

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RATLARDA SİKLOFOSFAMİD İLE İNDÜKLENEN
HEMORAJİK SİSTİTİSDE GLYCYRRHİZİNİN KORUYUCU
ETKİLERİNİN PATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ**

Okan ERDOĞAN

**VETERİNER PATOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Hikmet KELEŞ

**Bu Tez, Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi tarafından 16. SAĞ. BİL. 15 proje numarası ile
desteklenmiştir.**

Tez-No: 2018-019

2018-AFYONKARAHİSAR

KABUL ve ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Veteriner Patoloji Programı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki Jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 13/12/2018



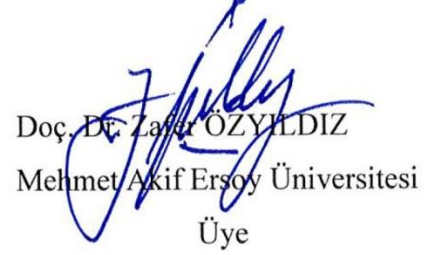
Prof. Dr. Erkan KARADAŞ

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Jüri Başkanı



Doç. Dr. Hilmet KELEŞ
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Üye



Doç. Dr. Zafar ÖZYILDIZ
Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Üye

Veteriner Patoloji Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi Okan ERDOĞAN' ın “**Ratlarda Siklofosfamid ile İndüklenen Hemorajik Sistitisde Glycyrrhizinin Koruyucu Etkilerinin Patolojik Olarak İncelenmesi**” başlıklı tezi günü saatda Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zülfükar Kadir SARITAŞ

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

İnsanoğlu doğru ve agresif olmayan bir yaklaşım içerisinde bulunduğu sürece doğal kaynakları sınırsız olarak kendisinin lehine kullanabilir. Doğal kaynakların önemli bir kısmını oluşturan bitkilerin özellikle sağlıkla ilgili kullanımı geniştir. Bu alanda bilinen en iyi örnek Lokman Hekimdir. Kültürümüz irdelendiğinde takip eden dönemlerde İbn-i Sina, Razi ve El Havi gibi âlimlerin de katkısıyla bitki-insan sağlığı ilişkileri karşılıklı uyum içerisinde süregelmiştir. Abbasiler'den Emeviler'e, Selçuklular'dan Osmanlı'ya kadar bitkilerin sağlık alanında kullanımı dünyaya paralel olarak artarak devam etmiş, Cumhuriyetin ilanı ile birlikte batı kökenli akımlarla sağlık alanında bitki kullanımı hızlı bir şekilde azalmıştır. Bu azalma etnofarmakolojik yaklaşımlar tarzında, akademiden uzak ve bireysel usta-çırak ilişkisi şeklinde gittikçe azalarak günümüze kadar kısmen kalmıştır. Ancak son yıllarda tedavi arayışlarının yeniden bitki ve bitki ekstraktlarına doğru kaydığı, bu tür çalışmalardan elde edilen sonuçların oksidan-antioksidan dengeye yönelik olduğu görülmektedir. Buradan yola çıkarak bu çalışmada antioksidan etkisi iyi bilinen meyan bitkisinin etken maddelerinden biri olan glycyrrhizin, siklofosamid kullanmak zorunda kalanların başlıca problemi olan hemorajik sistitise karşı kullanılmış ve elde edilen sonuçlar umut verici bulunmuştur.

Yüksek Lisans tezimi seçerken bana yardımcı olan, projelendiren çalışmamın tüm aşamalarından bilgi ve deneyimlerini aktaran danışman hocam Doç. Dr. Hikmet KELEŞ'e; Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erkan KARADAŞ'a; Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Öğr. Üyesi M. Fatih BOZKURT'a; maddi katkı sağlayan Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne; çalışmalarım süresince bilgi ve tecrübelerini paylaşan Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Doç. Dr. İbrahim KELEŞ'e; Hayvan uygulamaları esnasında yardımlarını esirgemeyen Arş. Grv. Dr. Barış DENK ile Arş. Grv. Dr. Mürüvvet DÜZ'e; elde edilen verilerin istatistiki analizini yapan Arş. Gör. Mesut IŞIKLI'ya maddi ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan babam Mehmet ERDOĞAN'a annem Nuriye ERDOĞAN'a eşim Gonca ERDOĞAN'a oğlum Furkan Ege ERDOĞAN'a ağabeyim Vet. Hekim Emrah ERDOĞAN'a ve ayrıca tüm emeği geçen arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi, şükranlarımı ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY.....	II
ÖNSÖZ.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER	VIII
TABLOLAR.....	IX
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Hemorajik Sistitis ile İlgili Genel Bilgiler	1
1.2. Hemorajik Sistitisin Etiyolojisi ve Patogenezi	2
1.2.1. İlaçlar	2
1.2.2. Çevresel Toksinler	2
1.2.3. Radyasyon.....	3
1.2.4. Enfeksiyöz Etkenler	3
1.2.5. İmmun Kökenli Yangısal Hastalıklar.....	3
1.3. Siklofosfamid İlişkili Hemorajik Sistitisin Patogenezi	4
1.4. Siklofosfamidin Kullanım Alanları ve Yan Etkileri	5
1.5. Siklofosfamid İlişkili HS’de Bulgular	6
1.5.1. Siklofosfamid ilişkili HS’de Klinik Bulgular	6
1.5.2. Siklofosfamid İlişkili HS’de Makroskopik Bulgular	7
1.5.3. Siklofosfamid İlişkili HS’de Mikroskopik Bulgular	7
1.6. Hemorajik Sistitisin Tanısı.....	8
1.7. Hemorajik Sistitisin Rutin Tedavileri ve Profilaksisi	8
1.8. Meyan Bitkisi.....	10
1.8.1. <i>G. glabra</i> Hakkında Genel Bilgiler.....	11
1.8.2. <i>G. Glabra</i> ’nın Tarihsel Süreçte Kullanımı.....	12
1.9. <i>G. glabra</i> ’nın İçeriği	13
1.10. Glycyrrhiza sp.’nin Antiinflamatuvar ve Antiallerjik Etkileri	14
1.11. Glycyrrhiza sp.’nin Antibakteriyel, Antiviral, Antifungal ve Antiprotozoal Etkileri	15
1.12. Glycyrrhiza sp.’nin Hepatoprotektif Etkileri	16
1.13. Glycyrrhiza sp.’nin Deneysel Olgularda Antitümöral Etkileri	17

1.14. Glycyrrhiza sp.'nin Merkezi Sinir Sistemi Patolojilerinde Etkileri	18
1.15. Glycyrrhiza sp.'nin Bazı Gastrointestinal Hastalıklarda Kullanımı.....	19
1.16. Glycyrrhiza sp.'nin Diğer Dokulardaki Etkileri.....	20
1.17. Glycyrrhiza sp.'nin Yan Etkileri.....	21
1.18. Glycyrrhiza sp.'nin İlaç Etkileşimleri	21
2. GEREÇ ve YÖNTEMLER	23
2.1. Gereç	23
2.1.1. Hayvan Materyali.....	23
2.1.2. Kullanılan Alet ve Malzemeler	23
2.1.3. Kimyasal Maddeler	24
2.2. Yöntem.....	24
2.2.1. Deneme Gruplarının Oluşturulması	24
2.2.2. Örneklerin Toplanması	25
2.2.3. Makroskopik Yöntem	26
2.2.4. Histopatolojik Yöntem.....	26
2.2.5. İstatistiksel Yöntem.....	27
3. BULGULAR.....	28
3.1. Klinik Bulgular	28
3.2. Makroskopik Bulgular	28
3.3. Histopatolojik Bulgular.....	32
4. TARTIŞMA.....	39
5. SONUÇ.....	44
ÖZET	45
SUMMARY	46
KAYNAKLAR	47
ÖZGEÇMİŞ	64
EKLER.....	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

μm	: Mikron
4-HC	: Hidroksiperoksisiklofosfamid
8-OHdG	: 8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
<i>C. albicans</i>	: <i>Candida albicans</i>
<i>C. glabrata</i>	: <i>Candida glabrata</i>
Ca^{+2}	: Kalsiyum iyonu
CAT	: Katalaz
CBX	: Karbenoksolon
COX	: Siklooksijenaz
CP	: Siklofosfamid
CYP2B	: Sitokrom P450 enzim grubunun bir üyesi
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
<i>G. glabra</i>	: <i>Glycyrrhiza glabra</i>
GG	: Gastrik gavaj
GLY	: Glycyrrhizin
GSH	: Glutatyon
GSH-Px	: Glutatyon peroksidaz
<i>H. pylori</i>	: <i>Helicobacter pylori</i>
HCl	: Hidroklorik asit
HE	: Hematoksilen-eozin
HepG2	: Bir tür insan karaciğer hücre serisi
HS	: Hemorajik sistitis
IF	: İfosfamid
IL	: İnterlökin
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
İP	: İntraperitoneal
İV	: İntravenöz
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
M.Ö.	: Milattan önce
M.S.	: Milattan sonra
MAPK	: Mitojen aktive edici protein kinaz
MDA	: Malondialdehit
Mesna	: 2-merkaptioethan sodyum sulfonat
mg/kg	: miligram/kilogram
MIP-1 α	: Makrofaj yangı proteini 1 α
MRSA	: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MXCT	: <i>G. glabra</i> içeren öksürük tableti
NF- κ B	: Nükleer Faktör kappa B
NF- κ B p105	: NF- κ B'nin bir alt ünitesi
NO	: Nitrik oksit
Nrf2	: Nükleer eritroid ilişkili faktör
NTiO2	: Titanyum dioksit nano partikülleri
O_2^-	: Süperoksit

ONOOH	: Peroksinitrik asit
<i>P. falciparum</i>	: <i>Plasmodium falciparum</i>
p110γ	: Transkripsiyon ilişkili bir faktör
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PGE₂	: Prostaglandin E2
PI3K p110δ	: Transkripsiyon ilişkili bir faktör
RANKL	: NF- κ B bağı için reseptör aktivatörü
RNT	: Reaktif nitrojen türevleri
ROT	: Reaktif oksijen türevleri
<i>S. aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>
SNMC	: <i>G. glabra</i> 'dan elde edilen interferon uyarıcı
SOD	: Süper Oksit Dismutaz
sp.	: Tür
TDC	: 2',4'-trihydroxychalcone
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör-alfa
α	: Alfa
β	: Beta

ŞEKİLLER

Şekil 1. CP, Kontrol ve CP+Mesna gruplarında mesane makroskopisi.	29
Şekil 2. CP+GLY100, CP+GLY200, CP+Mesna+GLY100 ve CP+Mesna+GLY200 gruplarında mesane makroskopisi.	31
Şekil 3. CP, Kontrol ve CP+Mesna gruplarında mesane histolojisi.	36
Şekil 4. CP+GLY100, CP+GLY200, CP+Mesna+GLY100 ve CP+Mesna+GLY200 gruplarında mesane histolojisi.	37
Şekil 5. Kontrol, CP+Mesna ve CP+Mesna+ GLY200 gruplarında mesane histolojisi.	38



TABLÖLAR

Tablo 1. Glycyrrhiza sp.'nin başlıca bileşenleri.....	14
Tablo 2. Glycyrrhiza sp.'nin bazı yangı modellerinde etkileri.....	15
Tablo 3. Glycyrrhiza sp.'nin bakteri, virus, mantar ve protozoonlara karşı etkileri	16
Tablo 4. Glycyrrhiza sp.'nin hepatoprotektif etkileri	17
Tablo 5. Glycyrrhiza sp.'nin antitümöral etkileri.....	18
Tablo 6. Glycyrrhiza sp.'nin bazı sinir sistemi patolojileri etkileri.....	19
Tablo 7. Glycyrrhiza sp.'nin bazı gastrointestinal hastalıklarda kullanımı	20
Tablo 8. Glycyrrhiza sp.'nin tüketimine ilişkin bazı yan etkiler	21
Tablo 9. Glycyrrhiza sp.'nin bazı ilaçlarla etkileşimleri	22
Tablo 10. Çalışma gruplarındaki histopatolojik parametreler	34



1. GİRİŞ

1.1. Hemorajik Sistitis ile İlgili Genel Bilgiler

Mesane, fizyolojik fonksiyonlarının yanı sıra pek çok ilaç ve kimyasal maddenin uzaklaştırılmasında en son organdır (deVries ve Freiha, 1990). Bu maddelerin eliminasyonu sırasında mesanede tahribat kaçınılmaz olmaktadır. Şekillenen tahribatın gözlenebilir en belirgin klinik bulgusu hemorajik sistitistir (HS) (Birder ve Andersson, 2013). Hemorajik sistitis, idrar kesesinin kanamalı yangısı olup sistemik hastalıkların seyri esnasında ortaya çıkan semptomatik bir durumdur (Manikandan ve ark., 2010). Bakteri, virus, parazit, protozoon ve fungal etkenler ile toksin ve radyasyonun mesane transisyonel epiteli ile damarlara tahrip edici etkisine ilişkin lokal etiyolojilerde de azımsanmayacak düzeylerde HS ortaya çıkabilmektedir (Del Pizzo ve ark., 1998; Manikandan ve ark., 2010).

Klinik hekimlikte en sık karşılaşılan HS, Siklofosfamid (CP) ve İfosfamid (IF) kullanımına ilişkin olarak şekillenen HS'dir (Philips ve ark., 1961; deVries ve Freiha, 1990; West, 1997). Siklofosfamid ilişkili HS'de insidens doza bağlıdır. Düşük dozda CP'nin uzun süre uygulandığı olgularda üroprotektif tedavi uygulanmıyorsa HS'nin görülme sıklığı %2-40 arasındadır. Yüksek intravenöz (İV) dozda CP uygulamalarında olguların %75'inde HS bildirilmiştir (Etlik ve ark., 1997). Pelvik radyasyon maruziyetinde ise bu oran yaklaşık %10 olarak belirtilmiştir (deVries ve Freiha, 1990).

Semptomlar sık idrara çıkma, dizüri, idrarını tam yapamama hissi, suprapubik ağrı, ağrılı mikrohematüri gibi nispeten hafif bulgulardan hayatı tehdit edici ağır semptomlara kadar değişiklik gösterebilir (Gray ve ark., 1986).

Klinik ve literatür bilgileri incelendiğinde, hayatı tehdit edebilecek boyutlara ulaşabilen HS'nin önlenmesine yönelik çeşitli yöntem ve protokoller geliştirilmiştir (Gray ve ark., 1986; deVries ve Freiha, 1990; Manikandan ve ark., 2010). Tüm

bunlara total olarak yaklaşıldığında, risk faktörlerini önceden tanımlanması ve uygun profilaksinin olgular için hayati derecede önem arz ettiği görülmektedir (Gemalmaz, 2007).

1.2. Hemorajik Sistitisin Etiyolojisi ve Patogenezi

Hemorajik sistitisin etiopatolojisi aşağıda ayrıntılı açıklamaları verildiği üzere; (1). İlaçlar, (2). Çevresel toksinler, (3). Radyasyon, (4). Enfeksiyöz etkenler ve (5). İmmun kökenli yangısal hastalıklar olmak üzere 5 ana başlık altında toplanmıştır (Manikandan ve ark., 2010).

1.2.1. İlaçlar

Siklofosamid, İfosfamide, Busulphan, Thiotepa, Temozolamide, Trocamptothecin, Penisilin türevleri, Metisilin, Karbenisilin, Piperasilin, Danazol, Tiaprofenik asit, Allopurinol, Qualone, Methenamine mandelate, Gentian violet, Tikarsilin, Asetik asit ve Penisilin olmak üzere klinikte yaygın kullanım alanı olan bir çok ilacın uygulanması HS ile sonuçlanmaktadır (Manikandan ve ark., 2010). Penisilin kullanımına bağlı gelişen HS muhtemelen immün aracılı bir hipersensitivite reaksiyonudur (Marx ve Alpert, 1984; Nielsen ve Hornstrup, 1997). Herediter anjio-ödemli olan hastalarda semi-sentetik bir anabolik steroid olan Danazol uygulamasına bağlı olarak meydana gelen ve semptomsuz seyreden HS, Danazol'un kesilmesini takiben gerilemiştir (Andriole ve ark., 1986).

1.2.2. Çevresel Toksinler

Anilin boyaları, Klorodimeform, Toluidine ve Eter maruziyetine bağlı HS vakaları azımsanmayacak insidensdedir (Manikandan ve ark., 2010). Bazı non-enfeksiyöz HS vakalarında mesleki maruziyet ilişkili ürotoksik ajanların sorumlu olduğu bildirilmiştir. Mesleki maruziyet ilişkili kimyasallar içerisinde pestisitler ile her türlü

boyaya katılan anilin ve toluidin ile ayrıca klorodimeform ve eter gibi maddeler önemli yer tutmaktadır (Manikandan ve ark., 2010). Genellikle maruziyetin kesilmesi tedavinin temelini oluşturur (Crawford ve ark., 1997).

1.2.3. Radyasyon

Mesleki maruziyet ve tedavi maruziyeti sonucu radyasyona bağlı HS görülebilmektedir (Manikandan ve ark., 2010). Pelvik radyasyonda HS görülme sıklığı daha da artmaktadır. Bu durum çocuklarda daha yaygın olup akut veya ilerleyen zamanlarda ortaya çıkabilir. Radyasyon kaynaklı mukozal ve vazküler hasar ve ilişkili sekonder hipoksi ülser ve kanamaya yol açar (Corman ve ark., 2003).

1.2.4. Enfeksiyöz Etkenler

Bakteri, mantar, parazit ve özellikle de virus ilişkili enfeksiyonlar immün yetersiz hastalarda sıklıkla HS komplikasyonuna neden olur (Gorczynska ve ark., 2005). Adenoviruslar, üriner sisteme afinite gösterir ve çocuklarda HS'nin bilinen en yaygın enfeksiyöz etkenidir (Lee ve ark., 1996). Polyoma virus grubunda BK virus, JC virus ve Simian virus da HS'nin nedenleri arasında sayılmaktadır (Reploeg ve ark., 2001; Fishman, 2002; Kwak ve ark., 2002). Ayrıca, Herpesvirus ve Sitomegalovirus gibi viruslar da HS oluşturabilirler. *Escherichia coli*, *Staphylococcus apophyticus*, *Proteus mirabilis* ve *Klebsiella* gibi bakteriler; *Schistosomiasis* ve *Echinococcosis* gibi parazitler kökenli hastalıklar; ve *Candida albicans*, *C. glabrata*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* ve gibi mantarlar tek başlarına veya zaman zaman da kombine bir şekilde HS nedeni olabilmektedirler (Manikandan ve ark., 2010).

1.2.5. İmmün Kökenli Yangısal Hastalıklar

Amiloidozis, sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit, Crohn hastalığı ve Boon hastalığı gibi giderek yaygınlaşan immün kökenli yangısal hastalıklarda da kayda

değer oranlarda HS ortaya çıkmaktadır (Malek ve ark., 2002; Manikandan ve ark., 2010). Transplantasyon, önceden geçirilmiş bir HS ve Graft-Versus Host hastalığı da benzeri tipte HS oluşturabilir (Soysal, 2004).

1.3. Siklofosfamid İlişkili Hemorajik Sistitisin Patogenezi

Siklofosfamid, karaciğer başta olmak üzere, multifonksiyonel mikrozomal oksidaz enzim sistemleri ile biyotransforme edilerek aktif metabolitlerine ayrılır. Oluşan 4-hidroksiperoksisiklofosfamide (4-HC) dokularda aldofosfamid ve takiben akrolein ve fosforamid mustard haline dönüştürülür. Diğer metabolit antitümöral etkiliyken akrolein ürotoksik etkiye sahip olup bu etkisini üriner sistem ile direkt temas ederek gösterir (Brock ve ark., 1981; Gray ve ark., 1986; Smith ve ark., 1997). Memeliler için akrolein tehlikesi CP ile sınırlı olmayıp yanmış organik ürünler, sigara, böcek ilaçları ve bazı yiyeceklerin tüketimi ile de vücuda akrolein girebilmektedir (Matsuda ve ark., 2006).

