek kadar büyütülmektedir (Depetris vd., 2018).

2.1.5.5. Gastrointestinal yan etkiler

Sitotoksik ilaçların hızla çoğalan hücreleri hedef alması nedeniyle gastromukozal hücre hasarı riski oldukça yüksektir. Bu nedenle 5-FU ile tedavide en sık gastrointestinal yan etkiler görülmektedir (Atiq vd., 2019). Hastalarda görülen gastrointestinal yan etkilere bulantı, kusma, diyare ve mukozit örnek verilebilir (Di Paolo vd., 2001). Hastalarda gelişen diyare için antidiyareikler ve bulantı, kusma gibi yan etkiler için antiemetik ilaçlar kullanılabilmektedir (<http-2>).

Metastatik kolorektal kanser tedavisi için 5-FU kullanan hastalarda karaciğer yağlanması gelişme riski mevcuttur. Özellikle karaciğer metastazı mevcut hastalarda risk %30-47 arasında değişmektedir. Gastrik kanser tedavisinde gastrektomi

operasyonu geçiren hastalarda 5-FU ile kemoterapiye bağılı olarak alkole bağılı olmayan yağlı karaciğer hastalığı riski mevcut olduğu bildirilmiştir. Hastalarda obezite ve diyabet varlığı komplikasyon riskini arttırmaktadır (Meunier & Larrey, 2019).

2.1.5.5.1. Gastrointestinal mukozit

5-FU ile yürütölen kemoterapilerde hastaların tedavi uyuncunu etkileyen önemli yan etkilere biri de mukozittir. Ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistemde gelişebilen mukozit, mukoza dokusunun ülserasyon ve enfeksiyon riskini arttırmaktadır (Gori vd., 2019). Mukozitin şiddetli olduğu durumlarda yaşam kalitesinin düşmesi, hastaların kemoterapiyi bırakmalarına sebep olabilmektedir (Atiq vd., 2019).

Kemoterapi kaynaklı intestinal mukozada değışim özetle beş aşamada gerçekleşmektedir. İlk aşama olan kemoterapi kaynaklı haberci sinyallerin oluşumu ve up-regülasyonunu sırasıyla inflamatuvar medyatörler aracılığıyla mukoza hasarının artışı, ülserasyon ve iyileşme sürecinin başlaması izlenmektedir (Atiq vd., 2019). 5-FU uygulamasına bağılı olarak gelişen mukozitin gelişiminde rol alan mekanizmalar aşağıda açıklanmıştır (Atiq vd., 2019; Gori vd., 2019):

- Oksijen türevli serbest radikallerin oluşumu: Vücuttaki oksidatif stresle katalaz ve glutatyon sülfotransferaz gibi antioksidan mekanizmalarla savaşılmalarının inflamatuvar süreçlerde verimli olduğu bilinmektedir.
- Proinflamatuvar sitokinlerin sentezi: 5-FU ile indüklenen mukozitte etkili olan en önemli proinflamatuvar sitokinler tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-6'dır (IL-6).
- Apoptoz: 5-FU'nun etki mekanizması dolayısıyla gastrointestinal mukoza hücrelerinde apoptoz tetiklenmekte ve hücre döngüsü baskılanmaktadır (Atiq vd., 2019).

Bu faktörlerin tümü villus atrofi ve kript distorsiyonu oluşumuna katkıda bulunmaktadır (Atiq vd., 2019). Bu mekanizmaların yanı sıra bağırsak mikrobiyotasının mukozit gelişimi üzerinde etkisi olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. 5-FU'nun bağırsak mikrobiyotasında yarattığı dengesizliğe bağılı olarak inflamasyon meydana gelmesi nedeniyle şiddetli intestinal mukozit geliştiğı öne sürölmektedir

(Gori vd., 2019). Mukozit tedavisinde opioid reseptör agonisti ya da kannabinoid reseptör antagonisti motilite engelleyici ajanlar kullanılsa da ciddi yan etkilere sebep olabilmektedirler (Atiq vd., 2019).

Oral mukozit, kemoterapi ve/veya baş-boyun kanserleri için uygulanan radyoterapi sonucu hastalarda gözlemlenmektedir. Şiddetine göre hafiften ciddiye varan ağrılara sebep olan eroziv ve/veya ülseratif lezyonlar olarak tanımlanabilmektedir. Oral mukozit gelişimi sonucu hastanın yaşam kalitesi düşmekle beraber hastanede yatış süresini uzayabilmekte, hastanın beslenmesini etkilemekte, enfeksiyon riski artmaktadır (Curra vd., 2018).

5-FU gibi oral mukozit oluşumu riski taşıyan kemoterapötik ajanların kullanılmasına bağlı olarak oral mukozal bariyerin bozulduğu ve lokal enfeksiyon gelişimi ile beraber flora bakterilerinin sistemik dolaşıma girişine yol açtığı önerilmektedir. Kemoterapi alan ve septisemi gelişen hastaların neredeyse %50'sinde septisemi oral mikroorganizmalarla ilişkilidir. Yüksek dozda kemoterapi uygulanan hastalarda görülen baktereminin %39'unda oral streptokoklar sorumludur, kan kültürlerinden en sık izole edilenler ise *S. oralis* ve *S. mitis* türleridir. Hastalarda oral pamukçuk ve/veya birçok organa sıçrayan kandidemi de yaygın olmakla beraber, sıklıkla oral mikobiyotanın iki temel bileşeni olan *Candida albicans* ve *Candida glabrata* kaynaklıdır (Sobue vd., 2018).

Farklı çalışmalarla kemoterapinin devamında uygulanan kürlere bağlı olarak risk artarken, gelişmiş olan oral mukozitin şiddetinin arttığı görülmüştür. Hasta için yarattığı sorunların yanında septisemi riski oluşturması nedeniyle oral mukozit tedavisi oldukça önem kazanmaktadır. Hastanın semptomlarının iyileştirilmesi, doku onarımının hızlandırılması ve oral kaynaklı enfeksiyonların kontrolü amaçlarıyla oral mukozitin önlenmesine ve tedavisine yönelim artmıştır (Curra vd., 2018).

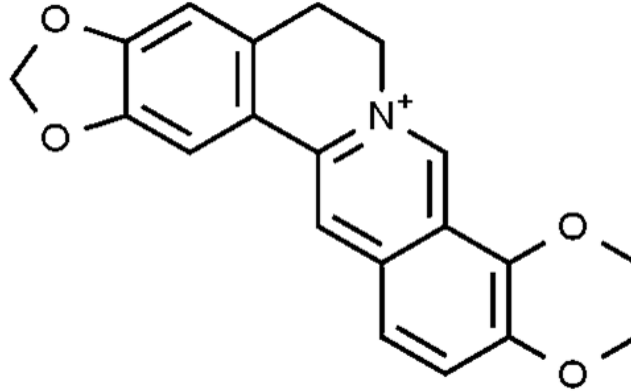
2.2. Berberin

Berberin, çeşitli tıbbi bitkilerden ekstrakte edilen bir izokinolin katerner alkaloididir (Şekil 2.4) (Tillhon vd., 2012). Özellikle Berberidaceae, Ranunculaceae ve Papaveraceae aileleri başta olmak üzere, bu bitkilerin genellikle kök, rizom, gövde kabuğu gibi kısımlarında yüksek miktarda bulunmaktadır (Şekil 2.5) (Xu vd., 2021). Berberin, geleneksel Çin tıbbında kullanılan *Coptidis Rhizoma* droğunun etkisinden

sorumlu ana alkaloiddir. Çin Farmakopesi’nde yer alan bilgiye göre *Coptidis rhizoma*, 3 farklı *Coptis* türünün kurutulmuş köklerinden elde edilen bir drogdur (N. Wang vd., 2015).

Berberin içeren bitkilerin kullanımı orta doğu, Ayurvedik (Hint), Çin ve Amerika yerlilerine kadar uzanan, köklü bir geçmişe sahiptir (Allijn vd., 2017). Çin ve Hint geleneksel tıp uygulamalarında 3000 yıldan uzun süredir kullanılmakta olduğu bilinmektedir (Xu vd., 2021). Hint tıbbında kulak, göz ve ağız enfeksiyonlarında, yara iyileştirmede, hemoroid tedavisinde, hazımsızlıkta, dizanteride ve vajinal sıkıntılarda kullanılmaktaydı. Geleneksel Çin tıbbında ise diyare ve bağırsak parazitlerinde kullanımı yaygın idi (Xu vd., 2021).

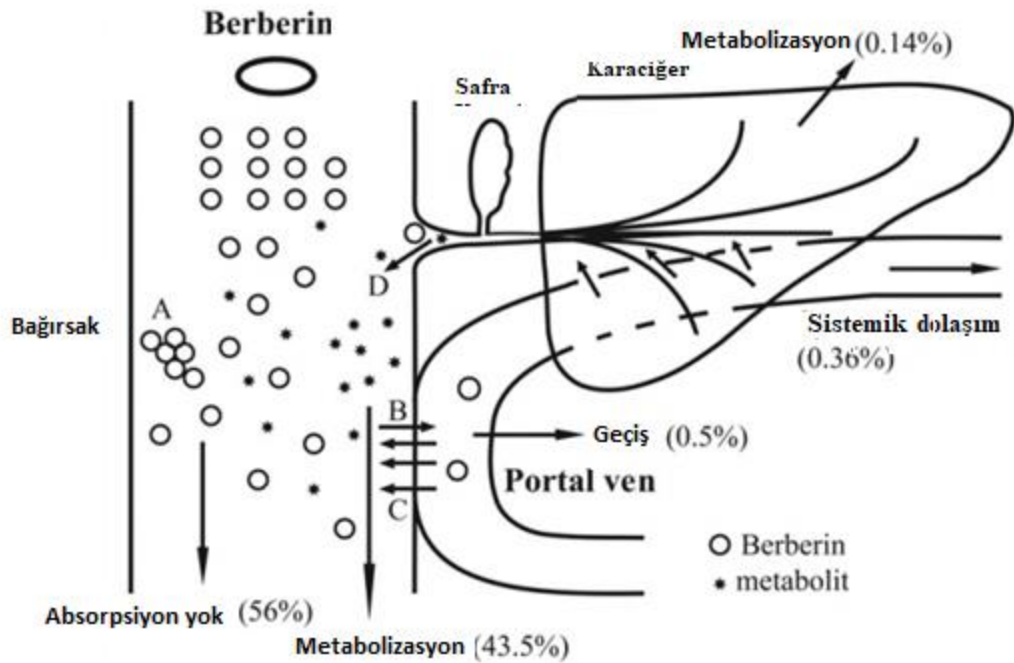
18. yüzyılın başlarında berberin izole edilerek tanımlanmıştır. 1960’lı yılların başlarında berberin tuzlarının çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde kullanılabileceği önerilmiştir. 1969 yılında ise berberinin kimyasal yapısı ve sentezi aydınlatılmıştır (Tang vd., 2009).



Şekil 2.4. Berberinin kimyasal yapısı.

Berberin, sarı kristalin toz yapısındadır ve oldukça acı bir tada sahiptir. Suda yavaşça çözünmekte ve yükselen sıcaklıkla çözünürlüğü artmaktadır. Bunun yanında yüksek sıcaklıktaki etanolde kolayca çözünmektedir. Benzen ve kloroform gibi polaritesi düşük organik çözücülerde zor çözünmektedir (Xu vd., 2021). Berberinin katyonik yapıda olması nedeniyle birçok tuz formu hazırlanmıştır. Berberin hidroklorür, berberin sülfat, berberin sitrat ya da fosfat formları arasında en sık kullanıma sahip olan berberin hidroklorür tuzudur (Yin vd., 2012). Berberin hidroklorürün suda çözünürlüğü daha düşük olmakla beraber kaynayan suda

2014 yılında yayınlanan bir klinik çalışmada, gönüllüler 3 ay boyunca 15 mg/kg dozunda berberin almışlardır. Tek doz berberin uygulanan gönüllülerin plazma ilaç konsantrasyonlarının kronik kullananlara kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlenmiştir. Çalışma sonucunda kronik kullanımdaki plazma ilaç seviyesinin yüksekliği, berberinin vücutta biriktiği ihtimalinden bahsedilmesine neden olmuştur (Spinozzi vd., 2014). Spinozzi ve ekibi tarafından yürütülen bu deney, aynı zamanda berberin ile yapılan *in vivo* farmakokinetik çalışmaların insanlarda yapılan klinik çalışmalarla uyumlu olduğuna işaret etmektedir (Liu vd., 2016). Şekil 2.6'da berberinin oral yolla alınışının ardından uğradığı değişimler özetlenmiştir (Liu vd., 2016).



Şekil 2.6. Berberin oral yolla alınmasının ardından, %56 oranında absorpsiyona uğramadan geçmekte, %43,5 oranında bağırsaklarda %0,14 oranında ise karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrayarak metabolize edilmektedir (Liu vd., 2016).

2.2.1.1. Emilim

Berberinin klinikte kullanımını kısıtlayan en önemli faktörlerden biri, oral uygulama sonrasında biyoyararlanımının %1'in altında olmasıdır (Liu vd., 2016). Biyoyararlanımın düşüklüğü, berberin ile tedavide kandaki ilaç konsantrasyonunun terapötik pencerenin altında kalmasına yol açmaktadır (Pund vd., 2014). Berberinin biyoyararlanımının düşüklüğü aşağıda sayılan sebeplere bağlıdır:

- Berberin katyonik yapıda bir alkaloiddir (Habtemariam, 2020). Fizyolojik koşullarda berberin iyonize formda bulunduğundan midede asitle karıştığından agregasyona eğilimlidir. Agregate haldeki berberinin çözünürlüğü daha da düşmekte ve emilimi zorlaşmaktadır (Liu vd., 2016).
- Sıçanlarla yapılan deneylere göre, berberinin permeabilite katsayısının düşüklüğü intestinal membrandan permeabilitesinin azlığına işaret etmektedir (Liu vd., 2016).
- Bağırsak duvarındaki epitelyal katmanda bulunan apikal membranda P-glikoprotein (P-gp) yapıları mevcuttur. P-gp, ilaç moleküllerinin kandan lümeneye geçişini aktif taşımayla sağlayan ve absorpsiyonu engelleyen efluks pompalarıdır. Yapılan çalışmalar, berberinin kana geçişinde P-gp'nin olumsuz etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Habtemariam, 2020; Kulkarni & Dhir, 2010; Kumar vd., 2015; Liu vd., 2016). Bu sayede berberinin emiliminin artırılması amacıyla verapamil, daunomisin, siklosporin A gibi P-gp inhibitörlerinin kullanılması yönünde çalışmalar yapılmıştır (Liu vd., 2016; Singh & Chopra, 2013). Caco-2 tek katman modeli yapılan bir çalışmada siklosporin A uygulamasıyla berberin efluksunun önemli derecede azaldığı gözlemlenmiştir (Liu vd., 2016).
- Emilimin azalmasında etkili faktörlerden biri de ilk geçiş etkisidir. Berberin büyük oranda bağırsaklarda ve düşük oranda karaciğerde ilk geçiş etkisine uğramaktadır (Habtemariam, 2020; Liu vd., 2016). Berberin CYP2D6 ve CYP3A4 enzimleriyle metabolize olmaktadır. Bağırsaklarda bu enzimlerin mevcudiyeti, berberinin emilmeden metabolize olmasına sebep olmaktadır (Liu vd., 2016).