Akrolein etkisiyle üriner sistem epitelinin tümünün hasar görme olasılığı vardır. Ancak temas süresine bağlı olarak mesane fazlaca risk altındadır. Mesane mukozası makroskopik olarak ödemli ve hiperemiktir. Ayrıca ülseratif, hemorajik ve nekrotik değişikliklerde oluşabilir (Soysal, 2004).

Siklofosfamid'in indüklediği HS'nin patogenezi proinflatuar mediatörlerin rol oynadığı, interlökin-1beta (IL-1 β), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve platelet aktive edici faktör (PAF) gibi örneklerin ön plana çıkabileceği ileri sürülmüştür (Gomes ve ark., 1995; Ribeiro ve ark., 2002).

Mesane dokusunda artmış reaktif oksijen türevleri (ROT) ve reaktif nitrojen türevleri (RNT) membran lipidlerini peroksidasyona uğratar ve ayrıca protein denatürasyonu ve DNA hasarı da görülür (Szabó, 1996; Virág ve ark., 2003). Deneysel çalışmalarda CP uygulamalarında antioksidan enzimlerin işlevinde azalma da kaydedilmiştir (Keles ve ark., 2014). Siklofosfamid ile indüklenen HS'de oluşan

hasarın sadece akrolein temasına ilişkin olmadığı, ROT ve RNT'nin de bu hasara ortak olduğu ifade edilmiştir (Halliwell, 1991). Siklofosfamid, TNF- α ve IL-1 β salınımına da yol açar ve Nitrik Oksit (NO) açığa çıkmasına sebep olur, böylece epitel hasarına serbest radikaller de katılır (Ribeiro ve ark., 2002). Nitrojen kökenli serbest radikallerden en bilineni olan NO'nin seviyesindeki artış CP'nin mesaneye olan zararlı etkilerinden sorumlu tutulmuştur (Oter ve ark., 2004). Aşırı NO üretimi vazodilatasyon ve ödeme yol açar (Szabó, 1996; Virág ve ark., 2003). Siklofosfamid dışı sebeplerle oluşan NO artışlarında da ürotelyal hasarın bir göstergesi olarak Uroplakin 3 yapısının bozulduğu bildirilmiştir (Keles ve ark., 2018). Hem fizyolojik hem de patolojik etkileri gözlenen NO, süperoksit (O₂⁻) düzeyinin arttığı durumlarda süperoksit ile reaksiyona girerek peroksinitrik asiti (ONOOH) oluşturur ve bu ürün hasarı daha da artırır dolayısıyla peroksinitrik asit, oksidatif hasarın başlıca sorumlusudur (Virág ve ark., 2003; Praticò, 2005) ve prekürsörlerinden çok daha reaktiftir (Beckman ve Koppenol, 1996).

1.4. Siklofosfamidin Kullanım Alanları ve Yan Etkileri

Siklofosfamid, sitotoksik etkili kemoterapötik bir ajandır. Neoplastik patolojilerin yanı sıra non-neoplastik durumlarda da kullanım alanı bulabilmektedir (Stillwell ve Benson, 1988). Akut-kronik lösemi, ovaryum ve memenin neoplastik patolojileri kemoterapi amacıyla CP'nin kullanıldığı başlıca durumlardır. Bunların dışında, immün kökenli böbrek hastalıkları, Wegener granülomatozu gibi granülomatöz karakterli bazı hastalıklar ve ayrıca klasik terapiye dirençli romatoid artrit gibi non-neoplastik hastalıklarda da CP kullanılmaktadır (Levine ve Richie, 1989).

Siklofosfamid, güçlü antineoplastik etkisini tümör hücre DNA'sına çapraz bağlanarak gösterir (Smith ve ark., 1997). Ancak CP normal dokularda da sülfidril, karboksil, amino grupları ile fosfat gruplarına kovalent bağlanarak hücre fonksiyonlarını bozmaktadır. Bu bağlanmalar çoğunlukla DNA, RNA ve proteinler ile olmaktadır (Yagoda ve ark., 1972). Böylece terapötik etkisinin yanı sıra toksik etkiler de sergileyen CP, eş zamanlı olarak B ve T hücrelerini etkileyerek hücresel ve

humoral bağışıklık sistemini de baskılar (Watson ve Notley, 1973; Shepherd ve ark., 1991).

Siklofosfamid, terapötik dozunun kullanılması durumlarında dahi çok sayıda ve çok çeşitli yan etkilere sebep olabilmektedir. Bilinen en yaygın yan etkisi olan HS'nin dışında hepatotoksisite (Hamzeh ve ark., 2018), nefrotoksisite (Sheth ve ark., 2018), testiküler toksisite (Anan ve ark., 2018), akciğer hasarı (El-Kashef, 2018), kardiyomiyopati (Koldysheva ve ark., 2018) ve pankreas adacık hücrelerinin tahribi (Brode ve ark., 2006) terapötik doz limitleri dahilindeki uygulamalarda bile rapor edilmiştir.

Prognoz bakımından en kötü patolojiler daha çok yüksek doz CP uygulamalarını takiben ortaya çıkar. Siklofosmadin prognozu İF ile kıyaslandığında daha kötü seyirlidir (Lima ve ark., 2007). Hemorajik sistitisin görülmesi, çoğunlukla CP'nin yüksek doz İV verilmesini takiben hemen veya oral yolla uzun süre düşük doz uygulamaya bağlı olarak aylar sonra da görülebilir (deVries ve Freiha, 1990). Çok yoğun dozlarda akut miyokarditis ve perikarditis oluşabilmektedir. İlacın en önemli yan etkisi kemik iliğini baskılaması olup yüksek doza bağlı nadir bulgular hipotiroidi, katarakt ve ikterustur. Bu gibi durumlar doz sınırlandırmasını gerekli kılmaktadır (Kayaalp, 2017).

1.5. Siklofosfamid ilişkili HS'de Bulgular

1.5.1. Siklofosfamid ilişkili HS'de Klinik Bulgular

İnsanlarda tanımlanan hemorajik sistitisis olgularında klinik olarak dört evreden söz edilmiştir. Bunlar; (1): Mikroskobik hematüri, (2): Makroskobik hematüri, (3): Makroskobik hematüri ile küçük pıhtılar ve (4): Masif makroskobik hematüri ile pıhtıdır (Droller ve ark., 1982). Klinik vakalarda hematüri, dizüri, ani idrar hissi, idrara çıkma sıklığında artma gibi non-spesifik klinik semptomların varlığı HS'i

düşündürür. İdrarda anormal hücre morfolojisinin varlığı HS vakalarında fikir verici olabilir (deVries ve Freiha, 1990). Deneysel çalışmalarda CP uygulamasını takiben hayvanlarda kısa bir süre hareket kısıtlılığı, hayvanlarda elle tutulmaları durumunda yoğunlaşan hematüri ile su tüketiminde artış ve yem tüketiminde azalma bildirilmiştir (Kankaya, 2017).

1.5.2. Siklofosfamid İlişkili HS’de Makroskopik Bulgular

İnsanlarda mesane mukozasında hemoraji ve şiddetli ödeme ilişkin suprapubik hassasiyet, üriner inkontinans ve ileri vakalarda hematoglob (şekillenen pıhtı idrar retensiyonuna yol açar) sıklıkla gözlenir (Levine ve Richie, 1989). Deney hayvanlarında CP uygulamalarına bağlı olarak mesane duvarlarında kalınlaşma, serozal ve mukozal yüzeylerde hemorajik görünüm ve lüminal yerleşimli kısmen pıhtılaşmış kan kitlesi tarif edilmiştir (Kankaya, 2017).

1.5.3. Siklofosfamid İlişkili HS’de Mikroskopik Bulgular

Deneysel çalışmalarda tek dozluk CP uygulamasını takip eden ilk 24 saat içinde mikroskopik değişiklikler şekillenmeye başlar (Cox, 1979). Mesane mukoza epitelinde desquamasyon ilk gözlenen bulgu olup süperfisyal tabakada başlar ve hem akut hem de kronik hematüri ile ilişkilidir. İlerleyerek devam eden erozyon veya ülserasyon 18’inci saat civarında mukoza-submukoza sınırına ulaşır ve bazal membran ile subepitelyal kapillerlerde hasara yol açar (West, 1997; Assreuy ve ark., 1999). İlk uygulamayı takip eden 24 saatin sonunda belirgin konjesyon, ödem, hemoraji, yangı, dejeneratif değişiklikler ve desquamasyon (Kankaya, 2017) ayrıca ülser ve nekrotik değişiklikler ortaya çıkmaktadır (Cox, 1979).

1.6. Hemorajik Sistitisin Tanısı

Doğal olgularda yukarıda ayrıntılı bir şekilde verilen klinik makroskobik ve mikroskobik bulgular HS'in tanısı için yardımcı olur. Ayrıntılı bir hasta öyküsü ile birlikte klinik bulgular tanının esasına teşkil eder. Üriner enfeksiyon şüpheli olgularda idrar kültürü yapılmalı, sitolojik incelemelerde anormal morfolojik şekilli epitel hücreleri araştırılmalıdır. Viral etiyoloji şüphesinde Papanicolaou boyamada intraselüler inklüzyon cisimcikleri aranmalıdır. Bu gibi viral etiyolojilerde elektron mikroskopinin yanı sıra diğer ileri laboratuvar tetkikleri (ELISA, PCR, in situ hibridizasyon) kullanılabilir. Işık ve ses temelli görüntüleme sistemleri tanıda etkin olmamakla birlikte bu uygulamalarda mesane duvarındaki olası kalınlaşmalar, intralüminal kitle varlığı ortaya konulabilir (Soysal, 2004).

1.7. Hemorajik Sistitisin Rutin Tedavileri ve Profilaksisi

Siklofosamid ile ilişkili ürotoksisiteyi önleyici yaklaşımların temelinde akroleinin nötralizasyonu ve detoksifikasyonu vardır. Rutin uygulamada temel bir standart olmamakla birlikte kısmen benzeşen farklı alternatifler söz konusudur. Bu alternatiflere kısaca aşağıdaki gibidir.

Siklofosamide maruz kalan insanlarda çeşitli sıvı terkipleri damar içi uygulanarak hiperhidrasyon yoluyla idrar miktarı artırılıp akrolein derişimi ve dolayısıyla ürotelyum hasarı azaltılabilir. Serum fizyolojik ile yapılacak mesane irrigasyonu bir alternatiftir. Ancak hastada ajitasyonun yanı sıra üriner enfeksiyon riski de yüksektir (Soysal, 2004). Diüretikler yardımıyla idrar atımının hızlandırılması yoluna gidilebilir. Kas gevşeticiler ve analjezikler semptomatik amaçlı uygulanabilir. Sistoskopi ve hemorajik odağın koterizasyonundan sonuç alınamayan olgularda intravezikal uygulamalarda seçenekler arasında yer almaktadır (Soysal, 2004; Güneş ve Uysal, 2007).

Hemorajik sistitise yönelik tedavi protokollerinde büyük çoğunlukla semptomları önleyici uygulamalara başvurulur. Epsilonaminokaproik asitin oral veya İV uygulaması kanamayı durdurabilir (Lakhani ve ark., 1999). Virus-ilişkili HS'de antiviral uygulamalar (Soysal, 2004) sonuç vermekle beraber konjuge östrojenler virus ve radyasyonun ilişkin HS'de etkili olabilir (Heath ve ark., 2006). Radyasyona bağlı HS'de ayrıca, Amifostine önleyici olarak etki göstermiştir (Srivastava ve ark., 1999). Hem radyoterapi hem de kemoterapi hasarına karşı mukoza hasarını önlemek gayesiyle hiperbarik oksijen önerilmektedir (Bratsas ve ark., 2004). Koagulan ışınlı, trombin ve fibrin gibi ajanlar yumuşak doku travmasına ilişkin kanamalarda olduğu gibi HS'de de kullanılmaktadır (Quinlan ve ark., 1992; Tirindelli ve ark., 2009).

Siklofosamid ilişkili deneysel HS'de plateletten zengin plazma kanamayı belirgin azaltmış, bu azalma maddedeki fibrin, fibronektin ve vitronektin ile ilişkilendirilmiştir (Dönmez, 2013).

Medikal tedavinin yetersiz daha doğrusu başarısız olduğu olgularda üriner diversiyon ve takip eden dönemde sistektomi tercih edilen cerrahi yöntemlerdendir (Palandri ve ark., 2005; Fazili ve ark., 2006).

Klinik rutin uygulamalarda en sık kullanılan medikal preparat olan Mesna (2-merkaptioethan sodyum sulfonat) bir sülfidril bileşiğidir (Katz ve ark., 1995). Sistemik Mesna uygulaması CP'in üriner sistemden detoksifikasyonunu sağlamaktadır (Scheulen ve ark., 1983; Elias ve ark., 1990). Mesna bu etkisini akroleini inaktif olan tioetere dönüştürerek gösterir. Oluşan bu son ürün üriner sistem epiteli için zararsız olup idrarla dışarı atılır (Brock ve Pohl, 1983). Ancak, CP ile indüklenen HS'de oluşan hasar yalnızca akrolein etkisine ilişkin olmayıp ROT ve RNT ilişkili hasarlarda söz konusudur (Uysal, 2009).

Mesna, uygulamasını takip eden 20. dakikadan sonra en yüksek derişime erişir (Shaw ve ark., 1986). Bu nedenle CP'den 20 dakika önce uygulanmalı, yarılanma ömrü dikkate alınarak bölünmüş dozlar halinde 3 saatten daha uzun olmayan aralıklarla uygulama tekrarlanmalıdır (Soysal, 2004). Mesna bir takım yan

etkilere yol açmaktadır. Ateş artralji, myalji, kalp grafisi değişiklikleri ve gecikmiş hipersensitivite reaksiyonları bunlardan bir kaçıdır (Reinhold-Keller ve ark., 1992). İlacın prospektüsü incelendiğinde; günlük 60-70 mg/kg Mesna uygulanan sağlıklı gönüllülerde; bulantı, kusma, kolik, ishal, baş ağrısı, bitkinlik, eklemlerde ağrı, depresyon, hipotansiyon ve taşikardi gibi yan etkilere ek olarak nadiren döküntü, kaşıntı, ürtiker, diğer kardiyovasküler problemler ve karaciğerde enzimatik değişiklikler tanımlanmıştır. Otoimmün sistemi bozulmuş hastalarda daha sık olmak üzere psödo-alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir (Uromitexan, 2018).

Hemorajik sistitisin semptomatik tedavisinde bitki ekstrelerinden de yararlanılabilmektedir. Vücudun diğer bölgelerindeki kanamalarda da kullanılan Ankaferd Blood Stopper® *Thymus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Vitis vinifera*, *Alpinia officinarum* ve *Urtica dioica* bitkilerinin terkbinden ibaret bir ürün olup HS'de de kullanım alanı bulmaktadır (Goker ve ark., 2008). Siklofosamid ile indüklenen üro-toksisite ve nefro-toksisite de Gündüzsefası (*Ipomoea obscura*) (Hamsa ve Kuttan, 2011), papatyadan (*Egletes viscosa Less.*) ekstrekte edilen bir flavonoid olan Ternatin (Vieira ve ark., 2004), Zerdeçalın (*Curcuma longa*) bir ekstraksiyon ürünü olan Curcumin (Arafa, 2009), Berberis türlerinden (Kadın Tuzluğu, Karamuk) elde edilen Berberin (Xu ve Malavé, 2001). Mandevilla bitkisinin (*Mandevilla velutina*) aktif içerikleri (Santos ve ark., 2010), *Pyllanthus niruri* bitkisi (Boeira ve ark., 2011), üzüm çekirdeğinden ekstre edilen Resveratrol (Keles ve ark., 2014) böğürtlen, nar ve kuşburnu türlerinde bolca bulunan Ellajik asit (Kankaya, 2017) fare ve ratlarda yapılan deneysel çalışmalarda CP kökenli HS'i önlemede başarılı bulunmuş ve bu durum başlıca kullanılan bitki yada bitki ekstresinin antioksidan etkisine yorumlanmıştır.

1.8. Meyan Bitkisi

Meyan (Licorice) çok yıllık bir bitkidir. Bu bitki; Plantae alemi, Magnoliophyta bölümü Magnoliopsida sınıfı, Fabales takımı, Fabaceae familyası, *Glycyrrhiza*

cinsine ait olup Latince *Glycyrrhiza glabra* (*G. glabra*) olarak adlandırılmaktadır (Classification USDA Plants, 2018).

1.8.1. *G. glabra* Hakkında Genel Bilgiler

Ülkemizde yaygın olarak “meyan” ismiyle bilinen bitki batı ülkelerinde Licorice olarak bilinmektedir. Ülkemizdeki bazı bölgelerde ve diğer Türkî Cumhuriyetlerde bıyan, boyam, miyan, payan, piyam, tatlı bayram, tatlı bıyan, tatlı kök, bıyan balı ve süs olarak adlandırılır (Akan ve Balos, 2008).

Antik tıp tarihine bakıldığında en yaygın kullanılan bitkiler arasında olduğu görülen *G. glabra* bitkisi Türkiye’nin yanı sıra Akdeniz ülkeleri, Ukrayna, Rusya, Türkistan gibi ülkelerde de bulunmaktadır. Ülkemizde Güney, Orta ve Doğu Anadolu bölgelerinde bitkinin 12 türünden 6’sı bulunmaktadır (Akan ve Balos, 2008; Çınar, 2012).

G. glabra dere ve nehir kenarındaki kumluk kısımlar ile ekilmeyen tarla ve yol kenarlarında yetişmektedir. Günümüzde Doğu ve Güneydoğu Anadolu’da yaygın olup Siirt ve Muş illerimizde ticareti söz konusudur. Tarlaların sürülmesi, ticari gayelerle köklerin sık toplanması ve ayrıca, yabancı otlara karşı herbisit ilaç kullanımını nedeniyle Batı Anadolu ve tarımın gelişmiş olduğu diğer yerlerde oldukça azalmıştır (Baran ve Fenercioğlu, 1991). Ülkemizde yetişen türler, *G. asymmetrica* Hub., *G. iconica* Hub., *G. aspera* Pall., *G. flavescens* Boiss, *G. echinata* L., *G. glabra* L. var. *Glabra*, *G. glabra* L. var. *Glandulifera* olup gerek tıbbi gereksede endüstriyel amaçlı en çok kullanılan tür *G. glabra*’dır (Akan ve Balos, 2008).

G. glabra bitkisinin boyu genellikle 30-60 cm olup zaman zaman 100 cm’ye kadar ulaşabilmektedir. Tüysü yaprakları birleşik 5-9 yaprakçık bulundurur. Yaz aylarında mavimsi mor çiçek veren bu çok yıllık bitki kışın yapraklarını döker. Silindirik şeklindeki kökleri 0,5-2,5 cm arası çapa sahiptir (Baytop, 1999a).

G. glabra kökünün kullanımı soyulmuş veya soyulmadan kurutulmuş kök ve filizlerinin ezilerek ya da ezilmeden işlenmesi şeklindedir (Healthcare, 2007). Sonbaharda topraktan çıkarılan kökler (*Liquiritiae radix*) temizlenip kurutulur ve kaynatılarak konsantre ekstre (*Liquiritiae succus*) elde edilir (Acartürk, 2001). Bitkinin kökleri farklı formlar halinde piyasaya sunulur tadını renk ve lezzetini suya kolayca verdiğinden bu yolla hazırlanan şerbet bazı bölgelerde oldukça yaygın kullanım alanı bulmaktadır (Asımgil, 1997; Baytop, 1999b).

1.8.2. *G. Glabra*'nın Tarihsel Süreçte Kullanımı

G. glabra kökü tıbbi gayelerle 3 bin yıldan beri kullanılmaktadır. Çinliler M.Ö. 2800 yıllarından beri kullandıkları (van Marle ve ark., 1981) *G. glabra*'yı her hastalığa ilaç ve özellikle panzehir olarak nitelendirirler. Günümüzde de halen Çinliler tarafından kullanılmakta olan *G. glabra* birçok ilaç terkbibinin yapısına girmektedir. Sümerlere ve Hititlere ait tarihi belge ve yazıtlarda, *G. glabra* bitkisinin farklı kullanım alanları kayıt altındadır. Hititler döneminde (M.Ö. 1500) tüketilen bitki menşeiili ilaçların bileşiminde *G. glabra*'ya yer verildiği bilinmektedir. Bu dönemden beri Anadolu'da *G. glabra* kökünden ilaç elde edilmekte olup zaman zaman ticareti de yapılmaktaydı (Baytop, 1999a). Yunanlıların M.Ö. 400'den beri *G. glabra* kökünü (van Marle ve ark., 1981) yara sağaltımında ve göğüs hastalıklarının tedavisinde kullandıkları literatür kayıtlarından anlaşılmaktadır (Haraguchi ve ark., 2000).

Dioscorides (M.S. I. yüzyıl) Materia Medica kitabında *G. glabra* kökünden ve içeriğinden bahsetmiş olup *G. glabra* balının ağız/boğaz yaralarının iyileşmesi üzerine etkilerinden söz etmiştir. Theophraste'in Enquiry Into Plants adlı eserde *G. glabra* kökünün astım ve öksürük ile ilgili kullanımı yer almıştır (Erdemir, 2001). Romalı hekim Alexander'ın ifadesiyle *G. glabra* balı tıpta 6. yüzyıl civarında kullanılmıştır (van Marle ve ark., 1981). Askeri kayıtlarda ilk kullanım kaydı ise Büyük İskender dönemine gelmektedir (Oğuz, 1987).

Eski İran’da süs bitkisi olarak kullanılan bitki eski Mezopotamya Kodeksinde diğer bir çok ilaçla birlikte kendisine yer bulmuştur (Haraguchi ve ark., 2000). Abu Yusuf Yakub İbn İshak Al-kindî (800-870), “Grabadhin” adlı eserinde, *G. glabra* kökünden söz etmiş (Kuroyanagi ve Saito, 1966), Evliya Çelebi Seyahatnamesinde hastalıklara karşı hazırlanacak şerbetin tarifini yazmıştır (Haraguchi ve ark., 2000). Osmanlı döneminde Sultan III. Mehmet için hazırlanan “Terkib-i Sahi” içinde de *G. glabra* balının bulunduğu kayıtlara geçmiştir. Bu durum 1873 yılında hekimbaşının aldığı kayıtlarda açıkça belirtilmiştir (Sezik, 1990).

Osmanlı döneminde doğada hiçbir emek sarf edilmeden kendiliğinden yetişen bitkiler için Hüdâ-i Nâbit” (Cenab-ı Hak vergisi bitkiler) tabiri kullanılırdı. Bazı vergilerden muaf tutulan bu tür tıbbi ve aromatik bitkilerden en yaygın olarak bilinenlerden biri de *G. glabra* bitkisi idi. Bu dönemlerde Doğu Akdeniz ve hinterlandında bu bitkiden birçok alanda ziyadesiyle istifade edilirdi. Büyük ve Küçük Menderes ile Dicle ve Fırat nehirleri boyunca yaygın olan bu bitki aynı zamanda Kafkasya’da da yetişiyordu (Uygun, 2015).

G. glabra kökünü batılı ülkeler iyi biliyor ve ticaretini yapıyordu. Buna karşın ülkemizde özellikle ticari önemi yeterince anlaşılamamıştı. Şeker kamışından elli kat daha fazla şekerli olan *G. glabra* kökü sakız, macun ve reçel imalatında kullanılmıştır. Katkı maddesiyle karıştırılan toz hali “coco tozu” adıyla satılmış ve bu karışım günümüzdeki kola türü içeceklerin de ana bileşenini meydana getirmiştir. Ayrıca baharat ve kök boya üretiminde de kullanılmıştır. *G. glabra* üst solunum yolu problemleri ve deri hastalıklarında önemli bir ilaç bileşeni olmuştur. Tütün ve tütün ürünlerinin hazırlanmasında istifade edilmeye başlanması ile kullanımı maksimum seviyelere ulaşmıştır (Uygun, 2015).

1.9. *G. glabra*’nın İçeriği

G. glabra ekstresinde nişasta, şeker, zamburak, rezin ve flavon kaynakları bulunmaktadır (Baytop, 1999a). Bitkideki glycyrrhizin miktarı, bölgeden bölgeye değişir (Asımgil,

1997; Baytop, 1999b). Bu madde çay şekerinden 50, sukrozdan 150 kat daha tatlı olup endüstriyel bir maddedir (Akan ve Balos, 2008). Glycyrrhizic asit olarak da bilinen glycyrrhizin (Evans, 1996), hidrofilik karakterde olan glukuronik asitin iki molekülü ile hidrofobik karakterde olan glisiretinik asitin bileşiminden meydana gelir (Evans, 1996; Obolentseva ve ark., 1999). Bitkinin içeriği Tablo 1’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 1. Glycyrrhiza sp.’nin başlıca bileşenleri (Hosseinzadeh ve Nassiri-Asl, 2015).

Yapı	İçerik
Saponinler	18 β -Glycyrrhetic asit, glycyrrhizic asit, saponin A3, saponin G2, saponin E2
Flavanonlar	Liquiritigenin, liquiritin, liquiritin apioside
Kalkonlar	Isoliquiritigenin, isoliquiritigenin apioside, isoliquiritin, neoisoliquiritin, licochalcone A ve B
Flavonlar (flavonoller)	Licoflavonol, isolicoflavonol
Izoflavanonlar	Licoisoflavone, licoricone, gancaonin, angustone, isoangustone, glabrone
Izoflavanlar	Glabridin, hispaglabridin A ve B
Izoflavenler	Glabrene
Kumarinler	Glycycoumarin, licopyranocoumarin, glycyrin, glycyrol

1.10. Glycyrrhiza sp.’nin Antiinflamatuvar ve Antiallerjik Etkileri

Bitkiden elde edilen ekstreler ve bu ekstrelerdeki etken maddelerin deney hayvanları ve insanlarda başlıca mediatörler üzerinden antiinflamatuvar etkiler gösterdiği ileri sürülmüştür. İn vitro çalışmalarda yangıyı indükleyen ROT ve RNT’lerin inhibisyonu üzerinde antiinflamatuvar etkilerinden de söz edilmiştir (Akamatsu ve ark., 1991; Zakirov ve ark., 1999; Wang ve Nixon, 2001; Furuhashi ve ark., 2005; Kang ve ark., 2005). Yine bu ekstre ve etken maddeleri, alerjik astım üzerine de pozitif etkileri söz konusudur (Schleimer, 1991; Ram ve ark., 2006; Kim ve ark., 2017). Bitkinin bazı yangı modellerindeki etkileri Tablo 2’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 2. Glycyrrhiza sp.'nin bazı yangı modellerinde etkileri (Hosseinzadeh ve Nassiri-Asl, 2015).

İçerik	Mekanizma
<i>G. glabra</i> (glabridin, isoliquiritigenin)	NO, IL-1 β ve IL-6 üretiminin inhibisyonu
<i>G. radix</i>	Nükleer Faktör kappa B (NF- κ B) ve kaspaz-1 aktivasyonunu düzenleme
<i>G. uralensis</i>	NF- κ B-uyarımli yangısal yolu inhıbe eden Nrf2'nin aktivasyonu
Glycyrrhizin	Baskılanmış yangısal cevap, NF- κ B ve MAPK aktivasyonu, NO üretimi ve indüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz (iNOS) ekspresiyonunun baskılanması
Glycyrrhizic asit, 18 β -glycyrrhetinic asit	NO, Prostaglandin E2 (PGE ₂), TNF- α , IL-6, IL-1 β ve ROT üretiminin inhibisyonu, iNOS ve COX-2 genlerinin ekspresyonunun azalması, NF- κ B, PI3K p110 δ ve p110 γ gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonun bloklanması
18 β -glycyrrhetinic asit	RANKL-kaynaklı osteoklastogenezisin ve NF- κ B p105 fosforilasyonunun inhibisyonu, sitokin üretiminin inhibisyonu, enfeksiyon-kaynaklı alveolar kemik kaybının oluşumunun ve gelişiminin inhibisyonu
<i>G. glabra</i> (fırınlanmış ve fırınlanmamış)	Klinik artritıs, patı şişkinliğı ve histopatoloji skorunda azalma

1.11. Glycyrrhiza sp.'nin Antibakteriyel, Antiviral, Antifungal ve Antiprotozoal Etkileri

Bitkiden elde edilen ekstreler ve bu ekstrelerdeki etken maddelerin deney hayvanları ve insanlarda antibakteriyel, antiviral, antifungal ve antiprotozoal etkileri birçok çalışmada ortaya konmuştur. Etkene yönelik olabılen pozitif katkının kimi durumlarda da immun sistemi güçlendirmek şeklinde olduğı tespit edilmiştir (Mitscher ve ark., 1980; Pompei ve ark., 1980; Ito ve ark., 1988; Christensen ve ark., 1994; Numazaki ve ark., 1994; Tringali, 2000). Bitkinin bazı antibakteriyel, antiviral, antifungal ve antiprotozoal etkileri Tablo 3'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 3. Glycyrrhiza sp.'nin bakteri, virus, mantar ve protozoonlara karşı etkileri (Hosseinzadeh ve Nassiri-Asl, 2015).

İçerik	Mikroorganizma
Antibakteriyel etkiler	
Glycyrrhiza sp.	Metisilin dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>
<i>G. glabra</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
Yapraklar	<i>S. aureus</i>
Kökler	<i>S. aureus</i> , <i>Campylobacter jejuni</i>
Glycyrrhizin	<i>E. coli</i>
18β-Glycyrrhetinic asit	Metisilin dirençli <i>S. aureus</i>
De-glycyrrhizine edilmiş <i>G. glabra</i>	<i>Streptokokus mutans</i> UA159
Antiviral etkiler	
<i>G. uralensis</i>	Enterovirus tip 71, rotavirus
Glycyrrhiza sp.	Varicella zoster virus, rotavirus, insan respiratuar sinsitial virus, Newcastle hastalığı virusu
Glycyrrhizin	Influenza A virus
Glycyrrhizic asit	Herpes simpleks virus 1, Cocksackievirus A16 ve enterovirus 71
Glycyrrhetinic asit	Human immunodeficiency virus
18β-Glycyrrhetinic asit	Rotavirus
Diammonium glycyrrhizin	Pseudorabies virüs
Antifungal etkiler	
<i>G. glabra</i>	<i>Candida albicans</i>
Glycyrrhizic asit	<i>C. albicans</i>
18β-Glycyrrhetinic asit	<i>C. albicans</i>
Antiprotozoal etkiler	
<i>G. glabra</i>	
Toprak üstü kısımlar	<i>Plasmodium falciparum</i>
Kökler	<i>P. falciparum</i>
Glycyrrhetinic asit	<i>Filaria</i>
18β-Glycyrrhetinic asit	<i>P. falciparum</i> , <i>Leishmania donovani</i>

1.12. Glycyrrhiza sp.'nin Hepatoprotektif Etkileri

Bitkiden elde edilen ekstratlar ve bu ekstratlerdeki etken maddelerin gerek viral gerekse de toksik ve diğer ajanların yol açtığı karaciğer hasarlarına karşı hepatoprotektif etkileri birçok çalışmada ortaya konmuştur. Deney hayvanlarında

karbon tetraklorür ve retrosin ile indüklenen hepatosellüler hasara karşı glisiretinik asitin koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu koruyucu etkinin bazı olgularda tümör gelişimini önlediği ifade edilmiştir (Lin ve ark., 1999; van Rossum ve ark., 1999, 2001; Shim ve ark., 2000; Asl ve Hosseinzadeh, 2008). Bitkinin hepatoprotektif etkileri Tablo 4’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4. Glycyrrhiza sp.’nin hepatoprotektif etkileri (Hosseinzadeh ve Nassiri-Asl, 2015).

Çalışma	Mekanizma
In vitro	
Glycyrrhizic asit	
Rat hepatositleri	Azalmış ROT oluşumu, intrasellüler Glutasyon (GSH) tüketiminin azaltılması, mitokondrial membran depolarizasyonunun inhibisyonu
Glycyrrhetinic asit	
HepG2, rat hepatositleri	NF-κB inaktivasyonu üzerinden antiinflamatuvar etki
<i>G. glabra</i>	
Sazan primer hepatositler	Serum aminotransferaz düzeylerinde azalma, Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) artışı
In vivo	
<i>G. glabra</i> ekstraktı	
Rat karaciğer	Serumda aminotransaminaz, alkalın fosfataz ve yangısal sitokin artışını inhibe etme, antioksidan enzimleri artırma
Glycyrrhizic asit	
Rat karaciğer (NTiO ₂ -kaynaklı karaciğer hasarı)	Azalmış ALT ve AST, morfolojik hasarı ve oksidatif stresi azaltma, viseral obeziteden koruma, dislipidemi ile birlikte insülin direncine ilişkin doku yağlanmasında pozitif etkiler
Rat karaciğer (Yüksek Yağlı Diyet)	İnsülin hassasiyeti ve dislipidemide pozitif etkiler
18β-glycyrrhetinic asit	
Fare karaciğeri	Kupffer hücrelerinde makrofaj yangı proteini 1α (MIP-1α) ekspresyonunu azaltma

1.13. Glycyrrhiza sp.’nin Deneysel Olgularda Antitümöral Etkileri

Bitkiden elde edilen ekstratler ve bu ekstratlerdeki etken maddelerin tek başlarına veya diğer bazı antitümöral etkili maddelerle birlikte karışımlarının hem deneysel hem de

doğal olgularda çeşitli organ ve dokularda tümör gelişimini önleyici olduğu ve mevcut tümörlerde ise geriletici etkiler sergilediği ortaya konmuştur (DiPaola ve ark., 1998; Liu ve ark., 1998; Shiota ve ark., 1999; Tamir ve ark., 2000; Ma ve ark., 2001; Chan ve ark., 2003; Sheela ve ark., 2006). Bitkinin antitümöral etkileri Tablo 5'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 5. Glycyrrhiza sp.'nin antitümöral etkileri (Hosseinzadeh ve Nassiri-Asl, 2015).

İçerik	Tümör
<i>G. glabra</i>	Prostat, Meme
<i>G. uralensis</i>	Karaciğer
Glycyrrhiza polisakkaridi	Karaciğer
Fırınlanmış <i>G. glabra</i>	Deri, Prostat
<i>G. glabra</i> 'nın flavonoid yağı	Karaciğer
Isoliquiritigenin	Meme
Licochalcone A	Prostat, Ağız
Isoangustone A	Prostat
Licoricidin	Prostat

1.14. Glycyrrhiza sp.'nin Merkezi Sinir Sistemi Patolojilerinde Etkileri

Bitkiden elde edilen ekstreler ve bu ekstrelerdeki etken maddelerin antidepresan, antikonvülsan, sedatif, miyelorelaksan etkiler sergilediği, iskemik reperfüzyon hasarına karşı koruma sağladığı, öğrenmeyi artırdığı ve Alzheimer hastaları için umut olabileceği ifade edilmiştir (Ambawade ve ark., 2002; Dhingra ve Sharma, 2006; Asl ve Hosseinzadeh, 2008; Cui ve ark., 2008). Bitkinin merkezi sinir sistemi patolojileriyle ilgili etkileri Tablo 6'da ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 6. Glycyrrhiza sp.'nin bazı sinir sistemi patolojileri etkileri (Hosseinzadeh ve Nassiri-Asl, 2015).

Tedavi	Etki
Konvulziyon	
<i>G. glabra</i> kökü	Antikonvulzan aktivite
<i>G. glabra</i> yaprağı	Antikonvulzan aktivite
Hafıza	
<i>G. glabra</i> yaprağı	Nöronal dentritik büyümenin stimülasyonu, Scopolamin'in-indüklediği amneziyi geriye döndürme
TDC (2',4'-trihydroxychalcone)	Transgenik farelerde bozulan hafızanın iyileştirilmesi
Glabridin	Streptozotosin-ilişkili öğrenme ve hafıza kayıplarının geriye döndürülmesi
İskemi	
CBX (Carbenoxolone)	Beyinde Malondialdehit (MDA) düzeyinin azaltılması
Glabridin	Beyinde MDA düzeyinin azaltılması, Süper Oksit Dismutaz (SOD) ve GSH seviyelerinin artırılması
SNMC (Stronger Neo-Minophagen)	İnfarktus oluşumunun baskılanması, motor bozuklukların ve nörolojik yetersizliklerin düzeltilmesi
Glycyrrhizic asit	İnfarktus oluşumunun baskılanması, motor bozuklukların ve nörolojik yetersizliklerin düzeltilmesi
Liquiritin	Nörolojik yetersizliklerin infarktus volümünün ve MDA seviyesinin azaltılması, SOD, Katalaz (CAT) ve GSH-Px seviyesinin artırılması, 8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) seviyesini azaltarak apoptozisi azaltma
Parkinson hastalığı	
Glycyrrhizic asit	Aşırı $[Ca^{+2}]$ seviyesi ve mitokondrial fonksiyonları düzenleme
Glycyrurol, licopyranocoumarin	ROT üretiminin inhibisyonu, mitokondrial membran potansiyelinin azaltılması

1.15. Glycyrrhiza sp.'nin Bazı Gastrointestinal Hastalıklarda Kullanımı

Bitkiden elde edilen ekstratlar ve bu ekstratlerdeki etken maddelerin deney hayvanları ve insanlarda ağız ve boğaz yaraları ile birlikte gastro-özofagal reflüde ve ayrıca ülser profilaksisi ile *H. pylori* enfeksiyonlarında kullanılmaktadır (Fukai ve ark., 2002; Brown ve ark., 2015; Memariani ve ark., 2017; Kuriyama ve Maeda, 2018). Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlarla birlikte kullanımda gastrik irritasyonu azalttığı

ve ülseri iyileştirmeye yardımcı olduğu iddia edilmektedir (Nugroho ve ark., 2016). Bitkinin gastrointestinal sistemdeki etkileri Tablo 7’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 7. Glycyrrhiza sp.’nin bazı gastrointestinal hastalıklarda kullanımı (Hosseinzadeh ve Nassiri-Asl, 2015).

<i>G. glabra</i> -Klasik tedavi	Etkiler
GutGard® (<i>G. glabra</i> ekstresi)	<i>H. pylori</i> ’yi azaltmada daha etkili bulunmuştur
<i>G. glabra</i>	Bizmut yerine <i>G. glabra</i> verilmesi ile peptik ülserde etkili iyileşme ve <i>H. pylori</i> eradikasyonu
<i>G. glabra</i>	Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında ALT ve AST seviyelerini düşürmüştür
Glavonoid (Farklı <i>G. glabra</i> içerikleri)	Sağlıklı ve yağlı bireylerde antropometrik ve biyokimyasal belirteçler üzerinde etkisi yok
GutGard® (<i>G. glabra</i> ekstresi)	Dispepsi semptomlarını belirgin olarak azaltmıştır
Migreal® (glycyrrhetinic asit içeren bir karışım)	Non-eroziv reflü hastalığı semptomlarını azaltma, daha az yan etki

1.16. Glycyrrhiza sp.’nin Diğer Dokulardaki Etkileri

G. glabra kökü ve ekstresininin diğer organ/dokular üzerine etkilerinden başlıcaları şunlardır; sekretolitik, ekspektoran, mukolitik (Müller-Limmroth ve Fröhlich, 1980; Kuang ve ark., 2018), antiplatelat agregasyonu, kemik iliğinde hücre metabolizmasını artırıcı, immun sistemi güçlendirici (Adamyan ve ark., 2005), antianjiogenetik (Asl ve Hosseinzadeh, 2008), LDL oksidasyonuna karşı potansiyel antioksidan etki (Belinky ve ark., 1998; Fuhrman ve ark., 1997; Vaya ve ark., 1997), immünomodülatör aktivite (Asl ve Hosseinzadeh, 2008), farelerde Gentamisin kaynaklı akut renal yetmezliğe karşı koruyucu (Sohn ve ark., 2003), deri dokusunu yenileyici etki (Briganti ve ark., 2003), melanositlerde tirozinaz inaktivasyonu yoluyla alerjik dermatiti önleyici (Asl ve Hosseinzadeh, 2008), testosteron seviyesini azaltıcı (Armanini ve ark., 2004), hiperandrojenik infertil hastalarda düzenli

ovülasyon ve gebeliğe katkı (Tamir ve ark., 2000, 2001) ve vücut yağ kitlesini azaltıcı etkiyle obezite ve ilgili patolojilerde destekleyici (Armanini ve ark., 2005) şeklindedir.