Berberinin oral biyoyararlanımı üzerinde bağırsak mikroflorasının etkinliği de ilgi çeken konulardan biri olmuştur. Kişiler arası aktivite farklılıklarının sebeplerinden birinin mikrofloranın değişkenliği olduğu ileri sürülmektedir (Habtemariam, 2020). Bağırsak mikroflorasında mevcut mikroorganizmalar, berberini emilebilir formu olan dihidroberberin yapısına dönüştürmektedirler. Bu dönüşümden mikroorganizmaların nitroreduktazları sorumludur (Liu vd., 2016). Bağırsak duvarından emilimin ardından dihidroberberin tekrar aktif form olan berberine dönüştürülmekte ve kana geçmektedir (Habtemariam, 2020; Liu vd., 2016).

2.2.1.2. Dağılım

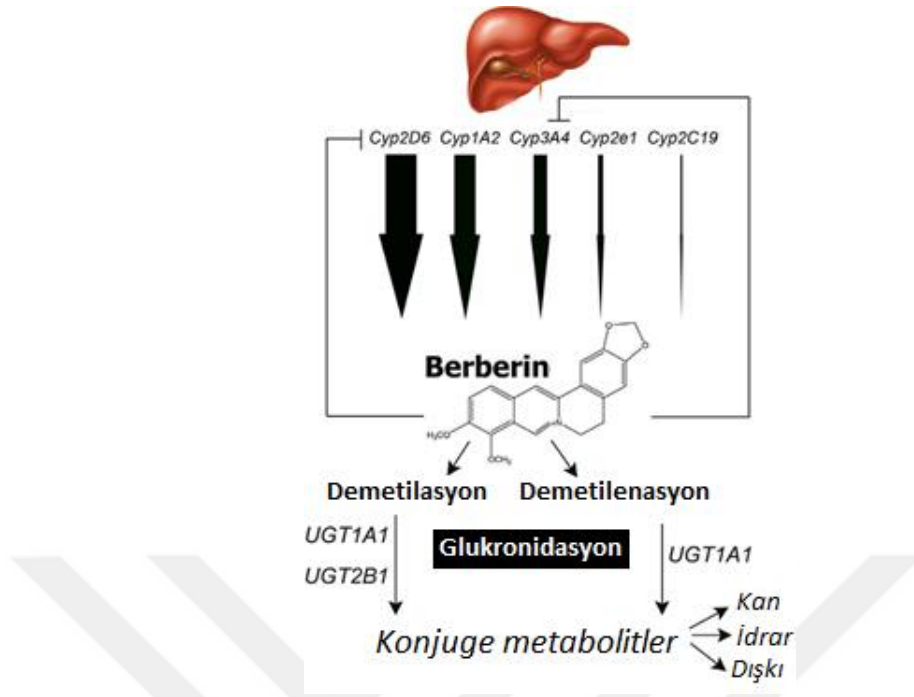
İntestinal kanaldan emilen berberin kana geçişinin ardından yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanmaktadır (Mirhadi vd., 2018). Düşük biyoyararlanımın düşük kan konsantrasyonu ile sonuçlanmasına rağmen berberinin aktivitesinin en önemli sebebi dokulara dağılımının yüksek olmasıdır (Kumar vd., 2015). Kanlanmanın daha fazla olduğu majör organlara affinite göstermekle birlikte dağılımın en fazla olduğu organ karaciğerdir (Habtemariam, 2020). Bu sıralamayı karaciğerin ardından böbrekler, kas dokusu, akciğerler, beyin, kalp, pankreas ve daha az miktarda da yağ dokusu takip etmektedir (Kumar vd., 2015; Liu vd., 2016). Berberin yağ dokusunda 48 saate kadar stabil kalabilmektedir (Kumar vd., 2015).

Berberin, kan beyin bariyerini rahatlıkla aşarak serebrospinal sıvıya geçebilmektedir. Özellikle intravenöz uygulamanın ardından hipokampus bölgesinde birikmekte ve ardından yavaşça elimine olmaktadır (Kumar vd., 2015).

2.2.1.3. Metabolizma

Guo ve ekibi, 2011 yılında yürüttükleri araştırma ile sitokrom P450 (CYP) enzimlerinin berberin metabolizması üzerindeki etkisini göstermişlerdir. Araştırmadan elde edilen verilere göre berberinin metabolizasyonunda hem insanlarda hem de farelerde en yüksek etkiye sahip enzim CYP2D6'dır. Bunun dışında CYP3A4 ve CYP1A2 enzimlerinin de metabolizasyona katkısı olduğunu bildirmişlerdir (Guo vd., 2011). Literatürde mevcut diğer çalışmalarda sayılan enzimlerin yanı sıra CYP2E1 ve CYP2C19 enzimlerinin de metabolizasyona katkısı olduğu belirtilmiştir (Zhou vd., 2020). CYP enzimleri aktivitesi ile faz I oksidatif demetilasyon reaksiyonlarını, faz II konjugasyon reaksiyonları takip etmektedir. Faz I reaksiyonları sonucu berberrubin, talifenidin, demetilenberberin ve jatrorrizin metabolitleri ve devamında faz II reaksiyonları ile bu metaboliterin glukuronik asit veya sülfürik asitle konjugatları oluşmaktadır (Kumar vd., 2015). Bu konjugatlar polar yapıda olmakla beraber kolayca elimine edilebilmektedirler (Liu vd., 2016). Şekil 2.7'de berberinin metabolizasyonu şematize edilerek özetlenmiştir (Jabbarzadeh Kaboli vd., 2014).

Plazmada bulunan ana metabolit ise berberrubindir. Oluşan metabolitler arasında berberrubin ve demetilenberberinin karaciğerde aktivitesinin devam ettiği ve ana moleküle kıyasla daha düşük potense sahip olduğu görülmüştür (Liu vd., 2016).



Şekil 2.7. Berberin metabolizması. Berberinin metabolizasyonunda rol oynayan en önemli enzim CYP2D6'dır. Sağa doğru incelen oklar, enzimlerin metabolizasyondaki rolünün giderek küçüldüğünü temsil etmektedir. Berberin aynı zamanda kendi metabolizasyonunda rol alan CYP2D6 ve CYP3A4 enzimlerini inhibe edebilmektedir. CYP enzimleriyle reaksiyon sonrasında UGT1A1 ve UGT2B1 tarafından glukuronidasyon reaksiyonları gerçekleştirilmektedir. Oluşan metabolitler kana, idrara ya da feçese geçmektedir (Jabbarzadeh Kaboli vd., 2014).

2.2.1.4. Eliminasyon

Sıçanlarla yapılan *in vivo* deneyler, berberin ve metabolitlerinin büyük oranda feçesle atıldığını göstermiştir. Feçes ile atılımın ardından safra ile atılım takip etmektedir. Safradan yüksek oranda talifendin formunda atılmaktadır. Kalan kısmın atılımı idrar ile olup, çoğunluğa talifendin ve berberrubin metabolitleri sahiptir (Kumar vd., 2015). Tan ve ekibi tarafından elde edilen verilere göre ise idrarda değişmeden atılan berberin, oral dozla verilen berberin miktarının %0,036'sını oluşturmaktadır (Tan vd., 2007).

Farelerde ise idrar ve feçeste 11 farklı metabolit tespit edilmiştir. Tespit edilen metabolitlerin çoğu demetile metabolizasyon ürünleridir. Yapılan bir başka çalışmaya göre intravenöz uygulama sonrası idrar ve safra ile berberinin sırasıyla %4,93 ve %0,5'lik miktarı atılmıştır (Liu vd., 2016).

Bağırsak mikroflorasındaki mikroorganizmalar tarafından oluşturulan berberin konjugatları enterohepatik dolaşım yoluyla yeniden serbest forma dönüştürülmektedir. Antibiyotik tedavisi ile mikroorganizmasız hale getirilen sıçanlarda yapılan çalışmalar, floranın tahribatının bu dönüşümü kısıtladığına işaret etmektedir (Liu vd., 2016).

2.2.2. *Farmakodinami*

Berberin içeren bitkilerin kullanımından beri, farmakolojik etkilerindeki çeşitlilik hâlen birçok bilimsel araştırmaya konu olmaktadır. Temelde antioksidan ve antiinflamatuvar aktivitelerine bağlı olarak ek mekanizmalar beraberinde birçok organ ve sistem üzerinde çeşitli farmakolojik etkilere sahiptir (Habtemariam, 2020).

Berberinin Çin tıbbında antibakteriyal, antiinflamatuvar, antidiyabetik ve antihiperlipidemik etkileriyle kullanımı günümüzde devam etmektedir (Zhang vd., 2020). Yapılan çeşitli hayvan deneyleri ile klinik deneyler, geleneksel kullanımına ek olarak birçok endikasyonda kullanımının mümkün olabileceğine işaret etmektedir (Vuddanda vd., 2010). Berberinin çeşitli endikasyonlarda kullanımları aşağıdaki gibidir:

- **Antimikrobiyal etki:** Berberin içeren bitkilerin alternatif tıpta kullanımının yaygın olmasının en önemli nedenlerinden biri antimikrobiyal etkileridir. Özellikle Ayurveda berberin içeren bitkilerin ekstre ve dekoksasyonlarının bakteri, virüs, mantar, protozoa, parazit ve klamidy gibi birçok mikroorganizmaya karşı etkili olduğuna işaret etmektedir (Vuddanda vd., 2010).
- **Antidiyareik etki:** 1985 ve 1987 yıllarında yapılan klinik deneylerde berberinin bakteriyal diyareye karşı aktivitesi bildirilmiştir (Tang vd., 2009). Antidiyareik etkinin temelde 3 mekanizma ile gerçekleştiği önerilmektedir. (1) Diyarenin en önemli nedenlerinden birinin, kolera ve *E. coli* toksinleri sebebiyle su ve elektrolit sekresyonundaki artış olduğu bilinmektedir. Berberin, bakteriyal endotoksinlerce tetiklenen intestinal sekresyonu inhibe etmektedir. (2) Berberin bağırsak motilitesini düzenleyici etkiye sahiptir. Bağırsaklardan geçişin geciktirilmesi ve bağırsakta bulunan düz kasların kasılmasını azaltarak diyare nedeniyle bozulan motilitenin düzenlenmesini sağlamaktadır (Liu vd., 2016; Vuddanda vd., 2010). (3) Berberin, Crohn

hastalığı gibi patolojik durumlarda, bağırsak bariyer fonksiyonlarını geri kazandırmaktadır (Liu vd., 2016).

- **Antidiyabetik etki:** 1988 yılında, diyabet hastalarında antidiyareik etki amacıyla kullanılan berberinin hipoglisemik etkisi olduğu bildirilmiştir (Yin vd., 2012). 2300’den fazla tip II diyabet hastasıyla çalışmalarda, 0,6 – 2,7 g/gün arasında değişen dozlarda verildiğinde berberinin açlık kan glukoz düzeyini metformin ve rosiglitazonla kıyaslanacak seviyede düşürdüğü görülmüştür. Yapılan mekanizma çalışmalarında ise berberinin mitokondriyal metabolizmayı inhibe ederek AMP-aktifleştirilmiş protein kinaz (AMPK) aktivasyonuna sebep olduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak berberin, karaciğer ve kas dokularında bulunan insülin reseptör geninin ekspresyonunu uyararak insülin duyarlılığını arttırmaktadır. Bir diğer etki ise berberinin protein tirozin fosfataz 1B’nin inhibisyonu ve insülin reseptör, insülin reseptör substrat 1 ve Akt fosforilasyonu sayesinde tip II diyabet hastalarında insülin direncini düşürmesidir. Diyabetik ya da obez kemirgenlerle yapılan çalışmalarla berberinin intestinal glukagon benzeri peptid-1’in sekresyonunu arttırdığı kanıtlanmıştır. Bu mekanizmanın da berberinin glukoz düşürücü aktivitesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Kong vd., 2020). Kan glukoz seviyesinin düzenlenmesinin yanında yağ hücrelerinin proliferasyon ve farklılaşmasından sorumlu genlerin ekspresyonunun down-regülasyonu ile obeziteye karşı önleyici etkiye sahip olduğu da literatürde yer almaktadır (Ilyas vd., 2020).
- **Nörolojik etkiler:** Berberin, kan beyin bariyerini aşarak serebrospinal sıvıya dağılımının yüksek olması sayesinde çeşitli nörolojik hastalıklarda etkinliğe ve nöroprotektif aktiviteye sahip olabileceği önerilmiştir (Ye vd., 2009). Asetilkolinesteraz gibi enzimlerin inhibitörü olması ve amiloid-β kaynaklı patolojik değişimlerin üzerindeki etkileri göz önüne alınarak Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde etkinliği savunulmaktadır (Habtemariam, 2020). Yapılan çalışmalar, berberinin Alzheimer’ın yanı sıra serebral iskemi, inme ve Parkinson hastalıklarının tedavisinde de faydalı olduğunu desteklemektedir (Ghotbi Ravandi vd., 2019). Bunun dışında mental depresyon, şizofreni, anksiyete gibi psikiyatrik rahatsızlıklarda da etkinliği olduğu bildirilmiştir (Durairajan vd., 2012). Berberinin nöroprotektif etkisinin büyük bir kısmı, güçlü bir antioksidan olmasından kaynaklanmaktadır.