1.17. Glycyrrhiza sp.'nin Yan Etkileri

Bitkiden elde edilen ekstrater ve bu ekstraterin yan etkileri, özellikle fazla miktarda tüketilmesine ilişkin şekillenebilen kardiyovasküler ve üriner sistem ilişkili etkilerdir. Kan basıncında artma, ritim bozukluğu ve kalp durması zaman zaman rapor edilmiştir. Birlikte alındığı bazı ilaçların metabolizmasını değiştirmesi de söz konusu olabilmektedir. Nörolojik ve müküler yan etkilerin sıvı volüm ve mineral madde değişikliklerine ilişkin olabileceği, madde tüketiminin kesilmesini takiben birkaç gün içerisinde düzeldiğı kayıt altına alınmıştır (Crean ve ark., 2009; Johns, 2009; Chatterjee ve ark., 2010). Bitkinin bilinen başlıca yan etkileri Tablo 8’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 8. Glycyrrhiza sp.’nin tüketimine ilişkin bazı yan etkiler (Hosseinzadeh ve Nassiri-Asl, 2015).

Yan etkiler	Kaynaklar
Nörolojik	Baş ağrısı, reverzibl serebral vasokonstrüksiyon sendromu–reverzibl ensefalopati sendromu, posterior reverzibl ensefalopati sendromu, karpal tünel sendromu
Kardiyovasküler	Kalp durması, hipertansiyon, ödem
Endokrin	Psödohiperaldosteronizm, hipokalemi, miyopati, rabdomiyoliz, miyoglobininüri
Kan	Trombositopeni

1.18. Glycyrrhiza sp.’nin İlaç Etkileşimleri

Bitkiden elde edilen ekstrater ve bu ekstraterin bazı ilaç/etken maddeler ile etkileşimleri Tablo 9’da ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 9. Glycyrrhiza sp. 'nin bazı ilaçlarla etkileşimleri (Hosseinzadeh ve Nassiri-Asl, 2015).

G. glabra -İlaç	Etkileşimin sonuçları
<i>G. uralensis</i> -Lidocaine	Ratlarda ilaç aktivitesinde değişiklikler
<i>G. radix</i> Hypaconitin	Ratlarda metabolik oranında değişiklik
Glycyrrhizin-Methotrexate	Ratlarda ilaç aktivitesinde değişiklikler
Glycyrrhetinic asit-Cortisone, cortisol	Ratlarda ilaç aktivitesinde değişiklikler
<i>G. glabra</i> -Hydrochlorothiazide	Sağlıklı bireylerde artan hipokalemi
<i>G. glabra</i> -Methotrexate	Ratlarda ilaç aktivitesinde değişiklikler
<i>G. glabra</i> -Cortisone acetate	Addison hastalıklı bireylerde kortizol seviyesinde artma
<i>G. glabra</i> -Cyclophosphamide	Rat fetuslarında CYP2B (Sitokrom P450 enzim grubunun bir üyesi) geni üzerinden teratojenik
<i>G. glabra</i> -Cyclosporine	İlacın biyo-yararlılığını azaltma
<i>G. glabra</i> -Valerian veya alprazolam	Farelerde antianksiyetik etkiyi artırma
<i>G. glabra</i> -Verapamil	Tavşanlarda sistemik konsantrasyonda azalma
<i>G. glabra</i> -Warfarin	Antikoagulan etkiyi artırarak gastrointestinal kanama riski
MXCT (<i>G. glabra</i> içeren öksürük tableti)-Theophylline	Ratlarda ilacın metabolizmasını hızlandırma

Günümüzde, başlıca antioksidatif özellikleri göz önünde tutularak, doğal ürünlere, özellikle de bitkisel kaynaklı ürünlere doğru gittikçe artan bir yöneliş dikkati çekmektedir. Bu yönelimde hastalanmamak başlıca hedef iken hastalık halinde iyileşmek veya kullanılması gerekli bir kimyasalın doku ve hücrelerdeki yıkımlayıcı etkilerini minimize etmek hedeflenmektedir.

G. glabra'nın (Meyan) gerek kendisi gerekse de içerdiği etken maddeleri bakımından antioksidan özellikleri kanıtlanmış bir bitkidir. *G. glabra* bitkisinin etkin etken maddelerinden biri olan glycyrrhizinin farklı etiyolojili hastalıklar ile neoplazilerde pozitif etkileri kanıtlanmıştır. Ancak, yapmış olduğumuz kaynak taramalarında glycyrrhizin'in CP ilişkili HS'den koruma ve tedavi araştırmalarında kullanıldığı herhangi bir deneysel veya saha çalışmasına rastlanılmamıştır. Bu çalışmada; glycyrrhizin'in CP'ye ilişkin HS olgularında doku/organ hasarına karşı koruyucu/önleyici etkilerinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GEREÇ ve YÖNTEMLER

2.1. Gereç

2.1.1. Hayvan Materyali

Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yürütülen bu çalışma için AKÜHADYЕК-477-15 referans numarasıyla izin alınmıştır. Çalışmada, adı geçen birimden sağlanan 49 adet, 220-250 gr ağırlığında, erkek, Sprague Dawley ırkı rat kullanılmıştır. Çalışma 7 gruplu ve her bir grup 7 hayvan içerir şekilde oluşturulmuştur. Hayvanlara deney süresince ad libitum standart rodent yemi ve çeşme suyu verilmiştir. Deney hayvanları, oda sıcaklığında ($22 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$) ve uygun nem ortamında polikarbonat kafeslerin içinde 12 saat aydınlık/12 saat karanlık olacak şekilde barındırılmış ve 7 günlük uyum sürecinin sonunda deneye başlanmıştır.

2.1.2. Kullanılan Alet ve Malzemeler

Dondurucu (Uğur UDF 7SL Vertical Frezer)

Hassas Terazі (Bel Engineering, Italy)

Kronometre (Isolab Laborgerate GmbH)

Cam jelli tüp

Mikro küvet

Distile su cihazı (Nüve ND8)

Doku takip cihazı (Leica TP 1020)

Mikrotom (Leica RM 2155)

Işık mikroskobu (Nikon Eclipse Ci)

Görüntüleme cihaz ve yazılımı (Kameram[®], Mikro sistem)

2.1.3. Kimyasal Maddeler

Glycyrrhizic acid ammonium salt from glycyrrhiza root (licorice) (Sigma, Cas 53956-04-0).

Siklofosfamid (Endoxan[®], 500 mg flakon, Eczacıbaşı-Baxter)

Mesna (Uromitexan[®], 400 mg amp, Eczacıbaşı-Baxter)

Ketamin HCl (Alfamın[®], 100 mg flakon, EGE-VET)

Ksilazin HCl (Alfazyne[®], 20 mg flakon, EGE-VET)

2.2. Yöntem

2.2.1. Deneme Gruplarının Oluşturulması

Deney hayvanı olarak kullanılan 49 adet rat çalışmaya başlamadan önce, rastgele örnekleme ile 7'şerli 7 grup şeklinde, kafeslerde 3 veya 4 hayvan olacak şekilde gruplara ayrıldı. Çalışma gruplarına uygulanan yöntemler gruplara göre ayrıntılı bir şekilde aşağıda ifade edildi.

Kontrol Grubu: Bu grubundaki hayvanlara gastrik gavaj (GG) ile sadece fizyolojik tuzlu su verildi, totalde 48 saat sonra diğer hayvanlarla beraber ötenazi edildi.

CP Grubu: Deneyin başında bu gruptaki hayvanlara intraperitoneal (İP) yolla 150 mg/kg CP uygulandı. Başka bir işlem uygulanmayan hayvanlar 48 saatin ardından ötenazi edildi.

CP+Mesna Grubu: Deneyin başında bu gruptaki hayvanlara İP yolla 30 mg/kg Mesna uygulandı. Mesna uygulamasından sonra 20. dakikada İP yolla 150 mg/kg CP ve CP uygulamasından sonra ise 4. ve 8. saatlerde 2 adet Mesna

uygulaması 30 mg/kg dozunda İP olarak enjekte edildi. Totalde 48 saat sonra hayvanlar ötenazi edildi.

CP+GLY100 Grubu: Deneyin başında bu gruptaki hayvanlara GG yolla 100 mg/kg GLY uygulandı. Sonraki 20. dakikada İP yolla 150 mg/kg CP enjekte edildi. CP uygulamasından sonra ise 4. ve 8. saatlerde 100 mg/kg dozunda 2 kez daha GG yolla GLY verildi. Totalde 48 saat sonra hayvanlar ötenazi edildi.

CP+GLY200 Grubu: Deneyin başında bu gruptaki hayvanlara GG yolla 200 mg/kg GLY uygulandı. Sonraki 20. dakikada İP yolla 150 mg/kg CP enjekte edildi. CP uygulamasından sonra ise 4. ve 8. saatlerde 200 mg/kg dozunda 2 kez daha GG yolla GLY verildi. Totalde 48 saat sonra hayvanlar ötenazi edildi.

CP+Mesna+GLY100 Grubu: Deneyin başında bu gruptaki hayvanlara önce İP yolla 30 mg/kg Mesna enjekte edildi. Sonraki 20. dakikada İP yolla 150 mg/kg CP enjekte edildi. CP uygulamasından sonra ise 4. ve 8. saatlerde 100 mg/kg dozunda 2 kez daha GG yolla GLY verildi. Totalde 48 saat sonra hayvanlar ötenazi edildi.

CP+Mesna+GLY200 Grubu: Deneyin başında bu gruptaki hayvanlara önce İP yolla 30 mg/kg Mesna enjekte edildi. Sonraki 20. dakikada İP yolla 150 mg/kg CP enjekte edildi. CP uygulamasından sonra ise 4. ve 8. saatlerde 200 mg/kg dozunda 2 kez daha GG yolla GLY verildi. Totalde 48 saat sonra hayvanlar ötenazi edildi.

2.2.2. Örneklerin Toplanması

Deney bitiminde 5 mg/kg Ksilazin HCl ve 50 mg/kg Ketamin HCl ile anesteziye alınan hayvanlarda anestezi derinliği kısırtma, kas tonusları ve palpepral refleksler gözlenerek takip edildi.

2.2.3. Makroskopik Yöntem

Hayati belirti sergilemeyen ratların mesaneleri nekropsi esnasında cerrahi koşullara uygun olarak çevre dokulardan disseke edilerek çıkartıldı. Makroskopik inspeksiyonun ardından mesanenin serozası ve duvarı kesilerek lümeni açıldı ve makroskopik olarak mukozal yüzey hemoraji, ödem, konjesyon ve hematüri açısından olarak muayene edildi. Makroskopik muayene ve resimlemenin ardından dokular %10'luk tamponlu nötral formalinde tespit edildi.

2.2.4. Histopatolojik Yöntem

Yeterli formalin tespitinden sonra uygun büyüklükte küçültülen doku örnekleri takip kasetlerine alındı. Bir gece boyunca çeşme suyu altında yıkanan dokular otomatik doku takip cihazında (Leica TP 1020) düşükten-yüksek dereceli alkole doğru (50, 70, 80, 96'lık ve absolüt alkol) dehidre edildi ve ksilol ile şeffaflaştırıldı. Ksilollü parafin ve 56-58°C'de erimiş parafinde ikişer saat tutulan dokulardan parafin bloklar hazırlandı. Bu parafin bloklar rotary mikrotom (Leica RM 2155) ile kesildi, alınan 5 µm kalınlığındaki kesitler su banyosu içerisinde lamlara alındı. Etüvde kurutulan kesitler ksilol serileri ile absolüt, 96, 80, 70 ve 50'lik alkollerden geçirilerek hematoksilen-eozin (HE) ile boyanıp (Luna, 1968) entallen yardımıyla lamelle kapatıldı.

Süreç sonunda elde edilen preparatlar ışık mikroskobunda konjesyon, ödem, hemoraji, dejenerasyon, deskuamasyon ve yangı yönünden değerlendirilerek 0'dan 6'ya kadar skorlamaya gidildi. Bulgu yokluğu 0, varlığı ise hafiften şiddetliye 1-6 arasında değerlendirildi. Tespit edilen histopatolojik bulgular mikroskoba bağlı dijital kamera ile makroskopik olarak görüntülendi.

2.2.5. İstatistiksel Yöntem

Deney sonunda elde edilen verilerin gruplar arası istatistiki önemini belirlemek için ANOVA testi ve takiben de LSD testinden yararlanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



3. BULGULAR

3.1. Klinik Bulgular

İlaç ve etken madde uygulamalarının sonrasında kafes köşelerine çekilen hayvanların belli bir süre bu şekilde kısıtlı hareket ettikleri gözlemlendi. Kontrol grubu ile kıyaslandığında deney gruplarındaki hayvanlarda su tüketiminde artış, yem tüketiminde ise sınırlı bir düşüş olduğu göreceli olarak kaydedildi. Özellikle CP grubundaki hayvanlarda olmak üzere el manipülasyonlarıyla birlikte daha da yoğunlaşan hematüri mevcuttu.

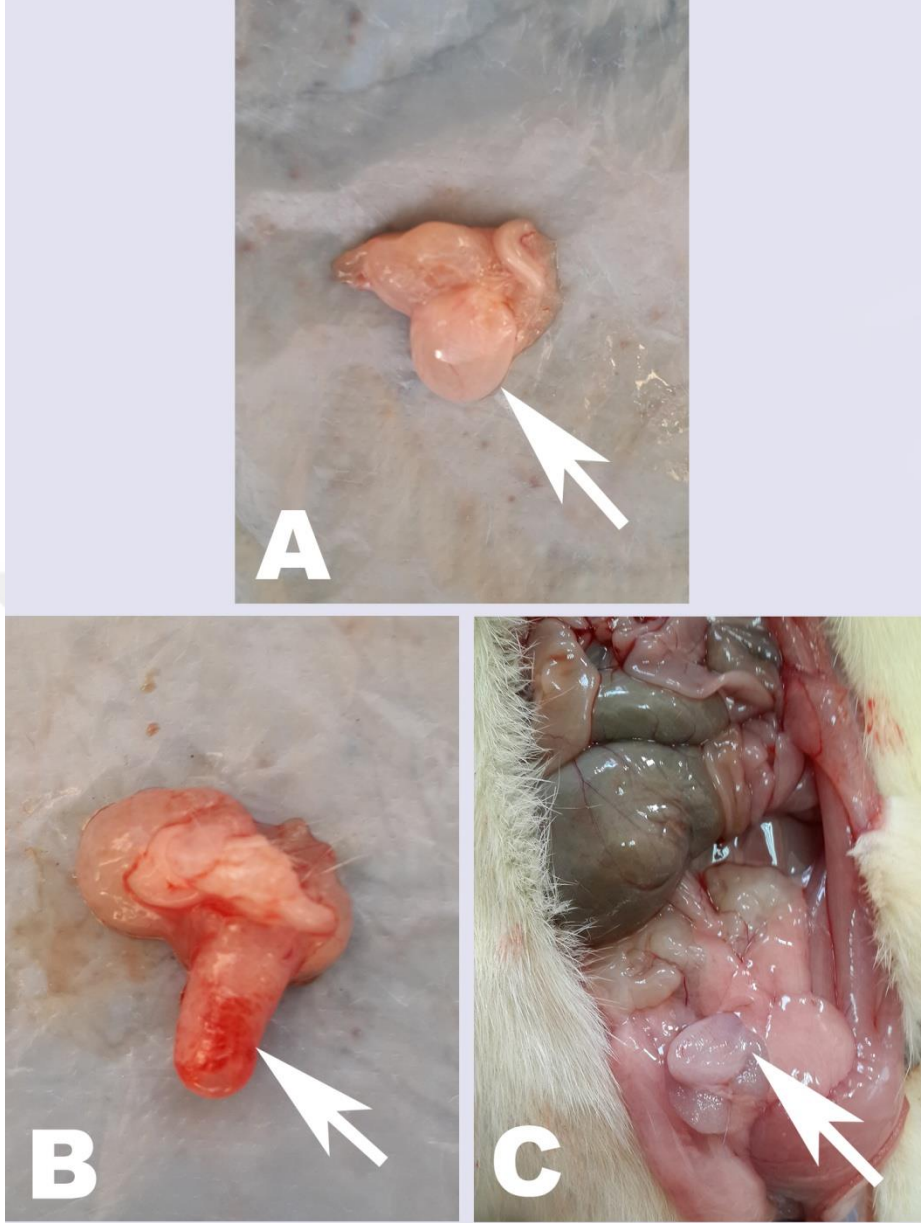
3.2. Makroskopik Bulgular

Hayvanların mesanelerinde gözlenen makroskopik bulgular gruplara göre aşağıda verilmiş, grup ortalamasını yansıtır makroskopik resimlerle desteklenmiştir.

Kontrol Grubu: Çalışma süresi boyunca GG ile sadece fizyolojik tuzlu su verilen hayvanların mesanelerinde herhangi bir makroskopik bulguya rastlanmadı (Şekil 1A).

CP Grubu: İntraperitoneal yolla 150 mg/kg CP uygulanan hayvanların mesane duvarlarında kalınlaşma, hem serozal (Şekil 1B) hem de mukozal yüzeyde hemorajik görünüm ve lümende çoğunlukla pıhtılaşmış kan kitlesi mevcuttu.

CP+Mesna Grubu: İntraperitoneal yolla CP ve Mesna uygulanan hayvanların mesaneleri makroskopik olarak, Kontrol grubundaki hayvanlara benziyordu (Şekil 1C).



Şekil 1. CP, Kontrol ve CP+Mesna gruplarında mesane makroskopisi.

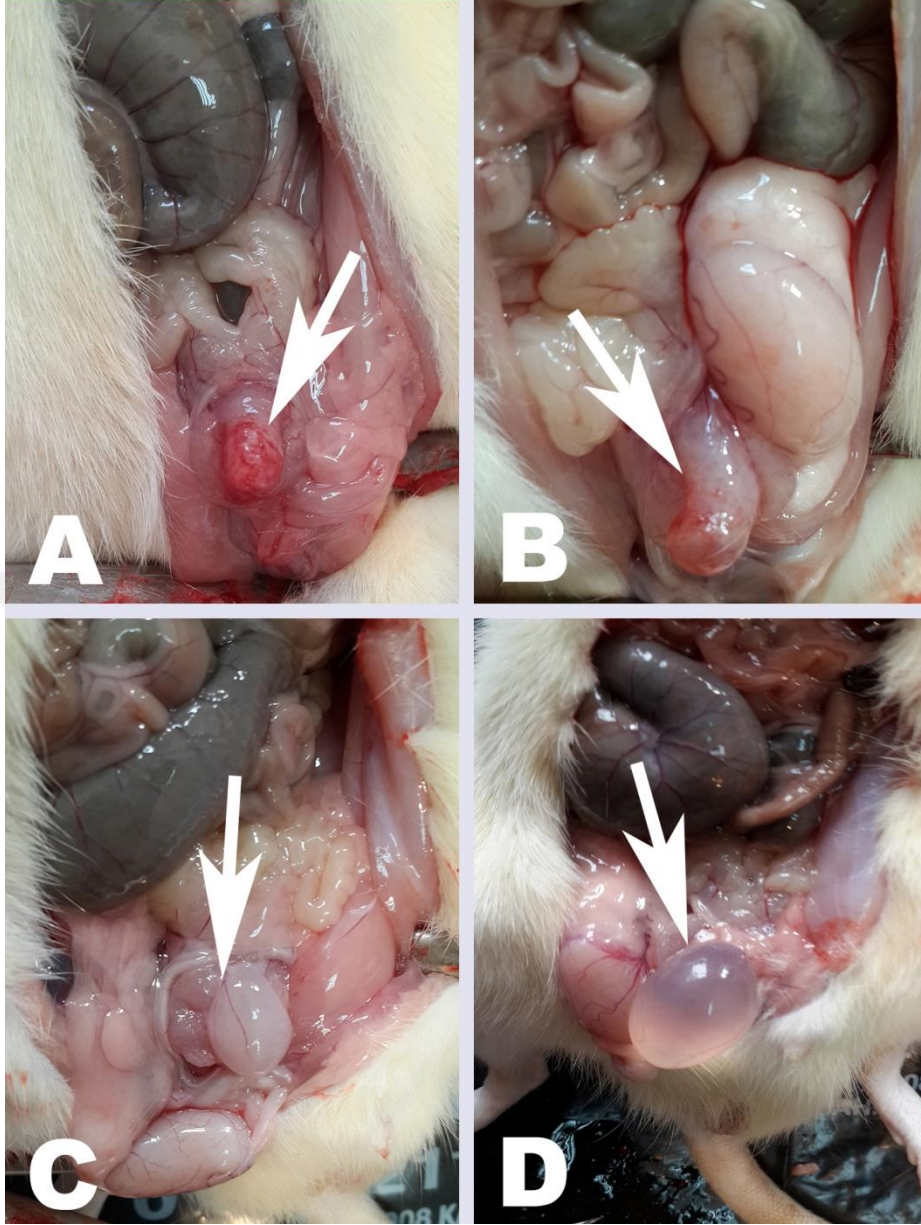
A-Kontrol Grubu: Normal makroskopik görünümdeki mesane. **B-CP Grubu:** Duvarı kalınlaşmış, serozası hemorajik görünümdeki mesane. Lümen açıldığında pıhtılaşmış kan ve mukozal hemoraji izleniyordu. **C-CP+Mesna Grubu:** Herhangi bir makroskopik lezyon içermeyen mesane dokusu.

CP+GLY100 Grubu: CP ve düşük doz GLY verilen hayvanların mesaneleri Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha kalın olan mesane duvarında serozal, mukozal ve luminal hemorajik görünüm vardı, ancak lezyonlar CP grubuna nazaran daha hafif şiddetteydi (Şekil 2A).

CP+GLY200 Grubu: CP ve yüksek doz GLY verilen bu gruptaki hayvanların mesane bulguları CP+GLY100 grubundaki hayvanların mesane bulgularına benzerlik gösteriyordu, ancak daha hafif seyretmekteydi (Şekil 2B).

CP+Mesna+GLY100 Grubu: CP, Mesna ve düşük doz GLY verilen bu gruptaki hayvanların mesane bulguları CP grubuna nazaran çok daha hafif şiddetteydi. Lezyonlar CP+GLY100 ve CP+GLY200 gruplarına kıyasla daha az şiddetteydi (Şekil 2C).

CP+Mesna+GLY200 Grubu: CP, Mesna ve yüksek doz GLY verilen bu gruptaki hayvanların mesane bulguları CP grubuna kıyasla oldukça hafif şekillenmişti. Gözlenen lezyonlar ayrıca, CP+GLY100, CP+GLY200 ve CP+Mesna+GLY100 gruplarında tespit edilen lezyonlara oranla da daha hafifti. Bu gruptaki mesaneler Kontrol grubu ve CP+Mesna grubuna yakın bir görünüm sergilemekteydi (Şekil 2D).



Şekil 2. CP+GLY100, CP+GLY200, CP+Mesna+GLY100 ve CP+Mesna+GLY200 gruplarında mesane makroskobisi.

A-CP+GLY100 Grubu: Mesane duvarı kalınlaşmış olup hem serozal hemde mukozal hemoraji sergiliyordu. **B-CP+GLY200 Grubu:** Daha hafif şekillenmiş olan mesane lezyonları CP+GLY100 grubuna benzemekteydi. **C-CP+Mesna+GLY100 Grubu:** Mesna alan bu gruptaki hemorajik ve ödematöz lezyonlar Mesna almayan hayvanlara kıyasla oldukça hafifti. **D-CP+Mesna+GLY200 Grubu:** Çalışma grupları içerisinde en iyi makroskobik görünüme sahip olan bu gruptaki sonuçlar Kontrol ve CP+Mesna grupları seviyesindeydi.

3.3. Histopatolojik Bulgular

İncelenen mesane dokularında değişen şiddette konjesyon, ödem ve hemoraji ile dejeneratif ve deskuamatif bulgular ve ayrıca akut yangısal değişiklikler kaydedilmiştir (Tablo 10). Mikroskopik lezyonlar grup kıyaslamaları eşliğinde ayrı başlıklar halinde sunulmuş, grup ortalamasına karşılayacak mikroskobik resimlerle de (Şekil 3-5) desteklenmiştir.

Konjesyon: CP, CP+GLY100 ve CP+GLY200 gruplarındaki konjesyon düzeyi Kontrol ve diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. CP+Mesna+GLY100 ve CP+Mesna+GLY200 gruplarında konjesyon CP+Mesna grubuna kıyasla da oldukça düşük olup ve hatta Kontrol grubu seviyesinde seyretmiştir.

Ödem: Kontrol ve CP+Mesna+GLY100 gruplarında ödeme ilişkin herhangi bir bulgu izlenmemiştir. CP+GLY200 grubunda anlamlı bir şekilde düşük olan ödem, CP+Mesna grubu ile benzerdi. CP+GLY200 grubunda CP grubuna kıyasla düşük gözlenen ödem, CP+GLY100 grubunda CP grubu kadar olmamakla birlikte yine de yüksekti böylece en şiddetli ödem düzeyleri CP ve CP+GLY100 gruplarında izlenmiştir.

Hemoraji: Kontrol, CP+Mesna, CP+Mesna+GLY100 ve CP+Mesna+GLY200 gruplarında mesanede hemoraji bulgusuyla karşılaşılmamıştır. Hemorajinin en şiddetli olduğu grubun CP grubu olduğu görülmüş, bu grubu CP+GLY100 ve CP+GLY200 gruplarının izlediği ve son üç grup arasındaki farkın istatistiki olarak önemsiz olduğu bulunmuştur.

Yangı: Kontrol, CP+Mesna+GLY100 ve CP+Mesna+GLY200 gruplarında yangı bulgusu izlenmezken CP+Mesna grubunda yüksek seyirli olan yangı düzeyinin ilk 3 gruba kıyasla istatistiki bir önem arz etmediği tespit edilmiştir. Ancak

CP+GLY200, CP ve CP+GLY100 gruplarındaki yangı düzeyindeki yüksekliğin diğer gruplara nazaran istatistiki önemde olduğu dikkati çekmiştir.



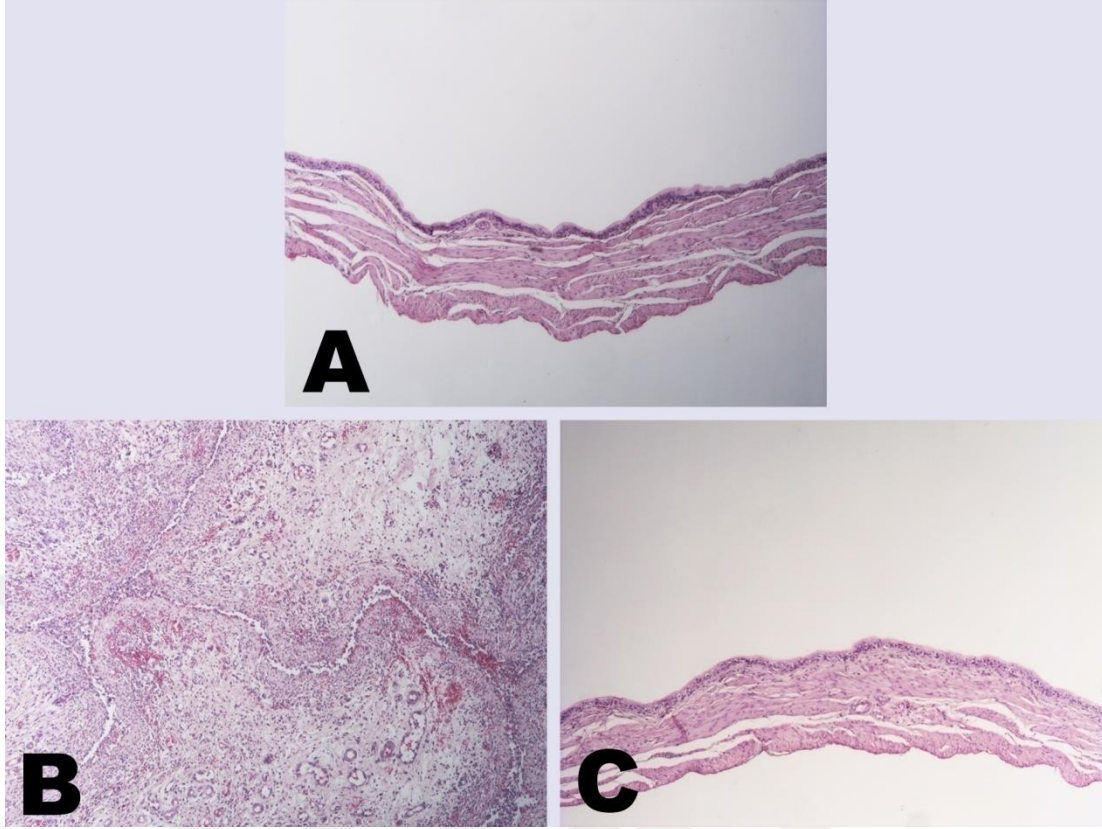
Tablo 10. Çalışma gruplarındaki histopatolojik parametreler

Gruplar	Hemoraji	Deskuamasyon	Dejenerasyon	Yangı	Ödem	Konjesyon
Kontrol	0 ± 0	$0,28 \pm 0,487$	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	$1,0 \pm 1,0$
CP	$4,0 \pm 0,816$	$2,42 \pm 1,40$	$3,57 \pm 1,133$	$3,28 \pm 0,951$	$4,57 \pm 0,787$	$3,85 \pm 1,215$
CP+M	0 ± 0	$1,71 \pm 0,951$	$1,71 \pm 1,253$	$0,14 \pm 0,377$	$0,71 \pm 1,496$	$2,14 \pm 0,899$
CP+GLY100	$3,5 \pm 1,397$	$1,71 \pm 0,487$	$2,0 \pm 0$	$3,14 \pm 1,676$	$4,0 \pm 0,577$	$3,71 \pm 0,487$
CP+GLY200	$3,28 \pm 0,756$	$2,42 \pm 1,397$	$2,71 \pm 0,755$	$3,43 \pm 0,534$	$3,57 \pm 0,534$	$3,0 \pm 0,577$
CP+M+GLY100	0 ± 0	0 ± 0	$1,0 \pm 0$	0 ± 0	0 ± 0	$1,28 \pm 0,487$
CP+M+GLY200	0 ± 0	$0,14 \pm 1,299$	$0,43 \pm 0,534$	0 ± 0	$0,14 \pm 0,378$	$1,28 \pm 0,487$

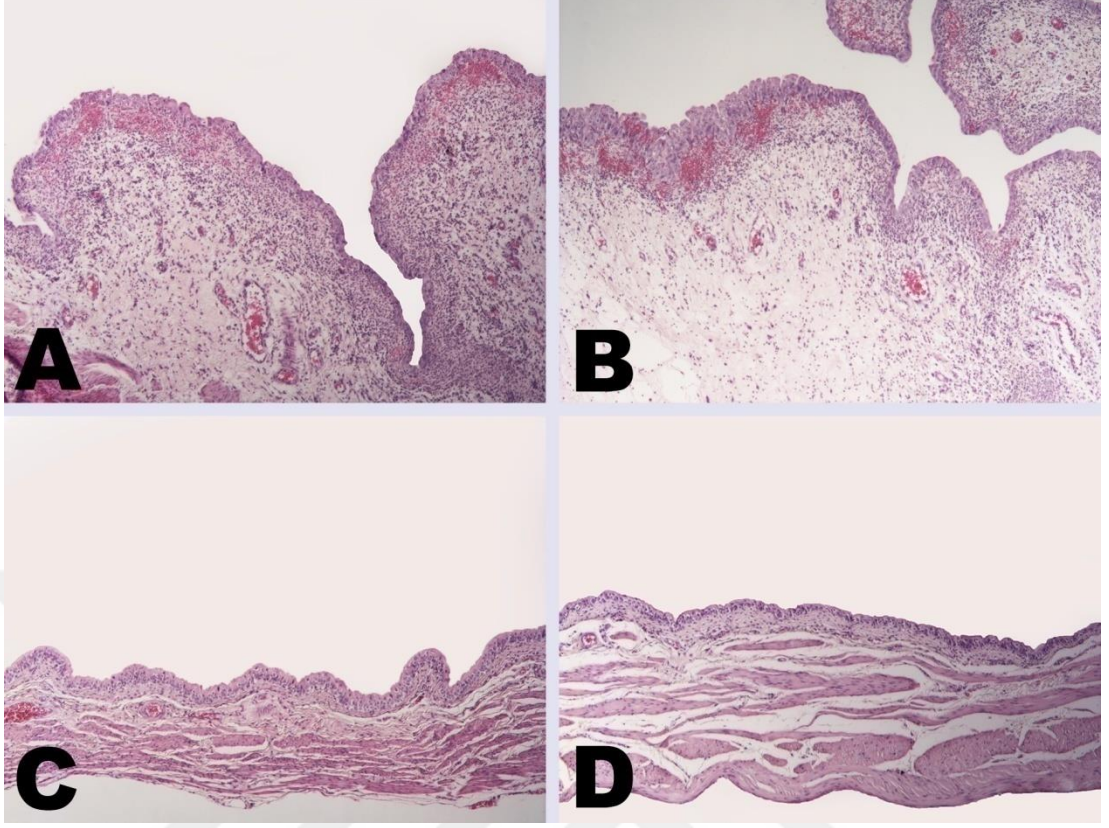
Tüm değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. $P < 0.05$

Dejenerasyon: Kontrol grubunda dejenerasyon bulgusuna rastlanmazken en şiddetli dejenaratif bulgular CP grubunda izlenmiştir. CP+GLY200 grubunda yüksek seyirli dejenerasyonun CP+Mesna grubuna göre istatistiki düzeyde anlamlı olduğu gözlemlenirken, CP+GLY100 grubundaki yüksek düzeyin ise CP+Mesna ve CP+GLY200 grubuna göre istatistiksel anlamda öneme sahip olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte CP+GLY100 ve CP+GLY200 gruplarındaki dejenerasyon düzeylerinde CP+Mesna+GLY100 ve CP+Mesna+GLY200 gruplarına göre istatistiksel anlamda bir artış kaydedilmiştir. En düşük dejenerasyon düzeyi CP+Mesna+GLY200 grubunda izlenmiş ve bu gruptaki dejenerasyon düzeyinin CP+Mesna grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldığı görülmüştür.

Deskuamasyon: CP+Mesna+GLY100 grubunda deskuamasyon izlenmezken en yüksek deskuamasyon düzeyi CP+GLY200 grubunda izlenmiştir. CP+Mesna+GLY100, CP+Mesna+GLY200 ve Kontrol grupları arasında deskuamasyon düzeyi yönünden istatistiksel anlamda bir değişiklik kaydedilmezken, bu 3 gruba göre CP+Mesna, CP+GLY100, CP ve CP+GLY200 gruplarında deskuamasyon artışının istatistiksel anlamda olduğu görülmüştür.

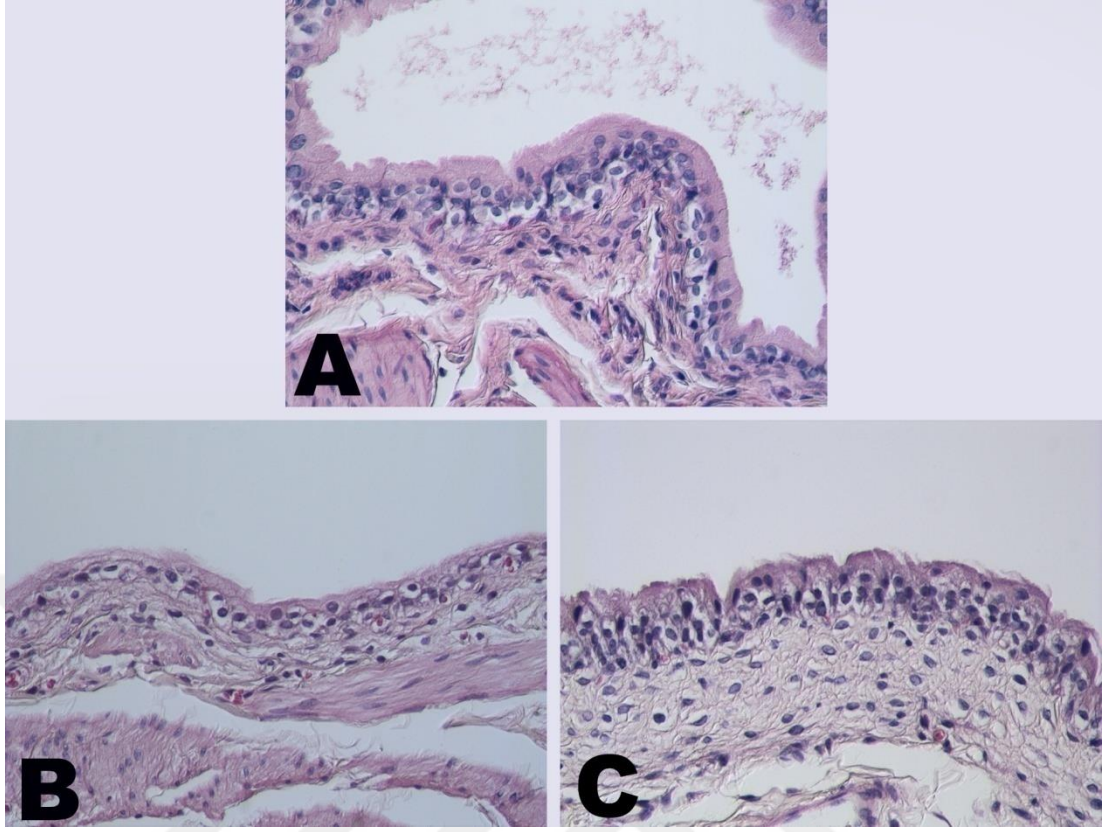


Şekil 3. CP, Kontrol ve CP+Mesna gruplarında mesane histolojisi. Hematoksilen-eozin ile boyanmış olan resimlerin orijinal büyütme x4'tür. **A-Kontrol Grubu:** Normal mesane dokusu. **B-CP Grubu:** Şiddetli konjesyon, hemoraji, ödem, yangı, dejenerasyon ve deskuamasyon içeren mesane. **C-CP+Mesna Grubu:** Hafif displastik mesane epiteli.



Şekil 4. CP+GLY100, CP+GLY200, CP+Mesna+GLY100 ve CP+Mesna+GLY200 gruplarında mesane histolojisi.

Hematoksilen-eozin ile boyanmış olan resimlerin orijinal büyütme x4'tür. **A-CP+GLY100 Grubu:** CP grubuna kıyasla şiddeti daha hafif olan konjesyon, hemoraji, ödem, yangı, dejenerasyon ve deskuamasyon. **B-CP+GLY200 Grubu:** CP+GLY100 grubuna göre biraz daha hafif şiddetteki lezyonlar. **C-CP+Mesna+GLY100 Grubu:** Epitel bütünlüğü korunmuş olan mesanede oldukça hafif şiddette vasküler bulgular. **D-CP+Mesna+GLY200 Grubu:** İzlenebilir mikroskobik lezyon içermeyen mesane.



Şekil 5. Kontrol, CP+Mesna ve CP+Mesna+ GLY200 gruplarında mesane histolojisi. Hematoksilen-eozin ile boyanmış olan resimlerin orijinal büyütme x20'dir. **A-Kontrol Grubu:** Normal mesane dokusu. **B-CP+Mesna Grubu:** Doku bütünlüğü mevcut olmakla birlikte kısmi atipi sergileyen mesane epiteli. **C-CP+Mesna+GLY200 Grubu:** Hem doku bütünlüğü korunmuş olan hem de normal histolojik görünüm sergileyen mesane epiteli.