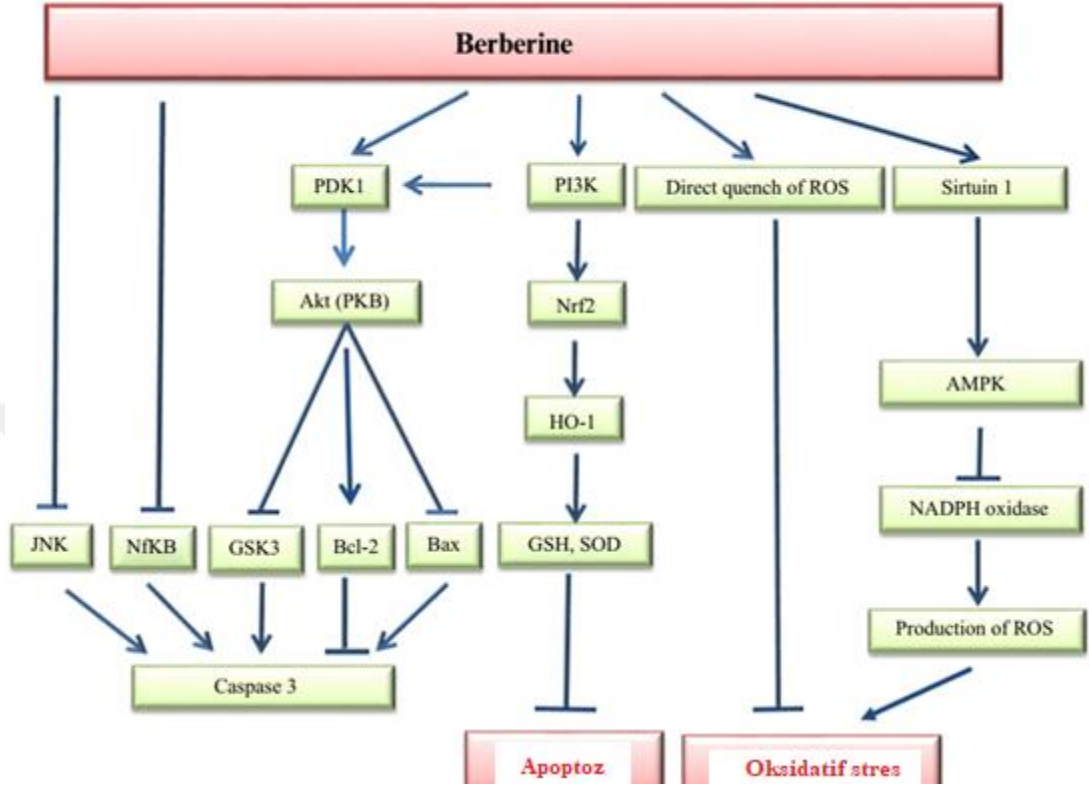
Antioksidan aktivitenin yanında antiapoptotik, antiinflamatuvar özellikleri ile nörotransmitter seviyelerinin ve nörolojik enzimlerin düzenlenmesi de nöroprotektif etkiye katkı sağlamaktadır (Imenshahidi & Hosseinzadeh, 2020).

- **Kardiyovasküler etkiler:** Yapılan çalışmalarda berberinin kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Qing ve ekibi 2018 yılında yaptıkları çalışma ile berberinin aşırı apoptoz ve otofaji engelleyerek kardiyoprotektif etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir (Qing vd., 2018). Buna ek olarak berberinin nitrik oksit aktivitesini artırarak endotelial işlevlerini düzenlediği belirtilmiştir (Cheng vd., 2013). Kardiyoprotektif ve vasküler etkilerinin yanında anthiperlipidemik ve antihipertansif etkisi de olduğu literatürde yer almaktadır (Vuddanda vd., 2010).
- **Antikanser etki:** Yapılan çalışmalar, berberinin kanser hücrelerinde apoptozun indüklenmesi, hücre döngüsünün bozması ve hücre proliferasyonunun inhibisyonu ile meme, karaciğer, nöroblastom, yumurtalık, osteosarkom, prostat, kolon ve akciğer vb. farklı kanser tiplerinde etkili olduğunu göstermektedir. Bu hususta değinilen önemli bir detay, berberinin kanser hücrelerine affinitesinin yüksek olup normal hücrelerde toksisiteye sebep olmamasıdır (Majidzadeh vd., 2020). Bir diğer çalışmada ise çeşitli moleküler mekanizmalarla etkileşimi sayesinde tümör metastazını engelleyici etkisinin yanında kemoterapiye direnç gelişimini ve nüksü engellediği belirtilmiştir (Zhang vd., 2020).

2.2.2.1. Antioksidan etki

Bir tür serin/treonin kinaz (bir diğer adıyla protein kinaz B [PKB]) olan Akt, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) tarafından aktive edilmektedir. PI3K/Akt yolağının aktivasyonu ile nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör (Nrf2)/hemeoksijenaz-1 (HO-1) yolağının aktivitesi artmaktadır. Nrf2, oksidatif stres durumunda hücrelerin yanıtının düzenlenmesinde önemli bir transkripsiyon faktörüdür. Oksidatif stres halinde Nrf2'nin nükleusa translokasyonu ile Nrf2 aracılığıyla düzenlenen HO-1 gibi genlerin transkripsiyonuyla antioksidan cevabın aktifleştirilmesinde görev yapmaktadır. Berberin oksidatif stresin azaltılmasında P13K/Akt/Bcl-2 ve Nrf2/HO-1 yolları üzerinden etki göstermektedir. P13K/Akt/Bcl-2 yolları berberinin

antioksidan aktivitesinde ve nöroprotektif etkisinde önemli bir role sahiptir (Şekil 2.8) (Imenshahidi & Hosseinzadeh, 2020).



Şekil 2.8. Berberinin antioksidan ve antiapoptotik etkilerine ait şema (Imenshahidi & Hosseinzadeh, 2020).

Berberin, serbest oksijen türlerini temizleyici olarak davranmakta ve serbest radikallere karşı koruyucu rol oynamaktadır. Bunun yanında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon (GSH) antioksidan enzimlerinin aktivitesini arttırmaktadır. Bu mekanizmalara ek olarak malondialdehit (MDA) ve myeloperoksidaz (MPO) aktivitesi, protein karbonil (PC) içeriği ve nitrik oksit (NO) miktarı gibi oksidatif stres parametrelerini azaltmaktadır (Mehrzadi vd., 2018).

2.2.2.2. Antiinflamatuvar etki

Sirtuin 1'in (Sirt1) birçok homeostaz sürecinde düzenleyici rol aldığı bilinmektedir. Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺) yapısındaki nikotinamid ribosil bağını kopararak proteinlerden gelen asetil grubunu NAD⁺'a eklemektedir. Bu sayede kromozom yapısının sıkılaştırılmasıyla inflamasyonda rol oynayan genlerin

transkripsiyonunu baskılamaktadır. Zhang ve ekibinin (2017) yaptığı çalışma, berberinin proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu azaltmakla birlikte nükleer faktör kappa B (NF- κ B) yolağının aktivasyonunu Sirt1 aracılığıyla inhibe ettiğini göstermektedir (Zhang vd., 2017).

Birincil olarak monosit veya makrofajlar tarafından salgılanan TNF- α , diğer inflammatuar sitokinlerin üretimlerini uyarmakta ve oksijen serbest radikallerinin sekresyonuna katılmaktadır. Bu süreçler doku hasarına neden olmaktadır. TNF- α tarafından üretilen inflammatuar sitokinlerden IL-1 β , TNF- α 'nın inflammatuar etkilerini daha da arttıran bir interlökin-1 (IL-1) alt tipidir. IL-6 ise kan damarlarının inflammatuar yanıtından sorumlu olmakla birlikte hücre proliferasyon ve farklılaşması, immün yanıt ve stres yanıtını düzenleyici etkisi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar, berberinin inflammatuar sitokinleri ve gen ekspresyonlarını anlamlı derecede azaltabildiğini göstermektedir (Wang vd., 2018).

2.2.3. Yan etkiler

Berberin, klinik dozlarda kullanıldığında toksisitesi olmayan bir alkaloid olarak tanımlanmaktadır. LD₅₀ (popülasyonun %50'sinde letal etki yaratan doz) değeri Swiss albino fareler için akut uygulamada 500 mg/kg iken kronik uygulamada (10 gün) 150 mg/kg olarak literatürde yer almaktadır (Kulkarni & Dhir, 2010). Sıçanlar için LD₅₀ değeri intraperitoneal uygulamada 205 mg/kg olmakla birlikte, 50 mg/kg dozunda uygulandığında deneklerin %40'ında diyare geliştiği bildirilmiştir (N. Singh & Sharma, 2018). Oral yoldan kullanımda ise sıçanlar için berberinin LD₅₀ değeri literatürde 1000 mg/kg'dan fazla olarak yer almaktadır (Rad vd., 2017). İntraperitoneal ve oral LD₅₀ dozlarının arasındaki farkın yüksekliği, berberinin bağırsaktan emilimi ve kana geçişinin çok düşük olmasıyla açıklanabilmektedir (Li vd., 2017).

Kedilerde oral 100 mg/kg dozda uygulamanın 6-8 saat içerisinde kusmaya sebep olduğu ve aynı doza 8-10 gün devam edilmesi durumunda tüm deneklerin ölümüne sebep olduğu gözlemlenmiştir. Yine kedilerde 10 gün boyunca oral yoldan 50-100 mg/kg uygulamanın ince ve kalın bağırsaklarda hemorajik inflamasyon problemlerine sebep olduğu bildirilmiştir. Köpeklerde daha düşük dozda uygulama ile salya artışı, bulantı, diyare, kusma, kas titremesi ve bazı durumlarda felç gözlemlenmiştir. Berberin subakut zehirlenmesinde gastrik ülser, kronik artrit, karaciğer ve böbrekte büyüme, vücut ağırlığında %30'a kadar artış ve bilirubin protein

bağlanmasında azalmalar sıçanlarla yapılan deneylere ait veriler olarak literatürde yer almaktadır. Subkronik toksisite deneylerinde ise akciğer ve karaciğer hasarı meydana gelmiştir. Bunun yanında berberin maruziyetinde uterin kasılmaları ile birlikte teratojenik etki gözlemlenebileceği bildirilmiştir (Singh & Sharma, 2018).

Berberin ile tedavi gören hastaların %34,5'inde gastrointestinal yan etkiler bildirilmiştir. Bu klinik çalışmada gözlemlenen yan etkiler diyare, kabızlık ve karın ağrısı olmakla birlikte tedavinin kesilmesinin ya da dozun azaltılmasını takiben yan etkilerin birkaç gün içerisinde kaybolduğu literatürde yer almaktadır (Liu vd., 2016).

Berberinin nöroprotektif etkisi ve nörodejeneratif hastalıklara karşı kullanımı dikkat çekmektedir; ancak yüksek dozlarda sinir sisteminde birikimi ve nörotoksositeye sebep olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (Ghotbi Ravandi vd., 2019). Özetle, berberinin kullanımında uygulama yolu ve dozu ile toksisite ilişkisinin aydınlatılması gerekmektedir (Zhou vd., 2020).

Bu çalışmanın amacı, 60 mg/kg intraperitoneal 5-FU uygulanan ve dudak içindeki mukoza yapısında travma oluşturulan sıçanlarda 75, 150 ve 300 mg/kg berberin uygulamasının gastrointestinal sistem üzerindeki etkisinin farklı parametreler kullanılarak araştırılmasıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Gereçler

3.1.1. Kullanılan hayvanlar

Deneylerde yetişkin Wistar Albino cinsi erkek sıçanlar kullanılmıştır. Kullanılan sıçanlar yaklaşık 200-300 g ağırlığındadır. Sıçanlar, deney başlangıcından bir hafta önce laboratuvarında 12 saat karanlık 12 saat aydınlık döngüsünde, 24 ± 1 °C sıcaklıkta iyi havalandırılan odalarda çalışma ortamına uyum sağlamaları amacıyla barındırılmıştır. Adaptasyon süreci ve deney esnasında standart hayvan yemi ve çeşme suyu ile beslenmişlerdir. Çalışma boyunca gerçekleştirilen tüm deneyler, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun onayının ardından yapılmıştır (Dosya Kayıt No.693).

3.1.2. Kullanılan cihazlar

ELISA okuyucu	BiotekPowerWave XS
Hassas terazi	Ohaus
İnkübatör	Lab. Companion S1-600
Manyetik karıştırıcı	DAIHAN Vorteks Heidolp REAX control
Otomatik pipetör	Eppendorf
Pipet seti	Bran
Polarize ışık mikroskobu	Olympus BX51
Soğutmalı santrifüj	Eppendorf (5810R)

3.1.3. Kullanılan Kimyasal Madde ve Kitler

5-Florourasil	Koçak farma, Türkiye
Berberin	Fluoro Chem, İngiltere
Fosfat tamponu (PBS) tablet	BIOMATİK, Kanada

Interlökin 6 (IL-6) Rat ELISA Kit	Shanghai Yl biotech, Çin
Ketamin (Ketalar®)	Pfizer, Türkiye
Ksilazin (Rompun®)	Bayer, Türkiye
Nükleer faktör kappa B (NF-κB) Rat ELISA Kit	Shanghai Yl biotech, Çin
Total antioksidan seviye (TAS) Rat ELISA Kit	Rel Assay Kit Diagnostics, Türkiye
Total oksidan seviye (TOS) Rat ELISA Kit	Rel Assay Kit Diagnostics, Türkiye
Tümör nekroz faktör alfa (TNF-α) Rat ELISA Kit	Shanghai Yl biotech, Çin

3.2. Yöntem

3.2.1. Deney protokolü

Deney grupları 8 adet hayvandan oluşan 5 grupta toplam 40 adet Wistar Albino cinsi yetişkin erkek sıçandan oluşturulmuştur. Berberin uygulanan gruplardaki sıçanlara fosfat tamponu (PBS) içinde hazırlanmış berberin 75 mg/kg, 150 mg/kg ve 300 mg/kg dozlarda 7 gün boyunca oral yoldan uygulanmıştır. Kontrol ve 5FU gruplarına 7 gün boyunca PBS oral yoldan uygulanmıştır. Deney gruplarına ait açıklamalar aşağıda ve Tablo 3.1’de verilmiştir:

Grup 1: 7 gün oral yoldan PBS uygulanmış sıçanlar (n=8) (KONTROL)

Grup 2: 7 gün ardışık olarak 60 mg/kg dozda intraperitoneal 5-FU ve dudak içine travma uygulanmış sıçanlar (n=8) (5FU)

Grup 3: 7 gün oral yoldan 75 mg/kg dozda PBS içinde çözdürülmüş berberin uygulanmış ve aynı zamanda ardışık olarak 60 mg/kg dozda intraperitoneal 5-FU ve dudak içine travma uygulanmış sıçanlar (n=8) (BER75)

Grup 4: 7 gün oral yoldan 150 mg/kg dozda PBS içinde çözündürülmüş berberin uygulanmış ve aynı zamanda ardışık olarak 60 mg/kg dozda intraperitoneal 5-FU ve dudak içine travma uygulanmış sıçanlar (n=8) (BER150)

Grup 5: 7 gün oral yoldan 300 mg/kg dozda PBS içinde çözündürülmüş berberin uygulanmış ve aynı zamanda ardışık olarak 60 mg/kg dozda intraperitoneal 5-FU ve dudak içine travma uygulanmış sıçanlar (n=8) (BER300)

Tablo 3.1. Hayvan grupları ve deney planı.

Gün	Grup				
	KONTROL	5FU	BER75	BER150	BER300
1. Gün	PBS (oral)	5-FU (i.p.)	75 mg/kg berberin (p.o.) + 5-FU (i.p.)	150 mg/kg berberin (p.o.) + 5-FU (i.p.)	300 mg/kg berberin (p.o.) + 5-FU (i.p.)
2. Gün	PBS (oral)	TRAVMA	75 mg/kg berberin (p.o.) + TRAVMA	150 mg/kg berberin (p.o.) + TRAVMA	300 mg/kg berberin (p.o.) + TRAVMA
3. Gün	PBS (oral)	5-FU (i.p.)	75 mg/kg berberin (p.o.) + 5-FU (i.p.)	150 mg/kg berberin (p.o.) + 5-FU (i.p.)	300 mg/kg berberin (p.o.) + 5-FU (i.p.)
4. Gün	PBS (oral)	TRAVMA	75 mg/kg berberin (p.o.) + TRAVMA	150 mg/kg berberin (p.o.) + TRAVMA	300 mg/kg berberin (p.o.) + TRAVMA
5. Gün	PBS (oral)	5-FU (i.p.)	75 mg/kg berberin (p.o.) + 5-FU (i.p.)	150 mg/kg berberin (p.o.) + 5-FU (i.p.)	300 mg/kg berberin (p.o.) + 5-FU (i.p.)
6. Gün	PBS (oral)	TRAVMA	75 mg/kg berberin (p.o.) + TRAVMA	150 mg/kg berberin (p.o.) + TRAVMA	300 mg/kg berberin (p.o.) + TRAVMA
7. Gün	PBS (oral)	5-FU (i.p.)	75 mg/kg berberin (p.o.) + 5-FU (i.p.)	150 mg/kg berberin (p.o.) + 5-FU (i.p.)	300 mg/kg berberin (p.o.) + 5-FU (i.p.)

3.2.2. Örneklerin alınması

Gruplara 7 günlük uygulamanın ardından son ilaç dozunun 24 saat sonrasında örnek toplanmasına dair protokoller aşağıdaki gibidir:

- Deney gruplarını oluşturan sıçanlara 7 günlük uygulama süresi sonunda intraperitoneal olarak 60 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg ksilazin ile genel anestezi uygulanmış ve ardından servikal dislokasyon yoluyla ötenazi sağlanmıştır.

- Ötenazi yapılan sıçanların kalbinden kan alınmış, alınan kanlar oda sıcaklığında 5000 rpm’de 15 dakika boyunca santrifüj edilerek sitokin ve oksidatif stres değerlendirmeleri yapılana kadar -80°C’de saklanmıştır.
- Sıçanların batınları açılarak makroskopik olarak incelenmiş, ileum ve çekumdan doku kesitleri %10’luk formaldehit solüsyonu içeren kaplara konularak histolojik inceleme için ayrılmıştır.

3.2.3. Biyokimyasal analizler

3.2.3.1. Oksidatif stres değerlendirmesi

Oksidatif stresin değerlendirilmesi için sıçanlardan toplanan kanlarda oksidatif stresin değerlendirilmesi amacıyla aşağıdaki adımlar izlenmiştir:

- Total Antioksidan Seviye (TAS) ölçümü: Örneklerin total antioksidan status düzeyleri, Rel Assay marka ticari kitler (Rel Assay Kit Diagnostics, Türkiye) kullanılarak ölçülmüştür. Bu amaçla kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür analogu olan Trolox kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar litrede bulunan milimolar Trolox ekivalanı (mmol TroloxEquiv/L) olarak ifade edilmiştir (Rel Assay Diagnostics, 2012).
- Total Oksidan Seviye (TOS) ölçümü: Örneklerin total oksidan status düzeyleri, Rel Assay marka ticari kitler (Rel Assay Diagnostics, Türkiye) kullanılarak ölçülmüştür. Bu amaçla kalibratör olarak hidrojen peroksit (H_2O_2) kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar litrede bulunan mikromolar hidrojen peroksit ekivalanı ($\mu\text{mol } H_2O_2\text{Equiv/L}$) olarak ifade edilmiştir (Rel Assay Diagnostics, 2012).
- Oksidatif stres indeksinin (OSI) hesaplanması: TOS düzeylerinin TAS düzeylerine oranının yüzde derecesi, oksidatif stres indeksi olarak ifade edilmektedir. Hesaplanan sonuçlar arbitrary unit (AU) olarak ifade edilmek üzere aşağıdaki denklem kullanılarak elde edilmiştir (Erel, 2005):

$$\text{Oksidatif Stres İndeksi (AU)} = \frac{\text{TOS } (\mu\text{mol } H_2O_2\text{Equiv/L})}{\text{TAS (mmol TroloxEquiv/L)} \times 10}$$

3.2.3.2. Sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi

Sıçanlardan toplanan kanlarda sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi amacıyla IL-6 (Shanghai Y1 biotechCo. Ltd. Rat Interleukin-6 ELISA Kit, Çin), TNF- α (Shanghai Y1 biotechCo. Ltd. Rat TNF- α ELISA Kit, Çin) ve NF- κ B (Shanghai Y1 biotechCo. Ltd. Rat NF- κ B ELISA Kit, Çin) ELISA kitleri kullanılmıştır. Her kit için firma tarafından temin edilen kullanım talimatında yer alan deney prosedürleri takip edilerek çalışılmıştır.

3.2.4. Histolojik değerlendirme

Anestezi altındaki sıçanlardan alınan jejunum ve ileum parçaları %10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde 24 saat fikse edilmiştir. Fikse edilen dokular 6 saat yıkandıktan sonra rutin doku takip işlemlerinden (dehidratasyon, şeffaflandırma, parafin emdirme ve parafin içerisine gömme) geçirilerek parafin bloklar haline getirilmiştir. Lamlara parafin bloklardan 5 μ m kalınlığında kesitler alınarak rutin hematoksilin-eozin (HE) boyaması (deparafinizasyon, hidratasyon, HE boya basamakları ve dehidratasyon) yapılarak, lamlar entellam ile kapatılmıştır. Histolojik preparat haline getirilen jejunum ve ileum dokuları dijital fotoğraf makinası takılı mikroskopta incelenerek gruplara ait temsili resimler çekilmiştir.

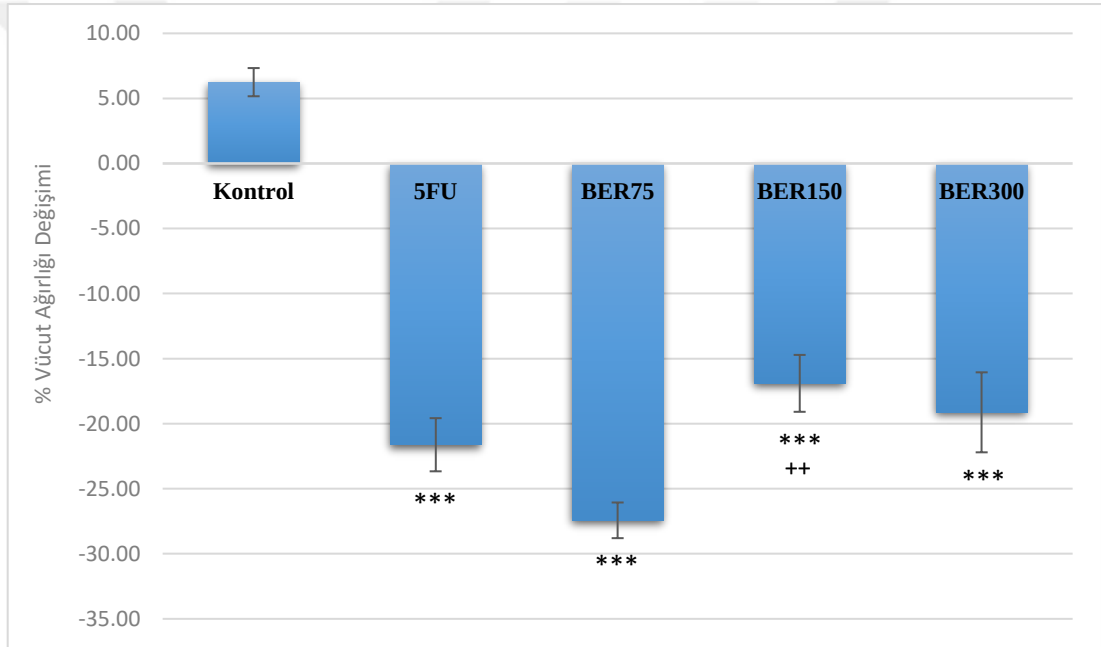
3.2.5. İstatistiksel analiz

Çalışmadan elde edilen tüm veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak belirtilmiştir. Normal dağılım gösteren ve bağımsız gruplardan oluşan değişkenlerin değerlendirilmesinde OneWay Analysis of Variance testi uygulanmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin değerlendirilmesinde ise Kruskal-Wallis OneWay Analysis of Variance on Ranks testi kullanılmıştır. Anlamlılığın ifade edilmesinde $p < 0,05$ kabul edilmiştir. Tüm veri analizlerinde SPSS 21.0 paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Morfometrik Bulgular

Deneyde kullanılan tüm hayvanların deney başlangıcında ve bitişinin ardından vücut ağırlıkları ölçülmüştür. Hayvanların vücut ağırlıklarındaki değişim oranı Şekil 4.1’de gösterilmiştir. Grafikte deney süresince kontrol grubundaki hayvanların ağırlıkları artarken, diğer gruplardaki hayvanların kilo kaybettiği görülmektedir. Kontrol grubu ile diğer gruplarda vücut ağırlığı değişim oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı derece fark bulunmuştur. Ayrıca BER75 ve BER150 gruplarındaki vücut ağırlığı değişim oranlarında anlamlı derece fark olduğu gözlemlenmiştir.

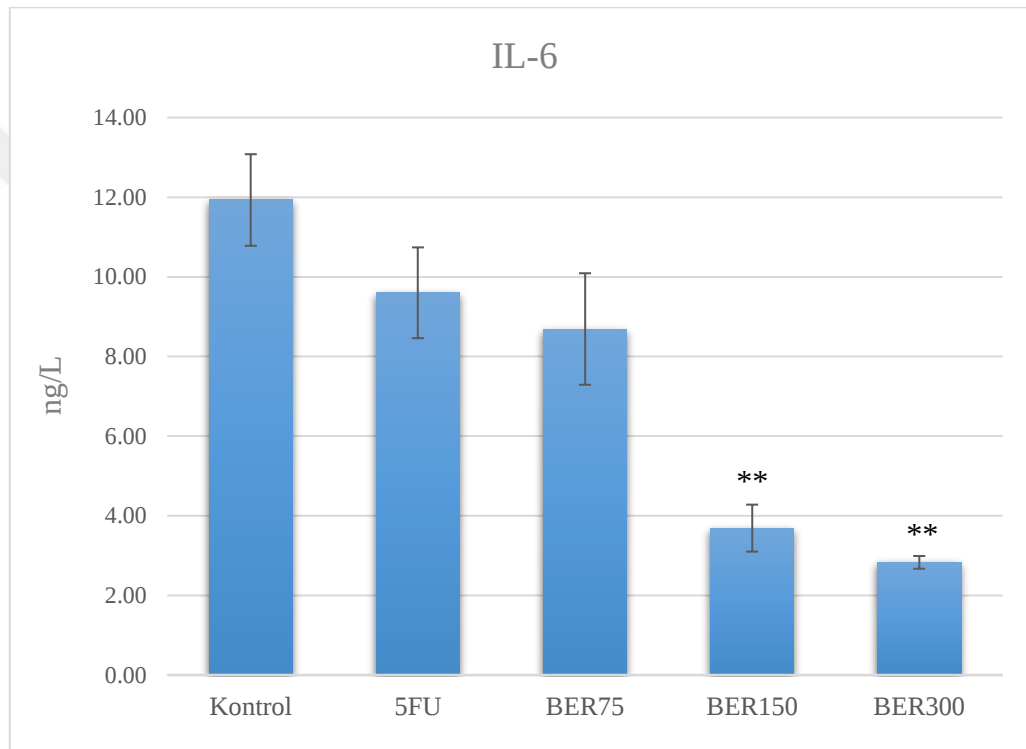


Şekil 4.1. Grupların deney başlangıç ve bitişindeki vücut ağırlıklarının değişim oranını gösteren grafik. (***) $p < 0,001$ kontrole göre, ++ $p < 0,01$ BER75’e göre anlamlılığı ifade etmektedir)