4. TARTIŞMA

Farklı etiyolojilere bağlı olarak gelişen ve tedavisi oldukça güçleşen HS başlıca bir komplikasyon olarak ortaya çıkmaktadır (Soysal, 2004). Vakalar irdelendiğinde sebepler arasında kemoterapötik gaye ile kullanılan CP ve İF'nin başat rol oynadığı görülmektedir (deVries ve Freiha, 1990). Siklofosamid'in etkisi metaboliti olan akrolein üzerinden şekillenmekte ve hasar ürotelyumun irritasyonuna ilişkin olmaktadır (Cox, 1979).

Kronolojik süreçte CP-ilişkili HS'den korunma ve tedavi için çeşitli yöntemler denenmiş, ancak başarı sınırlı ve her hasta için değişen nitelikte olmuştur (Ballen ve ark., 1999). Halen klinik hekimlikte CP ilişkili yan etkilerin ortaya çıkmasını önlemek için büyük çoğunlukla iyi tolere edilebilir özellikteki Mesna (2-merkaptioethan sodyum sulfonat) tercih edilir (Soysal, 2004). Klinik, makroskobik ve mikroskobik olarak seçilebilen bazı semptomları gidermede yetersiz kalabileceği iddia edilen Mesna'nın (Gressier ve ark., 1995); deride alerjik reaksiyon, dermatozis ve hipersensitivite gibi yan etkilerinden de bahsedilmektedir (Khaw ve ark., 2007; Dorris ve ark., 2011; Lin ve Keefe, 2012).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda CP ile indüklenen HS'de oluşan hasarın patogenezisinde ROT ve RNT'nin etkileri tartışılmaz olarak ortaya konmuştur (Halliwell, 1991; Keles ve ark., 2014; Kankaya, 2017). Bu etkilere ilişkin olarak membranlarda lipid peroksidasyonu, protein denatürasyonu ve DNA hasarı şekillenir (Szabó, 1996; Virág ve ark., 2003). Bu nedenle günümüz yaklaşımında oksidan-antioksidan dengeyi koruyan ve HS ilişkili semptomları giderebilen ya da en aza indirerek (Vieira ve ark., 2004; Keles ve ark., 2014) bireyleri rahatlatacak uygulamalar hedeflenmektedir. Mesanede CP ilişkin gelişen bir çok lezyonu önleyebilen Ankaferdin içerdiği *Alpinia oppicinarrum* (Matsuda ve ark., 2006), *Vitis vinifera* (Bagchi ve ark., 1999; Zhao ve ark., 1999) ve *Timus vulgaris* (Lee ve ark., 2005) gibi bitkilerin yanı sıra *Curcuma longa* (Arafa, 2009) ve *Phyllanthus niruri* (Boeira ve ark., 2011) gibi bitkilerin de yüksek antioksidatif ve antiinflamatuvar

etkileri ortaya konmuştur. Antioksidan özelliği çok iyi bilenen *G. glabra* bitkisinin etken maddelerinden biri olan glycyrrhizin farklı etiyojili hastalıklar ile neoplazilerde tedavi edici etkileri kanıtlanmış olan bir madde olup (Ito ve ark., 1988; Lin ve ark., 1999; Shiota ve ark., 1999; Sohn ve ark., 2003; Ram ve ark., 2006; Asl ve Hosseinzadeh, 2008; Kim ve ark., 2012; Park ve ark., 2014), üstelik NO üretimini ve iNOS ekspresyonunu baskılar (Wang ve ark., 2011; Uto ve ark., 2012). Nitrik oksit, CP ilişkili mesane hasarından sorumlu tutulmuş olup (Oter ve ark., 2004), NO artışına ilişkin ürotelyal hasar CP dışı sebeplerde de ortaya konmuş, ürotelyumun hasarlı bölgelerinde tespit edilen ekspresyon özellikle de hemoraji alanında daha fazla gözlenmiştir (Keles ve ark., 2018). Bu bağlamda glycyrrhizin kullanımını CP ilişkili mesane hasarında NO ve iNOS süpresyonu üzerinden etkili olabilir düşüncesinden yola çıkılarak konu ile ilgili kaynak taramaları yapılmıştır. Yapmış olduğumuz kaynak taramalarında CP ilişkili HS'den koruma ve tedavi araştırmalarında glycyrrhizinin kullanıldığı herhangi bir deneysel veya saha çalışmasına rastlanılmamış ve glycyrrhizin'nin ratlarda CP ile kontrollü olarak oluşturulan HS'ye karşı koruyucu etkileri patolojik olarak araştırılmıştır.

Çalışmamızda klinik uygulama dozu dikkate alınarak hayvanlara 150 mg/kg dozunda CP uygulanmış ve bu uygulamalar klinikteki protokolüne sadık kalınarak İP yolla verilmiştir. Siklofosfamid ilişkili hasarı kontrollü olarak görebilmek, bu hasara karşı glycyrrhizinin etkisini kanıtlayabilmek için 3 kontrollü bir çalışma düzeneği planlanmıştır. Gastrik gavaj yolu ile sadece fizyolojik tuzlu su verilen Kontrol grubu hayvanlarında makroskopik ve mikroskopik olarak herhangi bir bulguya rastlanılmaması; İP yolla sadece CP uygulanmış olan CP Grubundaki (Negatif kontrol) hayvanlarda ise mesane hemorajisinin hem makroskopik hem de mikroskopik olarak belirgin şekilde izlenmesi ve ayrıca, CP ilişkili diğer bulgular olan ödem, deskuamasyon, yangı, dejenerasyon ve konjesyonun da gözlenmesi oluşturulan deney modelinin başarılı olduğunu göstermiştir. Çalışmada CP'e karşı Mesna'nın önleyici ya da tedavi edici etkisini görmek için oluşturulan CP+Mesna grubunda (Pozitif Kontrol) makroskopik olarak mesanede herhangi bir bulguya rastlanılmamış, histopatolojik incelemede ise yangı, ödem, dejenerasyon, deskuamasyonun ve hemorajinin engellenmesinde başarılı olduğu tespit edilmiş,

özellikle de yangı, dejenerasyon ve deskuamasyonun Kontrol grubu seviyesinde olduğu görülerek pozitif kontrolün başarısına kanaat getirilmiştir.

Tarihin geçmişine bakılınca *G. glabra* kökünün kullanımının milattan öncesi yıllara kadar dayandığı görülmektedir (Akan ve Balos, 2008; Çınar, 2012). Kadim tıp geleneğimizde de geniş yer bulan bu bitki günümüzde de halen kullanılmaktadır (Uygun, 2015). Bu bitkiden elde edilen glycyrrhizin insanlarda pıhtılaşmayı ve platelet agregasyonunu engellediği, *Bothrops jararaca* yılan venomu uygulanan ratlarda ise antidot serum ile kombine edildiğinde sinerjistik olarak tromboz oluşumunu azalttığı ve ayrıca venom kaynaklı kanamaları da büyük ölçüde ortadan kaldırdığı bildirilmiştir (Assafim ve ark., 2006). Antiinflamatuvar özelliklere de sahip olan glycyrrhizin (Francischetti ve ark., 1997) lökositlerin yangı bölgesine göçünü selektinler üzerinden inhibe edici etkilere de sahiptir (Rao ve ark., 1994). Ratlarda deneysel serebral hemoraji modellerinde hemorajiyi takiben gelişen yangıyı (Jeong ve ark., 2018) ve beyin ödemi azaltan glycyrrhizin (Ohnishi ve ark., 2011) olası beyin hasarının önüne geçmektedir. Kaynaklarda verilen bu bilgiler ışığında; bu çalışmada, CP ilişkili mesane lezyonlarını azaltabileceği düşünülen glycyrrhizin, 100 ve 200 mg/kg dozlarında olmak üzere iki farklı hayvan grubuna uygulanmıştır. Çalışma sonunda uygulanmış olan nekropsi esnasındaki makroskopik gözlemlerde mesane duvar kalınlığı, serozal ve mukozal yüzey ile lüminal hemorajik görünümün her iki grupta da CP grubuna nazaran azalarak seyrettiği izlenmiştir. Mikroskopik bakıda CP grubunda oldukça şiddetli şekillenmiş olan yangı, konjesyon, ödem ve hemorajinin 100 mg/kg glycyrrhizin uygulanan hayvanlarda hafifleyerek seyrettiği, 200 mg/kg glycyrrhizin uygulanan hayvanlarda ise oldukça hafif olduğu görülmüştür. Bazı deneysel çalışmalarda (Vieira ve ark., 2004; Kankaya, 2017) etken maddelerin tek başlarına ve/veya öncü akrolein hasarından koruma gayesiyle tek bir Mesna uygulaması ile kombine uygulanması yoluna gidilmiş ve bu çalışmalardan başarılı sonuçlar raporlanmıştır. Bu çalışmalar ışığında biz de benzeri şekilde 100 ve 200 mg/kg glycyrrhizini tek başına ve Mesna ile kombine şekilde dört grup hayvanda etken maddenin başarısını görmek üzere irdeledik. Mesna kombine uygulamalardan elde edilen başarı sadece glycyrrhizin uygulanan gruplara kıyasla daha yüksekti ve doz artışına bağlı bir pozitiflik mevcuttu.

Ratlarda CP ilişkili HS modelinde ellajik asiti inceleyen Kankaya (2017) bu etken maddenin gerek makroskobik gerekse de mikroskobik olarak başarılı sonuçlar verdiğini ifade etmiş, bu başarıyı etken madde ilişkili antioksidan kapasite ile de ilişkilendirmiştir. Siklofosfamid ile ilgili çalışmalarda Ankaferd ve epinefrin uygulamalarında her iki ajanında konjesyon ve ödemi önlediği ifade edilmiştir (Kilic ve ark., 2016). Berberin'in CP ilişkili HS modelinde artan dozlarında mesane ödemi ve hemorajiyi tamamen bloke ettiği bildirilmiştir (Xu ve Malavé, 2001). *Mandevilla velutina* bitkisinin CP-ilşkili HS'yi inhibe ettiği ortaya konmuştur (Santos ve ark., 2010). Farklı doz Resveratrol uygulamalarında mesanede ödem, hemoraji ve konjesyonun azaldığı ve yine bu etkilerden antioksidan kapasitenin sorumlu olabileceği ifade edilmiştir (Keles ve ark., 2014). Bu çalışmada Mesna ile kombine edilmiş glycyrrhizinin her iki dozunda da hemorajinin kontrol seviyelerinde olduğu görülmüştür. Tek başına düşük doz glycyrrhizin uygulamasında yüksek ödem seviyesi, Mesna kombinasyonlarında Kontrol grubu civarında seyretmekteydi. Konjesyona bakıldığında hemoraji ve ödem gibi diğer vasküler bulgulara benzer olarak Mesna kombinasyonlarında başarı kaydedildiği gözlendi.

Ellajik asit etkisiyle CP ilişkili mesane yangısında pozitif bir durum rapor edilmiştir (Kankaya, 2017). *Mandevilla velutina* bitkisinin içeriğinin deneysel HS olgularında mesanenin yangısını inhibe edici etkileri ortaya konmuştur (Santos ve ark., 2010). *Ipomoea obscura* bitkisinin de bu bağlamda antiinflamatuvar etkili olduğu belirtilmiştir (Hamsa ve Kuttan, 2011) *Phyllanthus niruri* bitkisinin antiinflamatuvar özellikleri Boeira ve ark. (2011) tarafından ortaya konmuştur. Bu çalışmada ise glycyrrhizinin her iki dozununda antiinflamatuvar etkisinin sınırlı olduğu ancak Mesna kombinasyonlarında etkinin Kontrol seviyelerine yükseldiği tespit edilmiştir.

Siklofosfamid ilişkili HS modelinde epitelyal hasarın önlenmesinde yüksek doz Ellajik asit ile Mesna kombinasyonunu başarılı bulan araştırmacı (Kankaya, 2017) dejenerasyon için de benzeri ifadeleri kullanmıştır. Nekroz ve ülserasyonu önlemede Ankaferd ve epinefrin'in etkili bulan araştırmacılar epitel rejenerasyonu hususunda Ankaferd'e atıfta bulunmuşlardır (Kilic ve ark., 2016). *Curcuma longa* içeriğinin CP kaynaklı HS'de ürotelyal koruyucu olduğu ifade edilmiştir (Arafa, 2009). Bu

Çalışmada hem dejenaratif hem de deskuamatif değişikliklere bakıldığında glycyrrhizinin başarılı etkiler sergilediği bu başarının Mesna kombine gruplarda oldukça yüksek seyrettiği görülmüştür.



5. SONUÇ

Bu çalışmanın sonuçları ışığında glycyrrhizinin 100 mg/kg ve 200 mg/kg dozlarının tek başına uygulandığı GLY100 ve GLY200 gruplarındaki hayvanların mesanelerinde gözlenen makroskobik ve histopatolojik bulguların tek başına CP uygulanan gruptaki hayvanlara göre oldukça hafif olduğu, ancak lezyonların şiddetinin Mesna ve GLY+Mesna kombinasyonları uygulanan hayvanlara göre fazla olduğu makroskobik ve mikroskobik bir uyum içerisinde tespit edilmiştir.

Hem glycyrrhizinin 100 mg/kg ve 200 mg/kg dozlarında tek başına hem de Mesna ile kombine edildiği durumlarda başarının artan dozlara ilişkin yükseldiği dikkati çekmiştir.

Bilindiği üzere klinikte CP ilişkili HS'yi önlemek için Mesna İP yolla uygulanmaktadır. İntraperitoneal yol İV yoldan sonra bir çok ilaç ve etken madde için maksimum emilim hızı ve maksimum miktar demektir. Çalışmamızda uygulanan glycyrrhizin maddesinin İP veya İV uygulamaya uygun olmayan bir madde olduğundan zaruri olarak GG verilme yolu seçilmiştir. Gastrik gavaj uygulamalarında biyoyararlanırlık bir öncekilere kıyasla oldukça düşüktür. Bu bağlamda zorunlu olarak tercih edilen GG uygulaması haliyle elde edilen başarıyı bir miktar sınırlayacaktır. Glycyrrhizinin İP veya İV uygulanabilir formlarının geliştirilmesiyle birlikte daha umut verici sonuçlara ulaşılabileceği düşüncesindeyiz.

ÖZET

Ratlarda Siklofosfamid ile İndüklenen Hemorajik Sistitisde Glycyrrhizinin Koruyucu Etkilerinin Patolojik Olarak İncelenmesi

Birçok neoplastik ve neoplastik olmayan patolojide yaygın olarak kullanılmakta olan CP, aynı zamanda geniş bir yan etki listesine sahiptir. Zaman zaman ölümcül dahi olabilen CP uygulamalarında en bariz yan etki HS'dir. Mesna kullanımı HS'yi önleyebilmekte ancak diğer bazı olumsuzluklar için yetersiz kalmaktadır. Bu deneysel çalışmada CP ilişkili yan etkilere karşı glycyrrhizinin etkisi tek başına bir alternatif olarak veya Mesna ile birlikte destekleyici olarak incelenmiştir.

Çalışmada 49 adet, erkek Sprague Dawley rat kullanılmıştır. Her grupta 7 adet hayvan olacak şekilde dizayn edilen deneyde, Kontrol grubundaki hayvanlara GG yoluyla yalnız fizyolojik tuzlu su, CP grubundaki hayvanlara ise İP yolla 150 mg/kg dozunda CP verilmiştir. CP+Mesna grubuna ise İP yolla 150 mg/kg CP uygulaması yapılmış olup CP'den 20 dakika önce, CP'den 4 ve 8 saat sonra olmak üzere toplam 3 doz Mesna uygulanmıştır. CP+GLY100 ve CP+GLY200 grubundaki ratlara İP yolla 150 mg/kg CP ve CP'den 20 dakika önce ve takip eden 4 ve 8'inci saatlerde ilk gruba 100 mg/kg ve ikinci gruba 200 mg/kg olmak üzere üç doz glycyrrhizin uygulanmıştır. Bir önceki protokol son iki deneme grubuna uygulanmış olup sadece ilk glycyrrhizin uygulaması Mesna ile değiştirilmiştir.

Çalışmada glycyrrhizinin tek başına uygulanmış olduğu gruplarda CP grubuna kıyasla mesane makroskobisi ve histopatolojisinin daha iyi bir şekilde korunmuş olduğu kaydedilmiştir. Ancak, bu korumanın Mesna ve GLY+Mesna kombinasyonlarına kıyasla biraz daha zayıf kaldığı izlenmiştir. Buradan yola çıkılarak glycyrrhizinin CP ilişkili HS'de önleyici olabileceği aynı zamanda Mesna kombinasyonlarına destek verebileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Glycyrrhizin, Hemorajik sistitis, Mesna, Patoloji, Siklofosfamid

SUMMARY

Pathologic Examination of The Protective Effect of Glycyrrhizin on Cyclophosphamide-induced Hemorrhagic Cystitis in Rats

The CP, which is widely used in much neoplastic and non-neoplastic pathology, also has a broad list of adverse effects. The most obvious side effect of CP is HS and sometimes CP applications may be fatal. The use of Mesna may prevent HS, but it is insufficient for some other unwanted conditions. In this experimental study, the effect of glycyrrhizin against CP-related side effects was examined as a stand-alone alternative or as a supportive with Mesna.

In the study, 49 male Sprague Dawley rats were used. The experiment was designed to have 7 animals in each group. The animals in the Control group were given only physiological saline by GG and the animals in the CP group were given CP at 150 mg/kg by IP route. CP+Mesna group received 150 mg/kg CP by IP route and also three dose of Mesna. First Mesna application was made 20 minutes before CP and last two doses were applicate in 4 and 8 hours after CP application. The rats in the CP+GLY100 and CP+GLY200 group received three doses of glycyrrhizin 20 minute before and 4 and 8 hours after 150 mg/kg CP application at 100 mg/kg and 200 mg/kg dose, respectively. The previous protocol was applied to the last two experimental groups and only the first glycyrrhizin application was replaced with Mesna.

In the study, it was recorded that bladder macroscopy and histopathology were better preserved in glycyrrhizin applicate groups compared to CP group. However, it was observed that this protection was slightly weaker than the Mesna and GLY+Mesna combinations. From this point of view, it was observed that glycyrrhizin could be preventive in CP-related HS, but it could also support to Mesna combinations.

Key Words: Cyclophosphamide, Glycyrrhizin, Hemorrhagic cystitis, Mesna, Pathology

KAYNAKLAR

- ACARTÜRK, R. (2001). Şifalı Bitkiler, Flora ve Sağlığımız Orman Genel Müdürlüğü Mensupları Yardımlaşma Vakfı, Ankara.
- ADAMYAN, T.I., GEVORKYAN, E.S., MINASYAN, S.M., OGANESYAN, K.R., KIRAKOSYAN, K.A. (2005). Effect of licorice root on peripheral blood indexes upon vibration exposure. *Bull. Exp. Biol. Med.* **140**: 197–200.
- AKAMATSU, H., KOMURA, J., ASADA, Y., NIWA, Y. (1991). Mechanism of anti-inflammatory action of glycyrrhizin: effect on neutrophil functions including reactive oxygen species generation. *Planta Med.* **57**: 119–121.
- AKAN, H., BALOS, M. (2008). GAP Bölgesi'nden toplanan meyan kökü (*Glycyrrhiza glabra* L.) taksonunun ihracat durumu, etnobotanik özellikleri ve tıbbi önemi. *Fırat Üniversitesi Fen ve Mühendis. Bilim. Derg.* **20**: 233–241.
- AMBAWADE, S.D., KASTURE, V.S., KASTURE, S.B. (2002). Anticonvulsant activity of roots and rhizomes of *Glycyrrhiza glabra*. *Indian J. Pharmacol.* **34**: 251–255.
- ANAN, H.H., ZIDAN, R.A., ABD EL-BASET, S.A., ALI, M.M. (2018). Ameliorative effect of zinc oxide nanoparticles on cyclophosphamide induced testicular injury in adult rat. *Tissue Cell* **54**: 80–93.
- ANDRIOLE, G.L., BRICKMAN, C., LACK, E.E., SESTERHENN, I.A., JAVADPOUR, N., LINEHAN, W.M., FRANK, M.M. (1986). Danazol-induced cystitis: an undescribed source of hematuria in patients with hereditary angioneurotic edema. *J. Urol.* **135**: 44–46.
- ARAFI, H.M.M. (2009). Uroprotective effects of curcumin in cyclophosphamide-induced haemorrhagic cystitis paradigm. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **104**: 393–399.
- ARMANINI, D., MATTARELLO, M.J., FIORE, C., BONANNI, G., SCARONI, C., SARTORATO, P., PALERMO, M. (2004). Licorice reduces serum testosterone in healthy women. *Steroids* **69**: 763–766.
- ARMANINI, D., NACAMULLI, D., FRANCINI-PESENTI, F., BATTAGIN, G., RAGAZZI, E., FIORE, C. (2005). Glycyrrhetic acid, the active principle of

licorice, can reduce the thickness of subcutaneous thigh fat through topical application. *Steroids* **70**: 538–542.