4.2. Biyokimyasal Bulgular

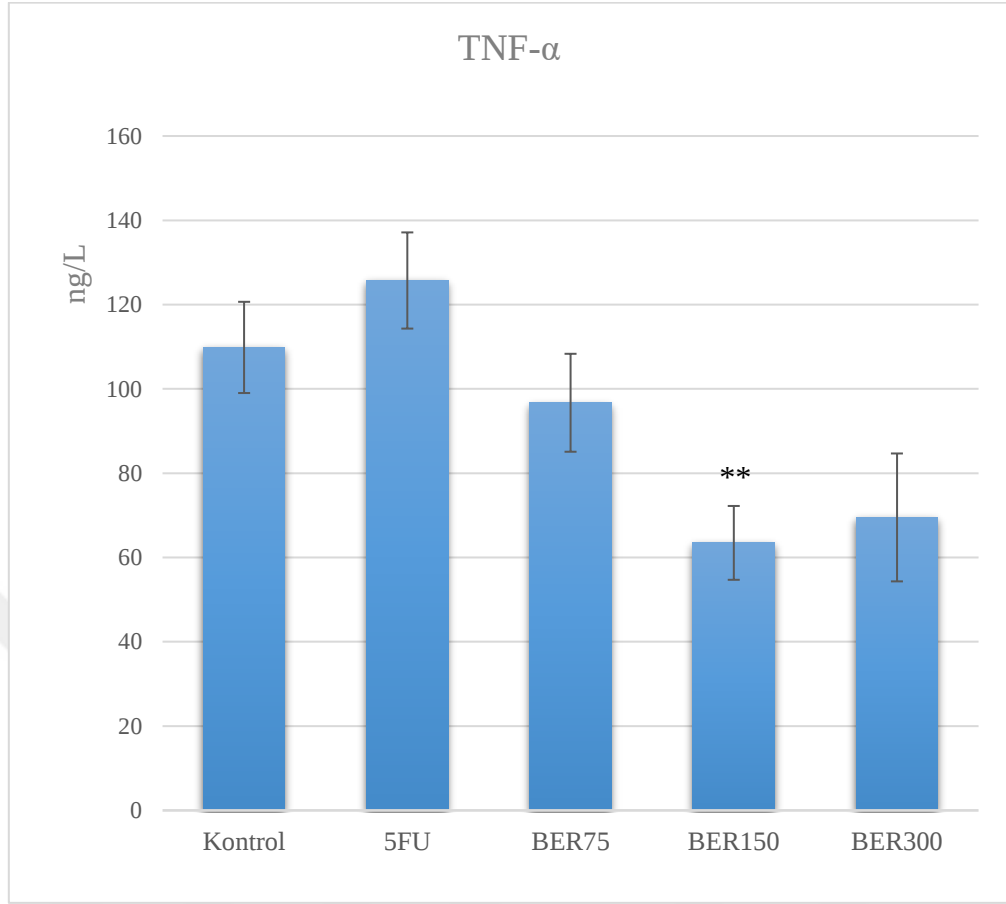
TAS ve TOS değerlerinden hesaplanan OSI değerleri incelendiğinde, kontrol grubunda $0,025 \pm 0,007$ AU ve 5FU grubunda $0,022 \pm 0,006$ AU olarak tespit edildiği görülmekte olup, gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı görülmektedir ($p > 0,05$). BER75, BER150 ve BER300 gruplarında ise OSI değerleri $0,018 \pm 0,003$, $0,026 \pm 0,009$ ve $0,021 \pm 0,008$ AU olarak saptanmış olmakla beraber sonuçlar istatistiksel olarak analiz edildiğinde hiçbir grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Deney gruplarının kan IL-6 düzeylerini gösteren grafik Şekil 4.2’de verilmiştir. Grafikte kontrol grubundan BER300’e kadar tüm gruplarda IL-6 düzeylerinin azaldığı gözlemlenmektedir. Kontrol grubunda $11,93 \pm 1,15$ ng/ml olan IL-6 düzeyi 5FU grubunda $9,60 \pm 1,14$ ng/ml değerine düşmüştür ($p > 0,05$). 5FU grubu ile karşılaştırıldığında ise IL-6 düzeylerinin BER75 grubunda hafif ancak BER150 ve BER300 gruplarında anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmektedir (BER75, BER150 ve BER300 için IL-6 düzeyleri sırasıyla $8,69 \pm 1,40$ ng/ml, $p > 0,05$; $3,69 \pm 0,59$ ng/ml, $p = 0,002$ ve $2,83 \pm 0,16$ ng/ml, $p = 0,002$).



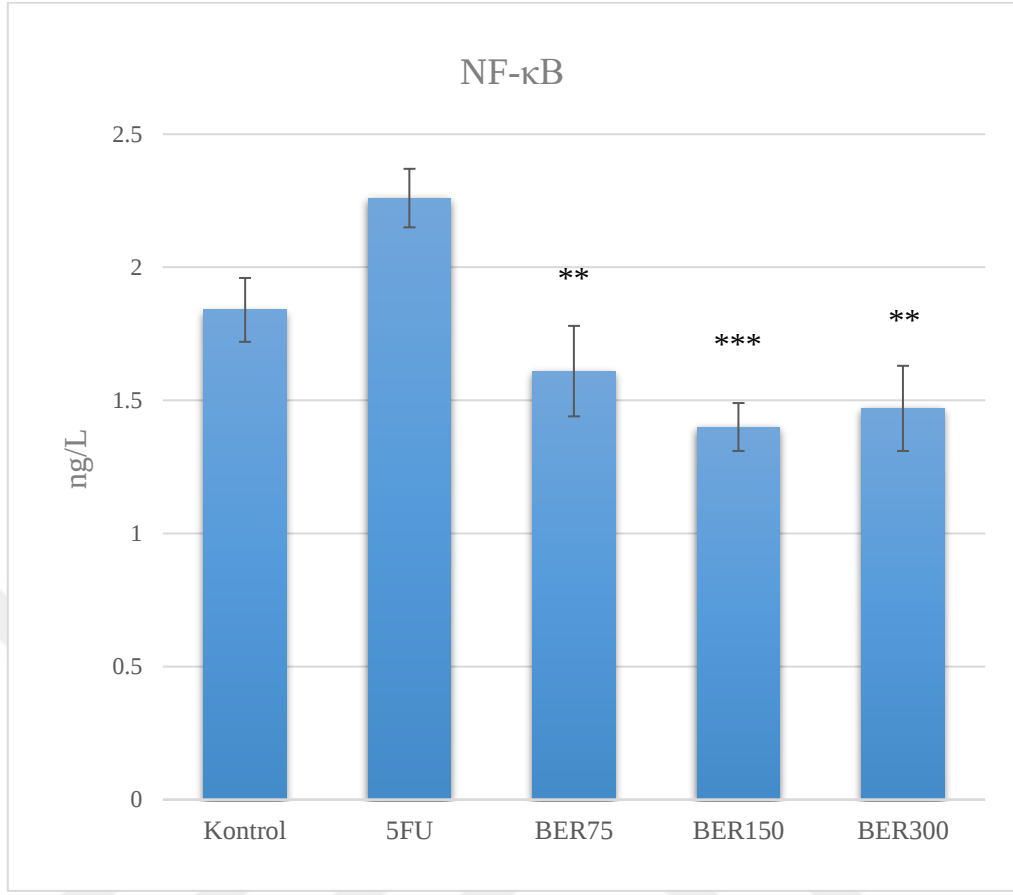
Şekil 4.2. Grupların kan IL-6 düzeylerini gösteren grafik. (**p = 0,002 5FU’ya kıyasla anlamlılığı ifade etmektedir)

Deney hayvanlarının kan TNF- α düzeyleri Şekil 4.3’te grafik olarak gösterilmiştir. Grafikte, 5FU grubunun TNF- α değerlerinin kontrol grubuna kıyasla yükselmiş olduğu net bir şekilde görülmektedir ($p > 0,05$). Yine grafikte görüldüğü üzere BER75, BER150 ve BER300 gruplarında kan TNF- α düzeylerinin azalmıştır; ancak sadece BER150 grubu ile 5FU grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur (BER150 için $p = 0,003$, BER75 ve BER300 için $p > 0,05$).



Şekil 4.3. Grupların kan TNF- α düzeylerini gösteren grafik (**p = 0,003 5FU'ya kıyasla anlamlılığı ifade etmektedir).

Deney hayvanlarının kan NF- κ B düzeyleri Şekil 4.4'teki grafikte gösterilmiştir. Grafikte kontrol grubuna göre 5FU grubunda kan NF- κ B düzeylerinin arttığı görülmektedir. Yine grafiğe bakıldığında NF- κ B düzeylerinin 5FU'ya kıyasla BER75, BER150 ve BER300 gruplarında azaldığı görülmektedir. Her üç tedavi grubunda da 5FU grubuna kıyasla anlamlı derecede azalma mevcuttur. Anlamlılık düzeyleri BER75 için p = 0,008; BER150 için p < 0,001 ve BER300 için p = 0,003'tür.



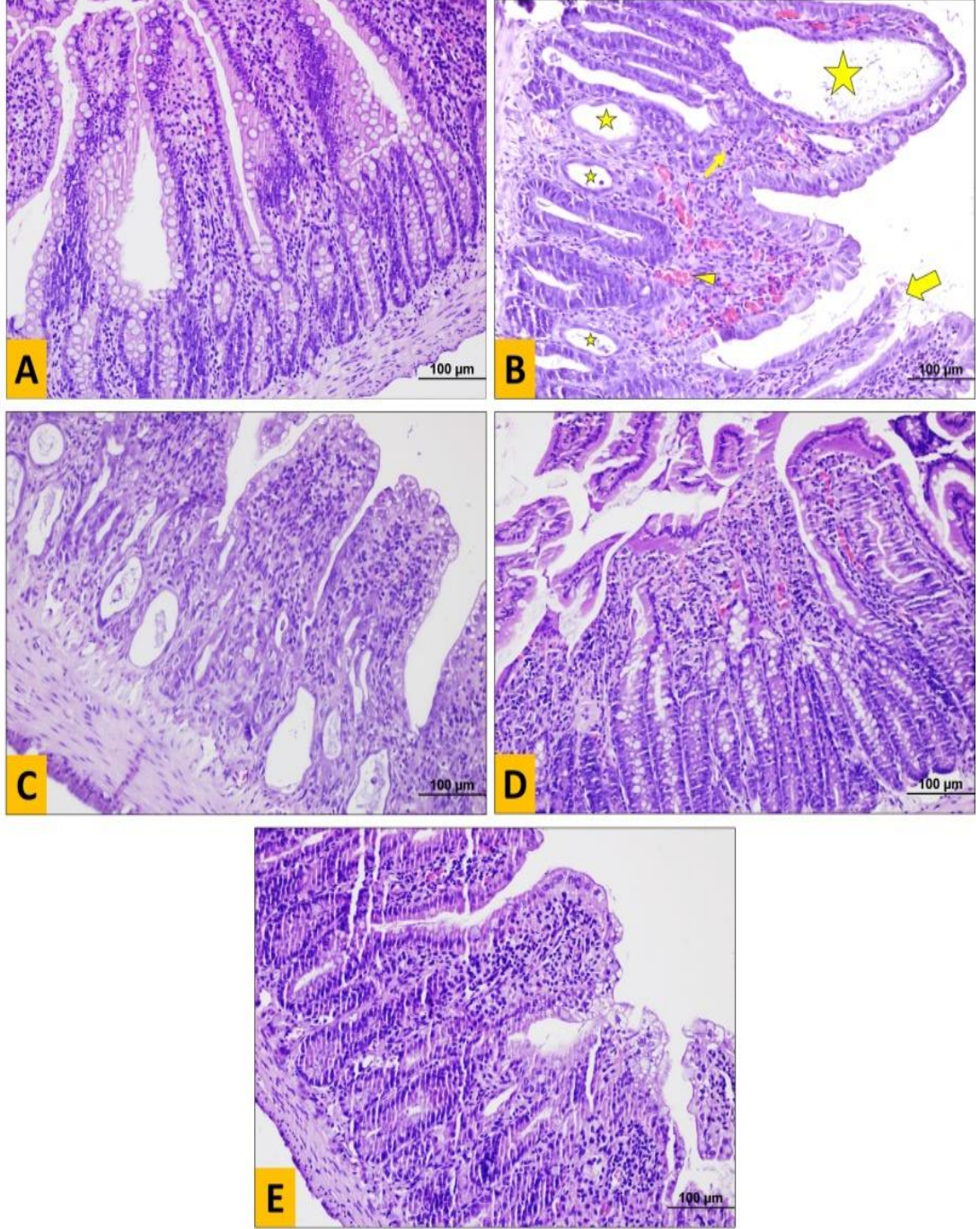
Şekil 4.4. Grupların kan NF-κB düzeylerini gösteren grafik (**p < 0,05; ***p < 0,001 5FU grubuna kıyasla anlamlılığı ifade etmektedir).

4.3. Histolojik Bulgular

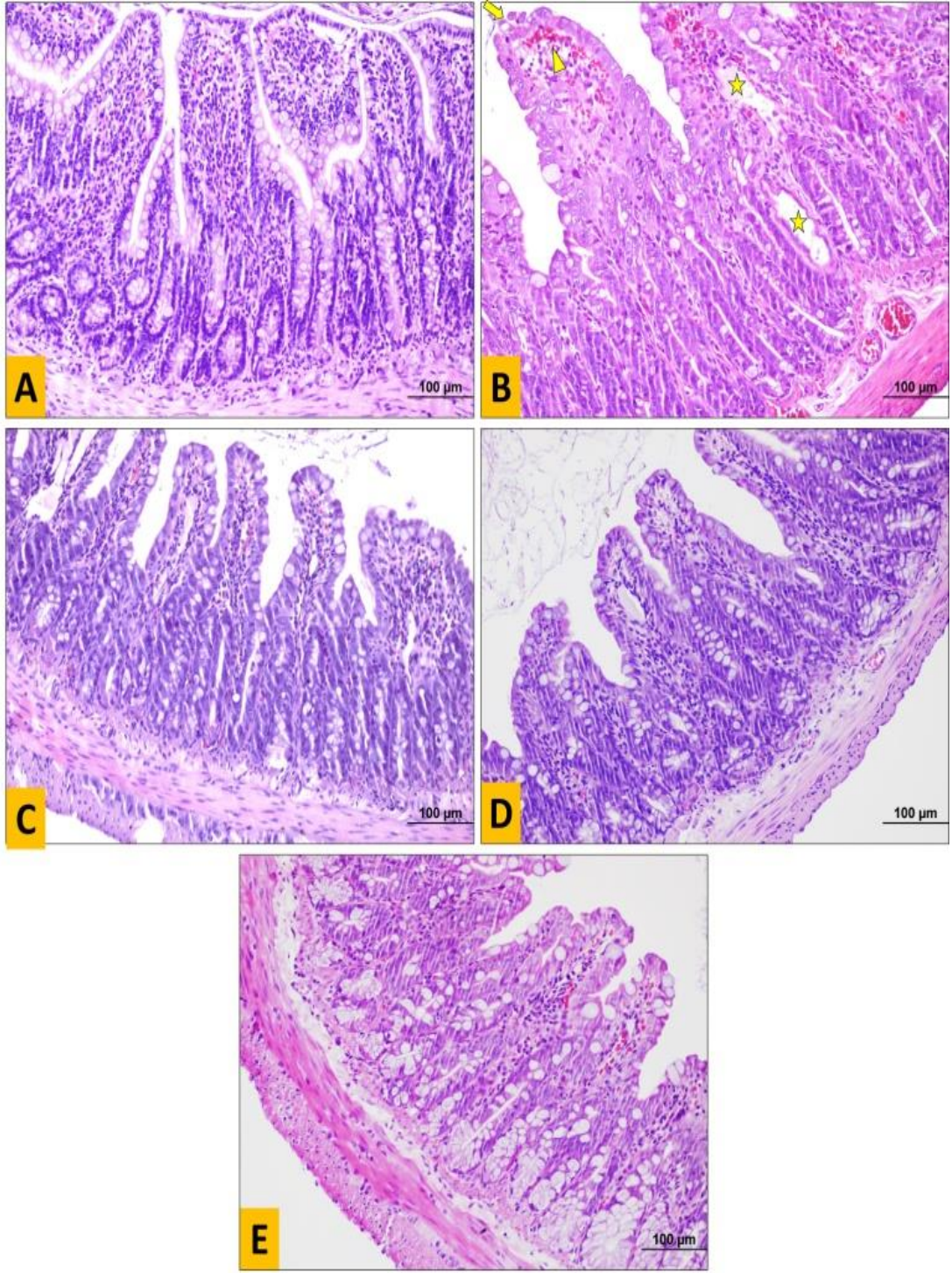
4.3.1. Genel histopatolojik değerlendirme

Jejunum ve ileum histopatolojik olarak ayrı ayrı incelenmiştir. 5-FU'nun en çok jejunumu etkilediği görülmüştür. Gruplar arası jejunum kesitleri incelendiğinde kontrol grubunun normal bir histolojik yapıya sahip olduğu görülmüştür. 5-FU verilen grupta yoğun epitel hasarı, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, kanama ve ödem odakları belirlenmiştir. 75, 150 ve 300 mg/kg berberin uygulanan gruplarda berberinin doz bağımlı bir şekilde 5-FU'nun neden olduğu hasarı azalttığı saptandı. İleumda da kontrol grubunun normal histolojik yapıda olduğu, 5FU grubunda jejunumdan daha az olmak üzere epitel hasarı, kanama ve ödem patolojilerinin devam ettiği ve tedavi

gruplarında da doz bağımlı bir düzelme olduğu görüldü. Jejunum kesitlerine ait görüntüler Şekil 4.5'te, ileum kesitlerine ait görüntüler ise Şekil 4.6'da verilmiştir.



Şekil 4.5. Jejunum kesitlerinin hematoksilin-eozin boyaması. Kontrol grubunun (A) normal histolojide olduğu görüldü. 5FU grubunda (B) epitel hasarı (kalın ok), inflamatuvar hücre infiltrasyonu (ince ok), kanama (ok başı) ve ödem (yıldız) odakları belirlendi. 75 (C), 150 (D) ve 300 (E) mg/kg berberin uygulanan gruplarda doz bağımlı bir şekilde 5-FU'nun neden olduğu hasarın azaldığı saptandı. Tüm barlar 100 µm'dir.



Şekil 4.6. İleum kesitlerinin hematoksilen-eozin boyaması. Kontrol grubunun (A) normal histolojide olduğu görüldü. 5FU grubunda (B) epitel hasarı (Kalın ok), kanama (Ok başı) ve ödem (Yıldız) odakları belirlendi. 75 (C), 150 (D) ve 300 (E) mg/kg berberin uygulanan gruplarda doz bağımlı bir şekilde 5-FU'nun neden olduğu hasarın azaldığı saptandı. Tüm barlar 100 µm'dir.

5. TARTIŞMA

Wistar Albino cinsi yetişkin erkek sıçanlarla 7 gün boyunca yürütülen bu çalışmada, 5-FU kaynaklı gastrointestinal sistemde meydana gelen doku hasarına karşı farklı dozlarda uygulanan berberinin etkisi araştırılmıştır. Deney sonuçlarının değerlendirilmesinde ana parametreler hayvanların deney başlangıç ve bitişindeki vücut ağırlıklarının değişimi, kan TNF- α , NF- κ B ve IL-6 düzeyleri, OSI değerleri ile histopatolojik bulgulardır. Deney hayvanlarının ağız mukozalarında oluşturulan travmaların değerlendirilmesinde anlamlı sonuçlar elde edilemediğinden sonuçlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Deney hayvanlarının 5-FU uygulamasına bağlı vücut ağırlıklarında azalma görüldüğüne dair örnek niteliğindeki deneyler literatürde mevcuttur (Sakai vd., 2014; Cool vd., 2004; Ali vd., 2019). 5-FU ile tedaviye bağlı olarak bağırsaklarda apoptozun artışı ve proliferasyonun azalmasını takiben kript hücrelerinin homeostazları bozulmakta ve villus yapıları kısılmaktadır (Chen vd., 2021; Torres vd., 2008). Bu süreçler intestinal mukozit oluşumuyla sonuçlanmaktadır. İntestinal mukozitin tedaviye devam edilmesiyle ağırlaşması, besinlerin emiliminin azalması ve iştahsızlıkla sonuçlanmakta ve kilo kaybının temel nedenlerini oluşturmaktadır (Trindade vd., 2018; Yasuda vd., 2013). Yapılan bazı çalışmalarda deney hayvanlarında aşırı kilo kaybından dolayı ölüm gerçekleştiği de bildirilmiştir (Yasuda vd., 2013).

Tez çalışmasına en yakın örnek olan bir çalışmada, Chen ve ekibi (2020) tarafından Sprague-Dawley türü sıçanlara 40 mg/kg dozda intraperitoneal 5-FU uygulamasının yanında 100 mg/kg dozda berberin uygulanmıştır. Çalışmada sadece 5-FU uygulanan hayvanların kilo kayıplarının berberin uygulanan gruba kıyasla daha fazla olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. BER150 ve BER300 grubundaki hayvanların vücut ağırlıklarındaki azalmanın 5FU grubuna kıyasla daha az olması, Chen ve ekibince yürütülen çalışmanın sonuçlarıyla uyum göstermektedir. 5-FU'nun yan etkilerinin doza bağımlı olarak ağırlaştığı göz önünde bulundurulduğunda (Kline vd., 2014), tez çalışmamızda hayvanlara daha yüksek 5-FU uygulanması, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmayışının sebeplerinden biri olarak değerlendirilebilir. Buna paralel olarak BER75 grubundaki kilo kaybının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde BER150 grubuna kıyasla yüksek

oluşu, uygulanan 5-FU'nun verdiği hasarın kompanse edilebilmesi için yeterli berberin dozuna ulaşamadığının bir göstergesi olarak değerlendirilebilir (Chen vd., 2020). BER300 grubunda BER150 ile kıyaslandığında vücut ağırlığında daha fazla azalma görülmesine rağmen fark anlamlı düzeyde değildir. Bu durum, berberinin doza bağımlı yan etkilerinin 300 mg/kg uygulamada etkisinin olabileceği ihtimalini akla getirmektedir (Liu vd., 2016).

Tez çalışmamızda oksidatif stres indeksi (OSI) hesaplanmasında ELISA kitleri kullanılarak elde edilen TAS ve TOS değerleri kullanılmış ve alınan sonuçların anlamlı olmadığı görülmüştür. ELISA, uzun yıllardır biyolojik sıvılardan tayin amacıyla sıklıkla kullanılan, üstünlüklerinin yanı sıra çeşitli kısıtlamalara sahip bir yöntemdir. Birçok alt tipi olmakla beraber her ELISA kit için bir uygulama yöntemi olup, uygulamalar kitin kendi direktiflerine uygun olarak yapılmalıdır. Aydın, 2015 yılında yayınladığı çalışmada ELISA ölçümlerinde karşılaşılabilecek hata kaynaklarını farklı başlıklar altında incelemiştir. Bu başlıklar arasında kesinlik, doğrusalılık, geri kazanım gibi validasyon parametreleri ile ilişkili analitik hatalar, deneyimsiz çalışan kaynaklı hatalar, ekipman arızaları veya reaktiflerin degradasyonu ile oluşabilecek hatalar ve biyolojik numunelerin miktarlarının doğru ölçülememesi ya da numune miktarının yetersizliği kaynaklı hatalar yer almaktadır (Aydın, 2015). Sonuçların anlamsızlığı, literatür ile ilişkilendirilememesi ve ELISA yönteminin hatalar karşısında hassasiyeti göz önünde bulundurulduğunda, uygulama esnasında meydana gelen bir hatanın elde edilen verilerin kullanılamamasına yol açtığı düşünülmektedir. Bu nedenle sonuçların değerlendirilmesi aşamasına OSI değerleri dahil edilmemiştir.

İntestinal mukozit oluşumunda iki ayrı mekanizmanın temel olarak rol aldığı önerilmektedir. Bunlardan ilki, kemoterapi nedeniyle reaktif oksijen türevlerinin oluşmasını takiben hücre, doku ve damarlarda hasar meydana gelmesidir. Diğer mekanizma ise proinflatuar sitokinlerin sentezi üzerinden gerçekleşmektedir. Sentezlenen sitokinlerin başında tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6) ve interferon gamma (INF- γ) gelmektedir. Sitokinlerin sentezi, ileri derece doku hasarı oluşumunun ilk aşamasıdır (Smith vd., 2008; Mashtoub vd., 2013). Tüm bu süreçler, 5-FU'nun intestinal bariyer fonksiyonları üzerindeki yıkıcı etkisinde büyük bir öneme sahiptir (Liu vd., 2021). Esansiyel yağlar, tanen, saponin,

flavonoit ve alkaloit türevlerinin proinflamatuvar sitokinlerin sentezini azaltarak mukozitin iyileşmesinde rol aldığı bildirilmiştir. Morais ve ekibinin 2021 yılında yayınladığı derleme çalışmasında flavonoit, alkaloit, antosiyanin vb. yapılarındaki bitkisel aktif bileşikler ve *Chamomilla recutita* L., *Pistacia atlantica*, *Calendula officinalis*, *Olea europaea* gibi bitkiler kullanılarak mukozit tedavisinin hedeflendiği birçok yayın incelenmiştir (Morais vd., 2021).

Sitokinler ile doku hasarında etkili olan önemli süreçlerden birinin nükleer faktör kappa B (NF- κ B) aktivasyonu olduğu bilinmektedir (Liu vd., 2021). Pandey ve arkadaşları (2008), yaptıkları çalışmada berberinin apoptotik, karsinojenik ve inflamatuvar süreçlerin ve TNF- α , IL-6, siklooksijenaz-2 (COX-2) seviyelerinin üzerindeki düzenleyici etkilerinden hareketle berberinin etkisinin NF- κ B yolağından hareketle gerçekleştiğini önermişlerdir. NF- κ B, inaktif halde iken sitoplazmada p50, p65 ve nükleer faktör kappa B inhibitörü (I κ B) alt birimlerinden oluşan bir heterotrimer halinde bulunmaktadır. Aktivasyonunu takiben, I κ B fosforilasyon ve ubiquinasyon bağımlı degradasyona uğramaktadır. Bu süreç, NF- κ B kompleksinin serbest kalarak çekirdeğe girişi ve belirli genlerin ekspresyonu ile sonuçlanmaktadır. Yapılan çalışmada berberinin NF- κ B üzerindeki etkisini I κ B kinazın direkt inhibisyonu üzerinden sağlayarak I κ B fosforilasyon ve degradasyonunu engellediği belirtilmiştir (Pandey vd., 2008). Literatürde yer alan bu çalışma, tez çalışmasında berberinin NF- κ B beraberinde TNF- α ve IL-6 proinflamatuvar sitokinlerinin düzeylerinde de azalmaya neden olmasını açıklamakta, berberinin etkili olduğu sonucunu desteklemektedir.

Pentoksifilin ve talidomit etkin maddeleri kullanılarak sitokinlerin inhibisyonu yoluyla 5-FU kullanımından kaynaklanan mukozitin gelişiminin önlenmesi amacıyla yapılan çalışmada, Lima ve arkadaşları (2005) TNF- α inhibisyonunun diyarenin iyileşmesi ile birlikte kilo kaybının hafiflemesinde önemli bir yere sahip olduğunu bildirmişlerdir (Lima vd., 2005). Siklosporin ile yapılan benzer bir çalışmada ise TNF- α inhibitörü olan etanerseptin kemoterapi kaynaklı mukozit üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda etanerseptin bağırsak epitelinde indüklenen apoptozu azalttığı ancak diyare gelişimi ya da kilo kaybı üzerinde herhangi bir iyileşmeye sebep olmadığı gözlemlenmiştir (Tung vd., 2011). Bu duruma en uygun açıklama TNF- α dışında diğer sitokinlerin de mukozit oluşum sürecinde ve

kemoterapi bağımlı diğer gastrointestinal yan etkilerin meydana gelmesinde önemli role sahip oluşudur (Huang vd., 2019). Tez çalışmamızda, berberinin tedaviye eklenmesi ile TNF- α 'nın yanı sıra IL-6 ve NF- κ B düzeylerinin de anlamlı seviyede azaldığı, bununla birlikte tedavi rejiminde değişen dozlarda berberin uygulanan gruplarda kilo kaybının sadece 5-FU uygulanan gruba kıyasla daha az olduğu görülmektedir. Çalışmamızda elde edilen bulguların literatür ile paralellik gösterdiği aşikâr olmakla beraber, tüm bu verilerin ışığında berberinin 5-FU uygulamasına bağlı gelişen intestinal mukozit üzerinde etkili olduğunu söylemek mümkündür.