ASIMGİL, A. (1997). Şifalı Bitkiler Timaş Yatınları, İstanbul.

ASL, M.N. HOSSEINZADEH, H. (2008). Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds. *Phytother. Res. PTR* **22**: 709–724.

ASSAFIM, M., FERREIRA, M.S., FRATTANI, F.S., GUIMARÃES, J.A., MONTEIRO, R.Q., ZINGALI, R.B. (2006). Counteracting effect of glycyrrhizin on the hemostatic abnormalities induced by Bothrops jararaca snake venom. *Br. J. Pharmacol.* **148**: 807–813.

ASSREUY, A.M., MARTINS, G.J., MOREIRA, M.E., BRITO, G.A., CAVADA, B.S., RIBEIRO, R.A., FLORES, C.A. (1999). Prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis by glucose-mannose binding plant lectins. *J. Urol.* **161**: 1988–1993.

BAGCHI, M., BALMOORI, J., BAGCHI, D., RAY, S.D., KUSZYNSKI, C., STOHS, S.J. (1999). Smokeless tobacco, oxidative stress, apoptosis, and antioxidants in human oral keratinocytes. *Free Radic. Biol. Med.* **26**: 992–1000.

BALLEN, K.K., BECKER, P., LEVEBvre, K., EMMONS, R., LEE, K., LEVY, W., STEWART, F.M., QUESENBERRY, P., LOWRY, P. (1999). Safety and cost of hyperhydration for the prevention of hemorrhagic cystitis in bone marrow transplant recipients. *Oncology* **57**: 287–292.

BARAN, A., FENERCİOĞLU, H. (1991). Meyankökünden Elde Edilen Ekstraktın Özelliklerinin Belirlenmesi ve Dayandırılması Üzerine bir Araştırma. *Gıda Derg.* **16**..

BAYTOP, T. (1999a). Türkçe Bitki Adları Sözlüğü Türk Dil Kurumu Yayınları, Ankara.

BAYTOP, T. (1999b). Türkiye’de Bitkilerle Tedavi, Geçmişte ve Bugün 2nd ed. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.

BECKMAN, J.S., KOPPENOL, W.H. (1996). Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am. J. Physiol.* **271**: C1424-1437.

- BELINKY, P.A., AVIRAM, M., FUHRMAN, B., ROSENBLAT, M., VAYA, J. (1998). The antioxidative effects of the isoflavan glabridin on endogenous constituents of LDL during its oxidation. *Atherosclerosis*. **137**: 49–61.
- BIRDER, L., ANDERSSON, K.-E. (2013). Urothelial Signaling. *Physiol. Rev.* **93**: 653–680.
- BOEIRA, V.T., LEITE, C.E., SANTOS, A.A., EDELWEISS, M.I., CALIXTO, J.B., CAMPOS, M.M., MORRONE, F.B. (2011). Effects of the hydroalcoholic extract of *Phyllanthus niruri* and its isolated compounds on cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in mouse. *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **384**: 265–275.
- BRATSAS, K.S., STEPHANIDES, A.A., SPYROPOULOS, E., ZACHARIADES, B.P., ANDROULAKAKIS, P.A. (2004). Hyperbaric oxygen therapy for cyclophosphamide induced refractory hemorrhagic cystitis in a child. *J. Urol.* **172**: 679.
- BRIGANTI, S., CAMERA, E., PICARDO, M. (2003). Chemical and instrumental approaches to treat hyperpigmentation. *Pigment Cell Res.* **16**: 101–110.
- BROCK, N., POHL, J. (1983). The development of mesna for regional detoxification. *Cancer Treat. Rev.* **10 Suppl A**: 33–43.
- BROCK, N., POHL, J., STEKAR, J. (1981). Studies on the urotoxicity of oxazaphosphorine cytostatics and its prevention--I. Experimental studies on the urotoxicity of alkylating compounds. *Eur. J. Cancer* **17**: 595–607.
- BRODE, S., RAINE, T., ZACCONE, P., COOKE, A. (2006). Cyclophosphamide-induced type-1 diabetes in the NOD mouse is associated with a reduction of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **177**: 6603–6612.
- BROWN, R., SAM, C.H.Y., GREEN, T., WOOD, S. (2015). Effect of GutsyGum(tm), A Novel Gum, on Subjective Ratings of Gastro Esophageal Reflux Following A Refluxogenic Meal. *J. Diet. Suppl.* **12**: 138–145.
- CHAN, H., CHAN, C., HO, J.W. (2003). Inhibition of glycyrrhizic acid on aflatoxin B1-induced cytotoxicity in hepatoma cells. *Toxicology* **188**: 211–217.

- CHATTERJEE, N., DOMOTO-REILLY, K., FECCI, P.E., SCHWAMM, L.H., SINGHAL, A.B. (2010). Licorice-Associated Reversible Cerebral Vasoconstriction With Pres(Cme). *Neurology* **75**: 1939–1941.
- CHRISTENSEN, S.B., MING, C., ANDERSEN, L., HJØRNE, U., OLSEN, C.E., CORNETT, C., THEANDER, T.G., KHARAZMI, A. (1994). An antileishmanial chalcone from Chinese licorice roots. *Planta Med.* **60**: 121–123.
- ÇINAR, İ. (2012). Sıcaklık ve Sürenin Meyan Kökü (*Glycyrrhiza glabra* L.) Ekstraksiyonuna Etkisi ve Ekstraksiyon Kinetiğinin Modellenmesi. *Electron. J. Food Technol.* **7**: 21–30.
- CLASSIFICATION USDA PLANTS. Erişim: [<https://plants.usda.gov/java/ClassificationServlet?source=display&classid=GLGL>]. Erişim Tarihi: 07.11.2018.
- CORMAN, J.M., MCCLURE, D., PRITCHETT, R., KOZLOWSKI, P., HAMPSON, N.B. (2003). Treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen. *J. Urol.* **169**: 2200–2202.
- COX, P.J. (1979). Cyclophosphamide cystitis--identification of acrolein as the causative agent. *Biochem. Pharmacol.* **28**: 2045–2049.
- CRAWFORD, M.L., WALLER, P.C., WOOD, S.M. (1997). Severe cystitis associated with tiaprofenic acid. *Br. J. Urol.* **79**: 578–584.
- CREAN, A.M., ABDEL-RAHMAN, S.-E.-D.T., GREENWOOD, J.P. (2009). A sweet tooth as the root cause of cardiac arrest. *Can. J. Cardiol.* **25**: e357–e358.
- CUI, Y.-M., AO, M.-Z., LI, W., YU, L.-J. (2008). Effect of glabridin from *Glycyrrhiza glabra* on learning and memory in mice. *Planta Med.* **74**: 377–380.
- DEL PIZZO, J.J., CHEW, B.H., JACOBS, S.C., SKLAR, G.N. (1998). Treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen: long-term followup. *J. Urol.* **160**: 731–733.
- deVRIES, C.R., FREIHA, F.S. (1990). Hemorrhagic cystitis: a review. *J. Urol.* **143**: 1–9.

- DHINGRA, D., SHARMA, A. (2006). Antidepressant-like activity of Glycyrrhiza glabra L. in mouse models of immobility tests. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **30**: 449–454.
- DIPAOLA, R.S., ZHANG, H., LAMBERT, G.H., MEEKER, R., LICITRA, E., RAFI, M.M., ZHU, B.T., SPAULDING, H., GOODIN, S., TOLEDANO, M.B., HAIT, W.N., GALLO, M.A. (1998). Clinical and biologic activity of an estrogenic herbal combination (PC-SPES) in prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **339**: 785–791.
- DÖNMEZ, M.I. (2013). Yapay Olarak Sistit Modeli Oluşturulan Yeni Zelanda Beyaz Tavşan Mesanelerinin PRP (Plateletten Zengin Plazma) İnstillasyonuna Cevabı.
- DORRIS, K., FOULADI, M., DAVIES, S.M., PERENTESIS, J.P., LAWRENCE, J.M., CHOW, L.M., ASSA'AD, A., UYGUNGIL, B., JODELE, S. (2011). Severe allergic reactions to thiol-based cytoprotective agents mesna and amifostine in a child with a supratentorial primitive neuroectodermal tumor. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **33**: e250-252.
- DROLLER, M.J., SARAL, R., SANTOS, G. (1982). Prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *Urology* **20**: 256–258.
- ELIAS, A.D., EDER, J.P., SHEA, T., BEGG, C.B., FREI, E., ANTMAN, K.H. (1990). High-dose ifosfamide with mesna uroprotection: a phase I study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **8**: 170–178.
- EL-KASHEF, D.H. (2018). Role of venlafaxine in prevention of cyclophosphamide-induced lung toxicity and airway hyperactivity in rats. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **58**: 70–76.
- ERDEMİR, A.D. (2001). Şifalı Bitkiler Doğal İlaçlarla Geleneksel Tedaviler Alfa Yayıncılık, İstanbul.
- ETLİK, O., TOMUR, A., DEVECİ, S., PİŞKİN, İ., PEKCAN, M. (1997). Comparison of the uroprotective efficacy of mesna and HBO treatments in cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *J. Urol.* **158**: 2296–2299.
- EVANS, W.C. (1996). Trease and Evans' pharmacognosy WB Saunders, London; Philadelphia.

- FAZILI, T., BHAT, T.R., MASOOD, S., PALMER, J.H., MUFTI, G.R. (2006). Fate of the leftover bladder after suprapubic urinary diversion for benign disease. *J. Urol.* **176**: 620–621.
- FISHMAN, J.A. (2002). BK virus nephropathy--polyomavirus adding insult to injury. *N. Engl. J. Med.* **347**: 527–530.
- FRANCISCETTI, I.M., MONTEIRO, R.Q., GUIMARÃES, J.A., FRANCISCETTI, B. (1997). Identification of glycyrrhizin as a thrombin inhibitor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **235**: 259–263.
- FUHRMAN, B., BUCH, S., VAYA, J., BELINKY, P.A., COLEMAN, R., HAYEK, T., AVIRAM, M. (1997). Licorice extract and its major polyphenol glabridin protect low-density lipoprotein against lipid peroxidation: in vitro and ex vivo studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Am. J. Clin. Nutr.* **66**: 267–275.
- FUKAI, T., MARUMO, A., KAITOU, K., KANDA, T., TERADA, S., NOMURA, T. (2002). Anti-Helicobacter pylori flavonoids from licorice extract. *Life Sci.* **71**: 1449–1463.
- FURUHASHI, I., IWATA, S., SHIBATA, S., SATO, T., INOUE, H. (2005). Inhibition by licochalcone A, a novel flavonoid isolated from liquorice root, of IL-1 β -induced PGE₂ production in human skin fibroblasts. *J. Pharm. Pharmacol.* **57**: 1661–1666.
- GEMALMAZ, H. (2007). Hemorajik Sistit. *Türkiye Klin. Cerrahi Tıp Bilim. Derg.* **3**: 41–47.
- GOKER, H., HAZNEDAROGLU, I.C., ERCETİN, S., KİRAZLI, S., AKMAN, U., OZTURK, Y., FIRAT, H.C. (2008). Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper. *J. Int. Med. Res.* **36**: 163–170.
- GOMES, T.N., SANTOS, C.C., SOUZA-FILHO, M.V., CUNHA, F.Q., RIBEIRO, R.A. (1995). Participation of TNF- α and IL-1 in the pathogenesis of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *Braz. J. Med. Biol. Res. Rev. Bras. Pesqui. Medicas E Biol.* **28**: 1103–1108.
- GORCZYNSKA, E., TURKIEWICZ, D., RYBKA, K., TOPORSKI, J., KALWAK, K., DYLA, A., SZCZYRA, Z., CHYBICKA, A. (2005). Incidence, clinical outcome,

and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* **11**: 797–804.

GRAY, K.J., ENGELMANN, U.H., JOHNSON, E.H., FISHMAN, I.J. (1986). Evaluation of misoprostol cytoprotection of the bladder with cyclophosphamide (Cytosan) therapy. *J. Urol.* **136**: 497–500.

GRESSIER, B., LEBEGUE, N., BRUNET, C., LUYCKX, M., DINE, T., CAZIN, M., CAZIN, J.C. (1995). Scavenging of reactive oxygen species by letosteine, a molecule with two blocked-SH groups. Comparison with free-SH drugs. *Pharm. World Sci. PWS* **17**: 76–80.

GÜNEŞ, D., UYSAL, K.M. (2007). Yüksek Doz Kemoterapi ve Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu Uygulanan Çocuklarda Hemorajik Sistit. *Uluslar. Hematol. Onkol. Derg.* **17**: 118–128.

HALLIWELL, B. (1991). Drug antioxidant effects. A basis for drug selection? *Drugs* **42**: 569–605.

HAMSA, T.P., KUTTAN, G. (2011). Protective role of *Ipomoea obscura* (L.) on cyclophosphamide-induced uro- and nephrotoxicities by modulating antioxidant status and pro-inflammatory cytokine levels. *Inflammopharmacology* **19**: 155–167.

HAMZEH, M., HOSSEINIMEHR, S.J., KHALATBARY, A.R., MOHAMMADI, H.R., DASHTI, A., AMIRI, F.T. (2018). Atorvastatin mitigates cyclophosphamide-induced hepatotoxicity via suppression of oxidative stress and apoptosis in rat model. *Res. Pharm. Sci.* **13**: 440–449.

HARAGUCHI, H., YOSHIDA, N., ISHIKAWA, H., TAMURA, Y., MIZUTANI, K., KINOSHITA, T. (2000). Protection of mitochondrial functions against oxidative stresses by isoflavans from *Glycyrrhiza glabra*. *J. Pharm. Pharmacol.* **52**: 219–223.

HEALTHCARE, T. (2007). PDR for Herbal Medicines, 4th Edition Fourth edition. Thomson Reuters, Montvale, N.J.

HEATH, J.A., MISHRA, S., MITCHELL, S., WATERS, K.D., TIEDEMANN, K. (2006). Estrogen as treatment of hemorrhagic cystitis in children and adolescents undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **37**: 523–526.

- HOSSEINZADEH, H., NASSIRI-ASL, M. (2015). Pharmacological Effects of Glycyrrhiza spp. and Its Bioactive Constituents: Update and Review. *Phytother. Res. PTR* **29**: 1868–1886.
- IEONG, C., SUN, H., WANG, Q., MA, J. (2018). Glycyrrhizin suppresses the expressions of HMGB1 and ameliorates inflammatory effect after acute subarachnoid hemorrhage in rat model. *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.* **47**: 278–284.
- ITO, M., SATO, A., HIRABAYASHI, K., TANABE, F., SHIGETA, S., BABA, M., DECLERCQ, E., NAKASHIMA, H., YAMAMOTO, N. (1988). Mechanism of inhibitory effect of glycyrrhizin on replication of human immunodeficiency virus (HIV). *Antiviral Res.* **10**: 289–298.
- JOHNS, C. (2009). Glycyrrhizic acid toxicity caused by consumption of licorice candy cigars. *CJEM* **11**: 94–96.
- KANG, J.S., YOON, Y.D., CHO, I.J., HAN, M.H., LEE, C.W., PARK, S.-K., KIM, H.M. (2005). Glabridin, an isoflavan from licorice root, inhibits inducible nitric-oxide synthase expression and improves survival of mice in experimental model of septic shock. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **312**: 1187–1194.
- KANKAYA, A. (2017). Ratlarda siklofosfamid ile indüklenen hemorajik sistitiste ellajik asitin koruyucu etkilerinin patolojik olarak incelenmesi.
- KATZ, A., EPELMAN, S., ANELLI, A., GORENDER, E.F., CRUZ, S.M., OLIVEIRA, R.M., MARQUES, L.A. (1995). A prospective randomized evaluation of three schedules of mesna administration in patients receiving an ifosfamide-containing chemotherapy regimen: sustained efficiency and simplified administration. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **121**: 128–131.
- KAYAALP, O. (2017). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 1. Baskı Pelikan Yayınları.
- KELES, H., BOZKURT, M.F., ULUCAN, A., DEMİREL, H.H., YÜKSEL, H., KARADAŞ, E., ÖZKUL, İ.A. (2018). The role of inducible nitric oxide synthase in urinary bladders of cattle with enzootic hematuria and its struggle with uroplakin III. *Ank. Üniversitesi Vet. Fakültesi Derg.* **65**: 341–348.

- KELES, I., BOZKURT, M.F., CEMEK, M., KARALAR, M., HAZINI, A., ALPDAGTAS, S., KELES, H., YILDIZ, T., CEYLAN, C., BUYUKOKUROGLU, M.E. (2014). Prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis by resveratrol: a comparative experimental study with mesna. *Int. Urol. Nephrol.* **46**: 2301–2310.
- KHAW, S.L., DOWNIE, P.A., WATERS, K.D., ASHLEY, D.M., HEATH, J.A. (2007). Adverse hypersensitivity reactions to mesna as adjunctive therapy for cyclophosphamide. *Pediatr. Blood Cancer* **49**: 341–343.
- KILIC, O., AKAND, M., KARABAGLI, P., PISKIN, M.M. (2016). Hemostatic Efficacy and Histopathological Effects of Ankaferd Blood Stopper in an Experimental Rat Model of Cyclophosphamide-induced Hemorrhagic Cystitis. *Urology* **94**: 313.e7-313.e13.
- KIM, S.-H., PEI, Q.-M., JIANG, P., YANG, M., QIAN, X.-J., LIU, J.-B. (2017). Role of licochalcone A in VEGF-induced proliferation of human airway smooth muscle cells: implications for asthma. *Growth Factors Chur Switz.* **35**: 39–47.
- KIM, S.-W., JIN, Y., SHIN, J.-H., KIM, I.-D., LEE, H.-K., PARK, S., HAN, P.L., LEE, J.K. (2012). Glycyrrhizic acid affords robust neuroprotection in the postischemic brain via anti-inflammatory effect by inhibiting HMGB1 phosphorylation and secretion. *Neurobiol. Dis.* **46**: 147–156.
- KOLDYSHEVA, E.V., KLINNIKOVA, M.G., NIKITYUK, D.B., IVLEVA, E.K., LISTVYAGOVA, N.A., LUSHNIKOVA, E.L. (2018). Role of Matrix Metalloproteinase-2 in the Development of Cyclophosphamide-Induced Cardiomyopathy. *Bull. Exp. Biol. Med.* **164**: 483–487.
- KUANG, Y., LI, B., FAN, J., QIAO, X., YE, M. (2018). Antitussive and expectorant activities of licorice and its major compounds. *Bioorg. Med. Chem.* **26**: 278–284.
- KURIYAMA, A., MAEDA, H. (2018). Topical application of licorice for prevention of postoperative sore throat in adults: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Anesth.* **54**: 25–32.
- KUROYANAGI, T., SAITO, M. (1966). [Effect of prednisolone and glycyrrhizin on passive transfer in experimental allergic encephalomyelitis]. *Arerugi Allergy* **15**: 67–74.