Histopatolojik değerlendirmeden elde edilen verilere bakıldığında ise duruma daha farklı bir pencereden bakılmaktadır. Jejunum ve ileumdan alınan kesitler incelendiğinde, 5-FU uygulamasının yarattığı doku hasarı daha net bir şekilde görülebilmektedir. Hasarın değerlendirilmesinde kontrol grubunda hiçbir hasar gözlemlenmemiş normal jejunum ve ileum dokuları ile 5-FU uygulaması olan gruplardaki hayvanlardan alınan jejunum ve ileum dokuları karşılaştırılmıştır. 5-FU uygulanan gruplarda meydana gelen epitel hasarı, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, kanama ve ödem odaklarının gözlenmesi, doku hasarına işaret etmektedir. Elde edilen histopatolojik bulgular literatür ile uyumludur (de Barros vd., 2018; Zhang vd., 2019; Ali vd., 2019). Kontrol grubundan alınan örnekler ile 5FU grubundan alınan örnekler bir arada değerlendirildiğinde, 5-FU'nun jejunum üzerinde ileuma kıyasla daha yüksek hasara sebep olduğu gözlemlenmiştir. 5FU grubu ile karşılaştırıldığında berberin uygulanan gruplarda önemli değişimler saptanmıştır. Jejunum görüntüleri değerlendirildiğinde 5-FU uygulanan grupta özellikle ödem odakları ve göze çarparken; sırasıyla BER75, BER150 ve BER300 gruplarında önemli bir azalma gözlemlenmektedir. İleum dokusundan alınan kesit incelendiğinde ise yine 5FU grubunda kontrol grubuna kıyasla kanama olan bölgeler ve ödem odakları göze çarpmaktadır. BER75, BER150 ve BER300 gruplarında ise hasara işaret eden bulgulara verilen sırayla azalma olduğu görülmektedir. Genel olarak bakıldığında, jejunum ve ileumdan alınan doku örneklerinde yapılan histopatolojik değerlendirmelerden hareketle artan dozlarda uygulanan berberinin 5-FU uygulamasına bağlı meydana gelen doku hasarının azalmasında önemli bir rolü olduğunu söylemek mümkün görünmektedir. Histopatolojik çalışmadan elde edilen bulgular biyokimyasal ve morfolojik bulguları destekler nitelikte olup literatür ile uyumludur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan çalışmada berberin farklı dozlarda uygulanarak 5-FU ile meydana gelen gastrointestinal doku hasarı üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla hayvanların vücut ağırlıkları çalışma başlangıcı ve sonunda kaydedilmiştir. Deney hayvanlarının kalplerinden toplanan kanlarda gastrointestinal hasar oluşum sürecinde rol oynayan TNF- α , IL-6 ve NF- κ B proinflatuar sitokinleri ile TAS ve TOS düzeyleri ELISA kitleri kullanılarak ölçülmüştür. TAS ve TOS sonuçları üzerinden OSI değerleri hesaplanarak oksidatif stres değerlendirmesi yapılmıştır. Tüm parametreler için istatistiksel analiz yapılarak gruplar arasında gözlemlenen fark istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Histopatolojik değerlendirme kapsamında ise jejunum ve ileum dokularından alınan kesitler mikroskopta incelenerek karşılaştırılmıştır. Çalışmadan elde edilen verilerin bir arada değerlendirilmesi ile varılan en önemli sonuçlardan birisi, berberin dozunun artması ile 5-FU uygulamasına bağlı gastrointestinal sistemde gelişen doku hasarının onarılabileceği ve/veya önlenilebileceği ihtimalidir.

Çalışmada berberinin etkinliğini net bir şekilde görülmekle beraber literatür taraması ile desteklenmiştir. Bu tez, kanser kemoterapisinde meydana gelebilecek yan etkilerin önlenmesinde kullanımı farklı çalışmalarda birçok defa dile getirilen berberinin literatürüne önemli bir katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Aguayo, A., & Patt, Y. (2001). Non-surgical Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Seminars in Oncology*, 28, 503–513.
- Ali, J., Khan, A.U., Shah, F. A., Ali, H., Islam, S. U., Kim, Y.S. & Khan, S. (2019). Mucoprotective effects of Saikosaponin-A in 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice model. *Life Sciences*, 239, 116888.
- Allijn, I. E., Czarny, B. M. S., Wang, X., Chong, S. Y., Weiler, M., da Silva, A. E., Metselaar, J. M., Lam, C. S. P., Pastorin, G., de Kleijn, D. P. V., Storm, G., Wang, J. W., & Schiffelers, R. M. (2017). Liposome encapsulated berberine treatment attenuates cardiac dysfunction after myocardial infarction. İçinde *Journal of Controlled Release*, 247, 127–133.
- AlQahtani, S. A., Harisa, G. I., Alomrani, A. H., Alanazi, F. K., & Badran, M. M. (2021). Improved pharmacokinetic and biodistribution of 5-fluorouracil loaded biomimetic nanoerythrocytes decorated nanocarriers for liver cancer treatment. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 197.
- Aronson, J. (Ed.). (2016). Fluorouracil. *Meyler's Side Effects of Drugs (16th Edition)*. 382–394. London:Elsevier
- Atiq, A., Shal, B., Naveed, M., Khan, A., Ali, J., Zeeshan, S., Al-Sharari, S. D., Kim, Y. S., & Khan, S. (2019). Diadzein ameliorates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis by suppressing oxidative stress and inflammatory mediators in rodents. *European Journal of Pharmacology*, 843, 292–306.
- Aydın, S. (2015). A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides*, 72, 4–15.
- Bahadır, A., Erduran, E., & Haktanır Abul, M. (2016). 5-Florourasile bağlı gelişen toksik epidermal nekrolizis vakası. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, 30(1), 21–23.
- Bassiouny, A. R., Zaky, A., & Neenaa, H. M. (2010). Synergistic Effect of Celecoxib on 5-fluorouracil-induced Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma Patients. *Annals of Hepatology*, 9(4), 410–418.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Boilève, A., Thomas, L., Lillo-Le Louët, A., Gaboriau, L., Chouchana, L., Ducreux, M., Malka, D., Boige, V., Hollebecque, A., Hillaire-Buys, D., & Jozwiak, M. (2020). 5-Fluorouracil-induced hyperammonaemic encephalopathy: A French national survey. *European Journal of Cancer*, 129, 32–40.
- Caines, A., Selim, R., & Salgia, R. (2020). The Changing Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. İçinde *Clinics in Liver Disease*, 24(4), 535–547.
- Chandran, S. P., Natarajan, S. B., Chandraseharan, S., & Mohd Shahimi, M. S. B. (2017). Nano drug delivery strategy of 5-fluorouracil for the treatment of colorectal cancer. *Journal of Cancer Research and Practice*, 4(2), 45–48.
- Chen, H., Zhang, F., Li, R., Liu, Y., Wang, X., Zhang, X., Xu, C., Li, Y., Guo, Y. & Yao, Q. (2020). Berberine regulates fecal metabolites to ameliorate 5-fluorouracil induced intestinal mucositis through modulating gut microbiota. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 124, 109829.
- Chen, K., Chen, Y., Ueng, S., Hwang, T., Kuo, L. & Hsieh, P. (2021). Neutrophil elastase inhibitor (MPH-966) improves intestinal mucosal damage and gut microbiota in a mouse model of 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 134, 111152.
- Cheng, F., Wang, Y., Li, J., Su, C., Wu, F., Xia, W. H., Yang, Z., Yu, B. B., Qiu, Y. X., & Tao, J. (2013). Berberine improves endothelial function by reducing endothelial microparticles-mediated oxidative stress in humans. *International Journal of Cardiology*, 167(3), 936–942.
- Cool, J. C., Dyer, J. L., Xian, C. J., Butler, R. N., Geier, M. S. & Howarth, G. S. (2005). Pre-treatment with insulin-like growth factor-I partially ameliorates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in rats. *Growth Hormone & IGF Research*, 15, 72–82.
- Curra, M., Soares Junior, L. A. V., Martins, M. D., & Santos, P. S. da S. (2018). Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 16(1).

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Çalışkan, E., Özmen, İ., Açıkgoz, G., & Tunca, M. (2014). Dermatolojide Kemoterapötik ve Biyolojik İlaçların İntralezyonel Kullanımları. *Türk Dermatoloji Dergisi*, 3, 154–160.
- de Barros, P.A.V., Andrade, M.E.R., Generoso, S. V., Miranda, S.E.M., dos Reis, D.C., Leocáido, P.C.L., Souza, E.L., Martins, F.S., Gama, M.A.S., Cassali, G.D., Leite, J.I.A., Fernandes, S.O.A. & Cardoso, V.N. (2018). Conjugated linoleic acid prevents damage caused by intestinal mucositis induced by 5-fluorouracil in an experimental model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 103, 1567–1576.
- de Moraes, E. F., Severo, M. L. B., Martins, H. D. D., Martins, M. A. T., Martins, M. D., Freitas R. A. & da Silveira, É. J. D. (2021). Effectiveness of phytotherapeutics in the prevention and treatment of 5-fluorouracil-induced oral mucositis in animal models: A systematic review. *Archives of Oral Biology*, 123, 104998.
- Demiröz, C., & Özşahin, E. M. (2011). Skuamöz Hücreli Baş Boyun Kanserinde Kemoradyoterapi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 37(1), 61–65.
- Depetris, I., Marino, D., Bonzano, A., Cagnazzo, C., Filippi, R., Aglietta, M., & Leone, F. (2018). Fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 124, 1–10.
- Di Paolo, A., Danesi, R., Falcone, A., Cionini, L., Vannozzi, F., Masi, G., Allegrini, G., Mini, E., Bocci, G., Conte, P. F., & Del Tacca, M. (2001). Relationship between 5-fluorouracil disposition, toxicity and dihydropyrimidine dehydrogenase activity in cancer patients. *Annals of Oncology*, 12(9), 1301–1306.
- Dilek, İ. (2010). Kemoterapide toksisite değerlendirmesi. XXXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi, 63–70.
- Durairajan, S. S. K., Liu, L. F., Lu, J. H., Chen, L. L., Yuan, Q., Chung, S. K., Huang, L., Li, X. S., Huang, J. D., & Li, M. (2012). Berberine ameliorates β -amyloid pathology, gliosis, and cognitive impairment in an Alzheimer's disease transgenic mouse model. *Neurobiology of Aging*, 33(12), 2903–2919.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Ekinci, A., Erdem, Y., & Baykal, C. (2014). Dosetaksele bağı el-ayak sendromu - El sırtı tutulumunun ön planda olduğu 3 olgu. *Türkderm*, 48(2), 101–104.
- Erel, O. A. (2005). New automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *ClinBiochem*, 38(12): 1103-11.
- FDA. (2016). *Fluorouracil Highlights of Prescribing Information*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/012209s040lbl.pdf
- Focaccetti, C., Bruno, A., Magnani, E., Bartolini, D., Principi, E., Dallaglio, K., Bucci, E. O., Finzi, G., Sessa, F., Noonan, D. M., & Albini, A. (2015). Effects of 5-fluorouracil on morphology, cell cycle, proliferation, apoptosis, autophagy and ros production in endothelial cells and cardiomyocytes. *PLoS ONE*, 10(2).
- Gau, M., Karabajakian, A., Reverdy, T., Neidhardt, E. M., & Fayette, J. (2019). Induction chemotherapy in head and neck cancers: Results and controversies. *Oral Oncology*, 95, 164–169.
- Ghotbi Ravandi, S., Shabani, M., Bashiri, H., Saeedi Goraghani, M., Khodamoradi, M., & Nozari, M. (2019). Ameliorating effects of berberine on MK-801-induced cognitive and motor impairments in a neonatal rat model of schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 706, 151–157.
- Goirand, F., Lemaitre, F., Launay, M., Tron, C., Chatelut, E., Boyer, J. C., Bardou, M., & Schmitt, A. (2018). How can we best monitor 5-FU administration to maximize benefit to risk ratio? *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 14(12), 1303–1313.
- Gori, S., Inno, A., Belluomini, L., Bocus, P., Bisoffi, Z., Russo, A., & Arcaro, G. (2019). Gut microbiota and cancer: How gut microbiota modulates activity, efficacy and toxicity of antitumoral therapy. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*, 143, 139–147.
- Guo, Y., Li, F., Ma, X., Cheng, X., Zhou, H., & Klaassen, C. D. (2011). CYP2D plays a major role in berberine metabolism in liver of mice and humans. *Içinde Xenobiotica*, 41(11), 996–1005.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

Habtemariam, S. (2020). Berberine pharmacology and the gut microbiota: A hidden therapeutic link. *Pharmacological Research*, 155.

Harwansh, R. K., & Deshmukh, R. (2020). Breast cancer: An insight into its inflammatory, molecular, pathological and targeted facets with update on investigational drugs. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 154, 103070.

http-1: <https://cdn.ilacrehberi.com/verrutol-sigil-ilaci-15-g-e3f4-kub.pdf>

Erişim tarihi: 25.11.2020

http-2: <https://www.sandoz.ca/sites/www.sandoz.ca/files/Fluorouracil%20Consumer%20Information.pdf>

Erişim tarihi: 02.12.2020

http-3: <http://kocakfarma.com/urun-aciklama.aspx?bolumSeo=kisabilgi&id=86&lang=tr>

Erişim tarihi: 02.12.2020

Huang, L., Chiau, J. S. C., Cheng, M. L., Chan, W. T., Jiang, C. B., Chang, S. W., Yeung, C. Y. & Lee, H. C. (2019). SCID/NOD mice model for 5-FU induced intestinal mucositis: Safety and effects of probiotics as therapy. *Pediatrics and Neonatology*, 60, 252–260.

Ilyas, Z., Perna, S., Al-thawadi, S., Alalwan, T. A., Riva, A., Petrangolini, G., Gasparri, C., Infantino, V., Peroni, G., & Rondanelli, M. (2020). The effect of Berberine on weight loss in order to prevent obesity: A systematic review. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 127.

Imenshahidi, M., & Hosseinzadeh, H. (2020). Berberine neuroprotection and antioxidant activity. Martin, C.R. & Preedy, V.R. (Ed.), *Oxidative Stress and Dietary Antioxidants in Neurological Diseases* içinde (s. 199–216). Londra:Academic Press

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Jabbarzadeh Kaboli, P., Rahmat, A., Ismail, P., & Ling, K. H. (2014). Targets and mechanisms of berberine, a natural drug with potential to treat cancer with special focus on breast cancer. *European Journal of Pharmacology*, 740, 584–595.
- Kline, C. L. B., Schiccitano, A., Zhu, J., Beachler, C., Sheikh, H., Harvey, H. A., MacKley, H. B., McKenna, K., Staveley-O’Carroll, K., Poritz, L., Messaris, E., Stewart, D., Sivik, J., & El-Deiry, W. S. (2014). Personalized dosing via pharmacokinetic monitoring of 5-fluorouracil might reduce toxicity in early- or late-stage colorectal cancer patients treated with infusional 5-fluorouracil-based chemotherapy regimens. *Clinical Colorectal Cancer*, 13(2), 119–126.
- Kong, W. J., Vernieri, C., Foiani, M., & Jiang, J. D. (2020). Berberine in the treatment of metabolism-related chronic diseases: A drug cloud (dCloud) effect to target multifactorial disorders. *Pharmacology and Therapeutics*, 209.
- Kulkarni, S. K., & Dhir, A. (2010). Berberine: A plant alkaloid with therapeutic potential for central nervous system disorders. *Phytotherapy Research*, 24(3), 317–324.
- Kumar, A., Ekavali, Chopra, K., Mukherjee, M., Pottabathini, R., & Dhull, D. K. (2015). Current knowledge and pharmacological profile of berberine: An update. *European Journal of Pharmacology*, 761, 288–297.
- Lee, J. J., Beumer, J. H., & Chu, E. (2016). Therapeutic drug monitoring of 5-fluorouracil. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 78(3), 447–464.
- Leelakanok, N., Geary, S., & Salem, A. (2018). Fabrication and Use of Poly(D,L-lactide-co-glycolide)-Based Formulations Designed for Modified Release of 5-Fluorouracil. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107(2), 513–528.
- Li, J., Yuan, K., Shang, S. & Guo, Y. (2017). A safer hypoglycemic agent for type 2 diabetes–Berberine organic acid salt. *Journal of Functional Foods*, 38, 399–408.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Lima, V., Brito, G. A., Cunha, F. Q., Rebouças, C. G., Falcão, B. A. A., Augusto, R. F., Souza, M. L. P., Leitão, B. T. & Ribeiro, R. A. (2005). Effects of the tumour necrosis factor- α inhibitors pentoxifylline and thalidomide in short-term experimental oral mucositis in hamsters. *European Journal of Oral Sciences*, 113(3), 210–217.
- Liu, C. S., Zheng, Y. R., Zhang, Y. F., & Long, X. Y. (2016). Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability. *Fitoterapia*, 109, 274–282.
- Liu, J. H., Hsieh, C. H., Liu, C. Y. Chang, C. W., Chen Y. J. & Tsai, T. H. (2021). Anti-inflammatory effects of Radix Aucklandiae herbal preparation ameliorate intestinal mucositis induced by 5-fluorouracil in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 271, 113912.
- Longley, D. B., Harkin, D. P., & Johnston, P. G. (2003). 5-Fluorouracil: Mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews Cancer*, 3(5), 330–338.
- Majidzadeh, H., Araj-Khodaei, M., Ghaffari, M., Torbati, M., Ezzati Nazhad Dolatabadi, J., & Hamblin, M. R. (2020). Nano-based delivery systems for berberine: A modern anti-cancer herbal medicine. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 194.
- Malet-Martino, M., & Martino, R. (2002). Clinical Studies of Three Oral Prodrugs of 5-Fluorouracil (Capecitabine, UFT, S-1): A Review. *The Oncologist*, 7(4), 288–323.
- Mashtaub, S., Tran, C. D. & Howarth, G. S. (2013). Emu oil expedites small intestinal repair following 5-fluorouracil-induced mucositis in rats. *Experimental Biology and Medicine*, 238, 1305–1317.
- Mehrzadi, S., Fatemi, I., Esmaeilzadeh, M., Ghaznavi, H., Kalantar, H., & Goudarzi, M. (2018). Hepatoprotective effect of berberine against methotrexate induced liver toxicity in rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 97, 233–239.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Meunier, L., & Larrey, D. (2019). Chemotherapy-associated steatohepatitis. *Hepato-Gastro et Oncologie Digestive*, 26(3), 302–309.
- Mirhadi, E., Rezaee, M., & Malaekhe-Nikouei, B. (2018). Nano strategies for berberine delivery, a natural alkaloid of *Berberis*. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 104, 465–473.
- Mizrahi, J., Surana, R., Valle, J., & Shroff, R. (2020). Pancreatic cancer. *The Lancet*, 395, 2008–2020.
- Pandey, M. K., Sung, B., Kunnumakkara, A. B., Sethi, G., Chaturvedi, M. M. & Aggarwal, B. B. (2008). Berberine Modifies Cysteine 179 of I κ B α Kinase, Suppresses Nuclear Factor- κ B–Regulated Antiapoptotic Gene Products, and Potentiates Apoptosis. *Cancer Research*, 68(13), 5370–5379.
- Polk, A., Vaage-Nilsen, M., Vistisen, K., & Nielsen, D. L. (2013). Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: A systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treatment Reviews*, 39(8), 974–984.
- Pund, S., Borade, G., & Rasve, G. (2014). Improvement of anti-inflammatory and anti-angiogenic activity of berberine by novel rapid dissolving nanoemulsifying technique. *Phytomedicine*, 21(3), 307–314.
- Qing, Y., Dong, X., Hongli, L., & Yanhui, L. (2018). Berberine promoted myocardial protection of postoperative patients through regulating myocardial autophagy. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 105, 1050–1053.
- Rad, S. Z. K., Rameshrad, M. & Hosseinzadeh, H. (2017). Toxicology effects of *Berberis vulgaris* (barberry) and its active constituent, berberine: a review. *Iran Journal of Basic Medical Sciences*, 20, 516–529.
- Rata, D. M., Cadinoiu, A. N., Atanase, L. I., Popa, M., Mihai, C. T., Solcan, C., Ochiuz, L., & Vochita, G. (2021). Topical formulations containing aptamer-functionalized nanocapsules loaded with 5-fluorouracil - An innovative concept for the skin cancer therapy. *Materials Science and Engineering C*, 119, 111591.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Rel Assay Diagnostics. (2012). Oxidative Stress Measurement and Evaluation Guide. Mega Tıp Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti. Gaziantep, Türkiye.
- Saif, M. (2005). Capecitabine versus continuous-infusion 5-fluorouracil for colorectal cancer: a retrospective efficacy and safety comparison. *Clinical Colorectal Cancer*, 5(2), 89–100.
- Sakai H., Sagara, A., Matsumoto, K., Jo, A., Hirotsaki, A., Takase, K., Sugiyama, R., Sato, K., Ikegami, D., Horie, S., Matoba, M. & Narita, M. (2014). Neutrophil recruitment is critical for 5-fluorouracil-induced diarrhea and the decrease in aquaporins in the colon. *Pharmacological Research*, 87, 71–79.
- Singh, D. P., & Chopra, K. (2013). Verapamil augments the neuroprotectant action of berberine in rat model of transient global cerebral ischemia. *European Journal of Pharmacology*, 720(1–3), 98–106.
- Singh, N., & Sharma, B. (2018). Toxicological effects of berberine and sanguinarine. İçinde *Frontiers in Molecular Biosciences*, 5(21).
- Smith, C. L., Geier, M. S., Yazbeck, R., Torres, D. M., Butler, R. N. & Howarth, G. S. (2008). *Lactobacillus fermentum* BR11 and Fructo-Oligosaccharide Partially Reduce Jejunal Inflammation in a Model of Intestinal Mucositis in Rats. *Nutrition and Cancer*, 60(6), 757–767.
- Smyth, E., Nilsson, M., Grabsch, H., van Grieken, N., & Lordick, F. (2020). Gastric Cancer. *The Lancet*, 396, 635–648.
- Sobue, T., Bertolini, M., Thompson, A., Peterson, D. E., Diaz, P. I., & Dongari-Bagtzoglou, A. (2018). Chemotherapy-induced oral mucositis and associated infections in a novel organotypic model. *Molecular Oral Microbiology*, 33(3), 212–223.
- Spinozzi, S., Colliva, C., Camborata, C., Roberti, M., Ianni, C., Neri, F., Calvarese, C., Lisotti, A., Mazzella, G., & Roda, A. (2014). Berberine and its metabolites: Relationship between physicochemical properties and plasma levels after administration to human subjects. *Journal of Natural Products*, 77(4), 766–772.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Tan, B., Ma, Y., Shi, R., & Wang, T. (2007). Simultaneous quantification of three alkaloids of *Coptidis Rhizoma* in rat urine by high-performance liquid chromatography: Application to pharmacokinetic study. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*, 28(9), 511–516.
- Tang, J., Feng, Y., Tsao, S., Wang, N., Curtain, R., & Wang, Y. (2009). Berberine and *Coptidis Rhizoma* as novel antineoplastic agents: A review of traditional use and biomedical investigations. *Journal of Ethnopharmacology*, 126(1), 5–17.
- Tew, X. N., Xin Lau, N. J., Chellappan, D. K., Madheswaran, T., Zeeshan, F., Tambuwala, M. M., Aljabali, A. A., Balusamy, S. R., Perumalsamy, H., Gupta, G., Oliver, B. G., Hsu, A., Wark, P., Reddy, K., Wadhwa, R., Hansbro, P. M., & Dua, K. (2020). Immunological axis of berberine in managing inflammation underlying chronic respiratory inflammatory diseases. *Chemico-Biological Interactions*, 317.
- Tillhon, M., Guamán Ortiz, L. M., Lombardi, P., & Scovassi, A. I. (2012). Berberine: New perspectives for old remedies. *Biochemical Pharmacology*, 84(10), 1260–1267.
- Torres, D. M., Tooley, K. L., Butler, R. N., Smith, C. L., Geier, M. S. & Howarth, G. S. (2008). Lyprinol™ only partially improves indicators of small intestinal integrity in a rat model of 5-fluorouracil-induced mucositis. *Cancer Biology & Therapy*, 7(2), 295–302.
- Trindade, L. M., Martins, V. D., Rodrigues, N. M., Souza, E. L. S., Martins, F. S., Costa, G. M. F., Almeida-Leite, C. M., Faria, A. M. C., Cardoso, V. N., Maioli, T. U. & Generoso, S. V. (2018). Oral administration of Simbioflora® (synbiotic) attenuates intestinal damage in a mouse model of 5-fluorouracil-induced mucositis. *Beneficial Microbes*, 9(3), 477–486.
- Tung, D., Cheung, P. H., Tudor, G., Booth C. & Saha S. (2011). In Vivo Effects of Immunomodulators in a Murine Model of Fluorouracil-Induced Mucositis. *Current Therapeutic Research*, 72(6), 262–272.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Vodenkova, S., Buchler, T., Cervena, K., Veskrnova, V., Vodicka, P., & Vymetalkova, V. (2020). 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future. *Pharmacology and Therapeutics*, 206, 107447.
- Vuddanda, P. R., Chakraborty, S., & Singh, S. (2010). Berberine: A potential phytochemical with multispectrum therapeutic activities. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 19(10), 1297–1307.
- Wang, N., Tan, H. Y., Li, L., Yuen, M. F., & Feng, Y. (2015). Berberine and Coptidis Rhizoma as potential anticancer agents: Recent updates and future perspectives. *Journal of Ethnopharmacology*, 176, 35–48.
- Wang, X., Feng, S., Ding, N., He, Y., Li, C., Li, M., Ding, X., Ding, H., Li, J., Wu, J., & Li, Y. (2018). Anti-Inflammatory Effects of Berberine Hydrochloride in an LPS-Induced Murine Model of Mastitis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 1–9.
- Wigle, T. J., Tsvetkova, E. V., Welch, S. A., & Kim, R. B. (2019). DPYD and fluorouracil-based chemotherapy: Mini review and case report. *Pharmaceutics*, 11(5).
- Xu, X., Yi, H., Wu, J., Kuang, T., Zhang, J., Li, Q., Du, H., Xu, T., Jiang, G., & Fan, G. (2021). Therapeutic effect of berberine on metabolic diseases: Both pharmacological data and clinical evidence. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 133.
- Yasuda, M., Kato, S., Yamanaka, N., Iimori, M., Matsumoto, K., Utsumi, D., Kitahara, Y., Amagase, K., Horie, S. & Takeuchi, K. (2013). 5-HT₃ antagonists ameliorate intestinal mucositis. *British Journal of Pharmacology*, 168, 1388–1400.
- Ye, M., Fu, S., Pi, R., & He, F. (2009). Neuropharmacological and pharmacokinetic properties of berberine: a review of recent research. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 61(7), 831–837.
- Yin, J., Ye, J., & Jia, W. (2012). Effects and mechanisms of berberine in diabetes treatment. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2(4), 327–334.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Zhang, H., Shan, Y., Wu, Y., Xu, C., Yu, X., Zhao, J., Yan, J., & Shang, W. (2017). Berberine suppresses LPS-induced inflammation through modulating Sirt1/NF- κ B signaling pathway in RAW264.7 cells. *International Immunopharmacology*, 52, 93–100.
- Zhang, L., Jin, Y., Peng, J., Chen, W., Lu, L. & Lin, J. (2019). Qingjie Fuzheng Granule attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucosal damage. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 118, 109223.
- Zhang, Y., Liu, X., Yu, M., Xu, M., Xiao, Y., Ma, W., Huang, L., Li, X., & Ye, X. (2020). Berberine inhibits proliferation and induces G0/G1 phase arrest in colorectal cancer cells by downregulating IGF2BP3. *Life Sciences*, 260.
- Zhou, M., Deng, Y., Liu, M., Liao, L., Dai, X., Guo, C., Zhao, X., He, L., Peng, C., & Li, Y. (2021). The pharmacological activity of berberine, a review for liver protection. *European Journal of Pharmacology*, 890, 173655.