- KWAK, E.J., VILCHEZ, R.A., RANDHAWA, P., SHAPIRO, R., BUTEL, J.S., KUSNE, S. (2002). Pathogenesis and management of polyomavirus infection in transplant recipients. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **35**: 1081–1087.
- LAKHANI, A., RAPTIS, A., FRAME, D., SIMPSON, D., BERKAHN, L., MELLON-REPPEN, S., KLINGEMANN, H. (1999). Intravesicular instillation of E-aminocaproic acid for patients with adenovirus-induced hemorrhagic cystitis. *Bone Marrow Transplant.* **24**: 1259–1260.
- LEE, H.J., PYO, J.W., CHOI, E.H., HA, I.S., CHEONG, H.I., CHOI, Y., KASEL, J.A., PIEDRA, P.A. (1996). Isolation of adenovirus type 7 from the urine of children with acute hemorrhagic cystitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **15**: 633–634.
- LEE, S.-J., UMANO, K., SHIBAMOTO, T., LEE, K.-G. (2005). Identification of volatile components in basil (*Ocimum basilicum* L.) and thyme leaves (*Thymus vulgaris* L.) and their antioxidant properties. *Food Chem.* **91**: 131–137.
- LEVINE, L.A., RICHIE, J.P. (1989). Urological complications of cyclophosphamide. *J. Urol.* **141**: 1063–1069.
- LIMA, M.V.A., FERREIRA, F.V., MACEDO, F.Y.B., DE CASTRO BRITO, G.A., RIBEIRO, R.A. (2007). Histological changes in bladders of patients submitted to ifosfamide chemotherapy even with mesna prophylaxis. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **59**: 643–650.
- LIN, C.Y., KEEFE, M. (2012). Mesna-induced photodistributed dermatosis. *Clin. Exp. Dermatol.* **37**: 358–360.
- LIN, G., NNANE, I.P., CHENG, T.Y. (1999). The effects of pretreatment with glycyrrhizin and glycyrrhetic acid on the retrorsine-induced hepatotoxicity in rats. *Toxicol. Off. J. Int. Soc. Toxinology* **37**: 1259–1270.
- LIU, W., KATO, M., AKHAND, A.A., HAYAKAWA, A., TAKEMURA, M., YOSHIDA, S., SUZUKI, H., NAKASHIMA, I. (1998). The herbal medicine sho-saiko-to inhibits the growth of malignant melanoma cells by upregulating Fas-mediated apoptosis and arresting cell cycle through downregulation of cyclin dependent kinases. *Int. J. Oncol.* **12**: 1321–1326.

- LUNA, L.G. (1968). Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology 3rd edition. Blakiston Division, McGraw-Hill.
- MA, J., FU, N.Y., PANG, D.B., WU, W.Y., XU, A.L. (2001). Apoptosis induced by isoliquiritigenin in human gastric cancer MGC-803 cells. *Planta Med.* **67**: 754–757.
- MALEK, R.S., WAHNER-ROEDLER, D.L., GERTZ, M.A., KYLE, R.A. (2002). Primary localized amyloidosis of the bladder: experience with dimethyl sulfoxide therapy. *J. Urol.* **168**: 1018–1020.
- MANIKANDAN, R., KUMAR, S., DORAIRAJAN, L.N. (2010). Hemorrhagic cystitis: A challenge to the urologist. *Indian J. Urol. IJU J. Urol. Soc. India* **26**: 159–166.
- VAN MARLE, J., AARSEN, P.N., LIND, A., VAN WEEREN-KRAMER, J. (1981). Deglycyrrhizinised liquorice (DGL) and the renewal of rat stomach epithelium. *Eur. J. Pharmacol.* **72**: 219–225.
- MARX, C.M., ALPERT, S.E. (1984). Ticarcillin-induced cystitis. Cross-reactivity with related penicillins. *Am. J. Dis. Child.* 1960 **138**: 670–672.
- MATSUDA, H., ANDO, S., KATO, T., MORIKAWA, T., YOSHIKAWA, M. (2006). Inhibitors from the rhizomes of *Alpinia officinarum* on production of nitric oxide in lipopolysaccharide-activated macrophages and the structural requirements of diarylheptanoids for the activity. *Bioorg. Med. Chem.* **14**: 138–142.
- MEMARIANI, Z., HAJIMAHMOODI, M., MINAEE, B., KHODAGHOLI, F., YANS, A., RAHIMI, R., AMIN, G., MOGHADDAM, G., TOLIJAT, T., SHARIFZADEH, M. (2017). Protective Effect of a Polyherbal Traditional Formula Consisting of *Rosa damascena* Mill., *Glycyrrhiza glabra* L. And *Nardostachys jatamansi* DC., Against Ethanol-induced Gastric Ulcer. *Iran. J. Pharm. Res. IJPR* **16**: 694–707.
- MITSCHER, L.A., PARK, Y.H., CLARK, D., BEAL, J.L. (1980). Antimicrobial agents from higher plants. Antimicrobial isoflavanoids and related substances from *Glycyrrhiza glabra* L. var. *typica*. *J. Nat. Prod.* **43**: 259–269.
- MÜLLER-LIMMROTH, W., FRÖHLICH, H.H. (1980). [Effect of various phytotherapeutic expectorants on mucociliary transport]. *Fortschr. Med.* **98**: 95–101.

- NIELSEN, F.T., HORNSTRUP, M.K. (1997). [Antibiotic-induced hemorrhagic cystitis]. *Ugeskr. Laeger* **159**: 7150–7151.
- NUGROHO, A.E., WIJAYANTI, A., MUTMAINAH, M., SUSILOWATI, R., RAHMAWATI, N. (2016). Gastroprotective Effect of Combination of Hot Water Extracts of Licorice (*Glycyrrhiza glabra*), Pulasari Stem Bark (*Alyxia reinwardtii*), and Sembung Leaf (*Blumea balsamifera*) Against Aspirin-Induced Gastric Ulcer Model Rats. *J. Evid.-Based Complement. Altern. Med.* **21**: NP77-84.
- NUMAZAKI, K., UMETSU, M., CHIBA, S. (1994). Effect of glycyrrhizin in children with liver dysfunction associated with cytomegalovirus infection. *Tohoku J. Exp. Med.* **172**: 147–153.
- OBOLENTSEVA, G.V., LITVINENKO, V.I., AMMOISOV, A.S., POPOVA, T.P., SAMPIEV, A.M. (1999). Pharmacological and therapeutic properties of licorice preparations (a review). *Pharm. Chem. J.* **33**: 427–434.
- OĞUZ, G. (1987). Meyan Kökü ve Önemi. *Fırat Üniv Basın Bül.* **2**: 3.
- OHNISHI, M., KATSUKI, H., FUKUTOMI, C., TAKAHASHI, M., MOTOMURA, M., FUKUNAGA, M., MATSUOKA, Y., ISOHAMA, Y., IZUMI, Y., KUME, T., INOUE, A., AKAIKE, A. (2011). HMGB1 inhibitor glycyrrhizin attenuates intracerebral hemorrhage-induced injury in rats. *Neuropharmacology* **61**: 975–980.
- OTER, S., KORKMAZ, A., OZTAS, E., YILDIRIM, I., TOPAL, T., BILGIC, H. (2004). Inducible nitric oxide synthase inhibition in cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis in rats. *Urol. Res.* **32**: 185–189.
- PALANDRI, F., BONIFAZI, F., ROSSI, C., FALCIONI, S., ARPINATI, M., GIANNINI, M.B., ANSALONI, F., BANDINI, G., BACCARANI, M. (2005). Successful treatment of severe hemorrhagic cystitis with selective vesical artery embolization. *Bone Marrow Transplant.* **35**: 529–530.
- PARK, S.Y., KIM, E.J., CHOI, H.J., SEON, M.R., LIM, S.S., KANG, Y.H., CHOI, M.S., LEE, K.W., YOON PARK, J.H. (2014). Anti-carcinogenic effects of non-polar components containing licochalcone A in roasted licorice root. *Nutr. Res. Pract.* **8**: 257–266.

- PHILIPS, F.S., STERNBERG, S.S., CRONIN, A.P., VIDAL, P.M. (1961). Cyclophosphamide and urinary bladder toxicity. *Cancer Res.* **21**: 1577–1589.
- POMPEI, R., PANI, A., FLORE, O., MARCIALIS, M.A., LODDO, B. (1980). Antiviral activity of glycyrrhizic acid. *Experientia* **36**: 304.
- PRATICÒ, D. (2005). Antioxidants and endothelium protection. *Atherosclerosis* **181**: 215–224.
- QUINLAN, D.M., NASLUND, M.J., BRENDLER, C.B. (1992). Application of argon beam coagulation in urological surgery. *J. Urol.* **147**: 410–412.
- RAM, A., MABALIRAJAN, U., DAS, M., BHATTACHARYA, I., DINDA, A.K., GANGAL, S.V., GHOSH, B. (2006). Glycyrrhizin alleviates experimental allergic asthma in mice. *Int. Immunopharmacol.* **6**: 1468–1477.
- RAO, B.N., ANDERSON, M.B., MUSSER, J.H., GILBERT, J.H., SCHAEFER, M.E., FOXALL, C., BRANDLEY, B.K. (1994). Sialyl Lewis X mimics derived from a pharmacophore search are selectin inhibitors with anti-inflammatory activity. *J. Biol. Chem.* **269**: 19663–19666.
- REINHOLD-KELLER, E., MOHR, J., CHRISTOPHERS, E., NORDMANN, K., GROSS, W.L. (1992). Mesna side effects which imitate vasculitis. *Clin. Investig.* **70**: 698–704.
- REPLOEG, M.D., STORCH, G.A., CLIFFORD, D.B. (2001). Bk virus: a clinical review. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **33**: 191–202.
- RIBEIRO, R.A., FREITAS, H.C., CAMPOS, M.C., SANTOS, C.C., FIGUEIREDO, F.C., BRITO, G. A. C., CUNHA, F.Q. (2002). Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta mediate the production of nitric oxide involved in the pathogenesis of ifosfamide induced hemorrhagic cystitis in mice. *J. Urol.* **167**: 2229–2234.
- van ROSSUM, T.G., de JONG, F.H., HOP, W.C., BOOMSMA, F., SCHALM, S.W. (2001). “Pseudo-aldosteronism” induced by intravenous glycyrrhizin treatment of chronic hepatitis C patients. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **16**: 789–795.
- van ROSSUM, T.G., VULTO, A.G., HOP, W.C., BROUWER, J.T., NIESTERS, H.G., SCHALM, S.W. (1999). Intravenous glycyrrhizin for the treatment of chronic

hepatitis C: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase I/II trial. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **14**: 1093–1099.

SANTOS, A.A., LEAL, P.C., EDELWEISS, M.I.A., LOPES, T.G., CALIXTO, J.B., MORRONE, F.B., CAMPOS, M.M. (2010). Effects of the compounds MV8608 and MV8612 obtained from *Mandevilla velutina* in the model of hemorrhagic cystitis induced by cyclophosphamide in rats. *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **382**: 399–407.

SCHEULEN, M.E., NIEDERLE, N., BREMER, K., SCHÜTTE, J., SEEGER, S. (1983). Efficacy of ifosfamide in refractory malignant diseases and uroprotection by mesna: results of a clinical phase II-study with 151 patients. *Cancer Treat. Rev.* **10 Suppl A**: 93–101.

SCHLEIMER, R.P. (1991). Potential regulation of inflammation in the lung by local metabolism of hydrocortisone. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **4**: 166–173.

SEZİK, E. (1990). Meyan kökü eski bir ilaca yeni etkiler. *Bilim Ve Tek.* **23**: 20–22.

SHAW, I.C., GRAHAM, M.I., JONES, M.S. (1986). The fate of [14C]-mesna in the rat. *Arzneimittelforschung.* **36**: 487–489.

SHEELA, M.L., RAMAKRISHNA, M.K., SALIMATH, B.P. (2006). Angiogenic and proliferative effects of the cytokine VEGF in Ehrlich ascites tumor cells is inhibited by *Glycyrrhiza glabra*. *Int. Immunopharmacol.* **6**: 494–498.

SHEPHERD, J.D., PRINGLE, L.E., BARNETT, M.J., KLINGEMANN, H.G., REECE, D.E., PHILLIPS, G.L. (1991). Mesna versus hyperhydration for the prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **9**: 2016–2020.

SHETH, V.G., NAVIK, U., MAREMANDA, K.P., JENA, G. (2018). Effect of diethyldithiocarbamate in cyclophosphamide-induced nephrotoxicity: Immunohistochemical study of superoxide dismutase 1 in rat. *Indian J. Pharmacol.* **50**: 4–11.

SHIM, S.B., KIM, N.J., KIM, D.H. (2000). Beta-glucuronidase inhibitory activity and hepatoprotective effect of 18 beta-glycyrrhetic acid from the rhizomes of *Glycyrrhiza uralensis*. *Planta Med.* **66**: 40–43.

- SHIOTA, G., HARADA, K., ISHIDA, M., TOMIE, Y., OKUBO, M., KATAYAMA, S., ITO, H., KAWASAKI, H. (1999). Inhibition of hepatocellular carcinoma by glycyrrhizin in diethylnitrosamine-treated mice. *Carcinogenesis* **20**: 59–63.
- SMITH, D.R., BALASHOV, K.E., HAFLER, D.A., KHOURY, S.J., WEINER, H.L. (1997). Immune deviation following pulse cyclophosphamide/methylprednisolone treatment of multiple sclerosis: increased interleukin-4 production and associated eosinophilia. *Ann. Neurol.* **42**: 313–318.
- SOHN, E.-J., KANG, D.-G., LEE, H.-S. (2003). Protective effects of glycyrrhizin on gentamicin-induced acute renal failure in rats. *Pharmacol. Toxicol.* **93**: 116–122.
- SOYSAL, T. (2004). Hemorajik Sistit. *Kan Ve Kem. İliği Transplantasyonu Kursu İstanb. Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi* 192–194.
- SRIVASTAVA, A., NAIR, S.C., SRIVASTAVA, V.M., BALAMURUGAN, A.N., JEYASEELAN, L., CHANDY, M., GUNASEKARAN, S. (1999). Evaluation of uroprotective efficacy of amifostine against cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis. *Bone Marrow Transplant.* **23**: 463–467.
- STILLWELL, T.J., BENSON, R.C. (1988). Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. A review of 100 patients. *Cancer* **61**: 451–457.
- SZABÓ, C. (1996). The pathophysiological role of peroxynitrite in shock, inflammation, and ischemia-reperfusion injury. *Shock Augusta Ga* **6**: 79–88.
- TAMIR, S., EIZENBERG, M., SOMJEN, D., IZRAEL, S., VAYA, J. (2001). Estrogen-like activity of glabrene and other constituents isolated from licorice root. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **78**: 291–298.
- TAMIR, S., EIZENBERG, M., SOMJEN, D., STERN, N., SHELACH, R., KAYE, A., VAYA, J. (2000). Estrogenic and antiproliferative properties of glabridin from licorice in human breast cancer cells. *Cancer Res.* **60**: 5704–5709.
- TIRINDELLI, M.C., FLAMMIA, G., SERGI, F., CERRETTI, R., CUDILLO, L., PICARDI, A., POSTORINO, M., ANNIBALI, O., GRECO, R., AVVISATI, G., ARCESE, W. (2009). Fibrin glue for refractory hemorrhagic cystitis after unrelated marrow, cord blood, and haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion (Paris)* **49**: 170–175.

- TRINGALI, C. (2000). Bioactive Compounds from Natural Sources: Isolation, Characterization and Biological Properties 1 edition. CRC Press, London ; New York.
- UROMITEXAN. (2018). İlaç Prospektüsü. Eczacıbaşı-Baxter Hastane Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
- UTO, T., MORINAGA, O., TANAKA, H., SHOYAMA, Y. (2012). Analysis of the synergistic effect of glycyrrhizin and other constituents in licorice extract on lipopolysaccharide-induced nitric oxide production using knock-out extract. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **417**: 473–478.
- UYGUN, S. (2015). Batılıların Gözdesi Meyan Kökü ve Üzerine Yaşanan Emperyalist Rekabet. *OTAM* 337–373.
- UYSAL, E. (2009). Ratlarda Siklofosfamis ile indüklenen hemorajik sistitte Kafeik Asit Fenetil Ester'in koruyucu etkilerinin araştırılması.
- VIEIRA, M.M., MACÊDO, F.Y.B., FILHO, J.N.B., COSTA, A.C.L.V., CUNHA, A.N., SILVEIRA, E.R., BRITO, G.A., RIBEIRO, R.A. (2004). Ternatin, a flavonoid, prevents cyclophosphamide and ifosfamide-induced hemorrhagic cystitis in rats. *Phytother. Res. PTR* **18**: 135–141.
- VIRÁG, L., SZABÓ, E., GERGELY, P., SZABÓ, C. (2003). Peroxynitrite-induced cytotoxicity: mechanism and opportunities for intervention. *Toxicol. Lett.* **140–141**: 113–124.
- WANG, C.-Y., KAO, T.-C., LO, W.-H., YEN, G.-C. (2011). Glycyrrhizic acid and 18 β -glycyrrhetic acid modulate lipopolysaccharide-induced inflammatory response by suppression of NF- κ B through PI3K p110 δ and p110 γ inhibitions. *J. Agric. Food Chem.* **59**: 7726–7733.
- WANG, Z.Y., NIXON, D.W. (2001). Licorice and cancer. *Nutr. Cancer* **39**: 1–11.
- WATSON, N.A., NOTLEY, R.G. (1973). Urological complications of cyclophosphamide. *Br. J. Urol.* **45**: 606–609.
- WEST, N.J. (1997). Prevention and treatment of hemorrhagic cystitis. *Pharmacotherapy* **17**: 696–706.

- XU, X., MALAVÉ, A. (2001). Protective Effect of Berberine on Cyclophosphamide-Induced Haemorrhagic Cystitis in Rats. *Pharmacol. Toxicol.* **88**: 232–237.
- VAYA, J., BELINKY, P.A., AVIRAM, M. (1997). Antioxidant constituents from licorice roots: isolation, structure elucidation and antioxidative capacity toward LDL oxidation. *Free Radic. Biol. Med.* **23**: 302–313.
- YAGODA, A., MUKHERJI, B., YOUNG, C., ETCUBANAS, E., LAMONTE, C., SMITH, J.R., TAN, C.T., KRAKOFF, I.H. (1972). Bleomycin, an antitumor antibiotic. Clinical experience in 274 patients. *Ann. Intern. Med.* **77**: 861–870.
- ZAKIROV, N.U., AĬZIMOV, M.I., KURMUKOV, A.G. (1999). [The cardioprotective action of 18-dehydroglycyrrhetic acid in experimental myocardial damage]. *Eksp. Klin. Farmakol.* **62**: 19–21.
- ZHAO, J., WANG, J., CHEN, Y., AGARWAL, R. (1999). Anti-tumor-promoting activity of a polyphenolic fraction isolated from grape seeds in the mouse skin two-stage initiation-promotion protocol and identification of procyanidin B5-3'-gallate as the most effective antioxidant constituent. *Carcinogenesis* **20**: 1737–1745.

ÖZGEÇMİŞ

Uşak'ın Banaz İlçesinde, 1992 yılında doğmuşum. İlk ve orta öğrenimimi Banaz'da Şehitler İlkokulu'nu 2006 yılında tamamladım. Banaz Şehit Tuncay Durmuş Çok Programlı Lisesi'nden 2010 yılında mezun oldum. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu Hemşirelik Bölümü'nden 2014 yılında mezun oldum. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Patoloji Anabilim Dalı'nda 2014 yılında Yüksek Lisans eğitimime başladım. Halen Banaz İlçe Sağlık Müdürlüğü'nde Hemşire olarak görev yapmaktayım. Evli ve bir çocuk babasıyım. İngilizce bilmekteyim.

EKLER

EK- 1. Bilimsel Etiğe Uygunluk Taahhütnamesi

Tezin Adı: Ratlarda Siklofosfamid ile İndüklenen Hemorajik Sistitisde Glycyrrhizinin Koruyucu Etkilerinin Patolojik Olarak İncelenmesi

Öğrenci No: 143319001

Adı Soyadı: Okan ERDOĞAN

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında; tez içinde bütün bilgi ve belgeleri, akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi; görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu; başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu; atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi; kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı beyan ederim.

.../.../...

İmza