



**RATLARDA CİSPLATİN NÖROTOKSİKASYONUNA KARŞI
NARİNGİN'İN KORUYUCU ETKİLERİNİN
PATOMORFOLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Arzu KARATAŞ

**VETERİNER PATOLOJİ ANABİLİMDALI
YÜKSEK LİSANS TEZ**

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi M. FATİH BOZKURT
Tez-No: 2019-043**

2019-AFYONKARAHİSAR

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RATLARDA CİSPLATİN NÖROTOKSİKASYONUNA
KARŞI NARİNGİN'İN KORUYUCU ETKİLERİNİN
PATOMORFOLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI

Arzu KARATAŞ

VETERİNER PATOLOJİ ANABİLİMDALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi M. FATİH BOZKURT

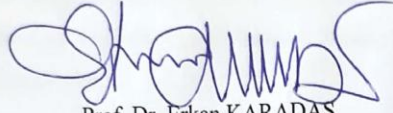
Bu Tez, Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi tarafından 15. SAĞ. BİL.05 proje numarası ile
desteklenmiştir.

Tez-No: 2019-043
2019-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 20/06/2019



Prof. Dr. Erkan KARADAŞ

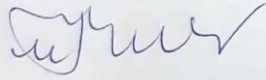
Afyon Kocatepe Üniversitesi

Jüri Başkanı

Dr.Öğr. Üyesi M. Fatih BOZKURT

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Üye



Prof. Dr. Zafer ÖZYILDIZ

Mehmet Akif Esoy Üniversitesi

Üye



Veteriner Patoloji Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi Arzu KARATAŞ'ın "Ratlarda Cisplatin Nörotoksikasyonuna Karşı Naringin'in Koruyucu Etkilerinin Patomorfolojik Olarak Araştırılması" başlıklı tez..... günü saat da Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Esma KOZAN

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Çeşitli hastalıklarda ve deney hayvanlarıyla oluşturulan hastalık ve toksikasyon modellerinde naringin fenolik bileşiklerinin antioksidan sistemi destekleyerek oksidatif stresi azalttığı ve böylelikle tedavilere katkı sağlayabildiği anlaşılmaktadır. Kanser tedavisinde kullanılan cisplatinin santral sinir sistemi, perifer sinir sistemi, kranial sinirler veya hepsinin kombinasyonunda cisplatin kullanımı sonucunda hasar oluşabilmektedir. Tedaviyi sınırlandıran bu etkilerinin ortaya çıkmasında oksidatif stres, inflamasyon ve apoptozisin etkili olduğu düşünülürse, cisplatinle tedavideki olumsuz yan etkileri naringinin hafifletebileceği düşünülmektedir. Bu tez çalışması ile naringinin histopatolojik ve biyokimyasal yönden cisplatinin zararlı etkilerine karşı umut verici sonuçlara ulaşılmıştır.

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, en başta Prof. Dr. Erkan KARADAŞ hocama, değerli bilgilerini benimle paylaşan danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi M. Fatih BOZKURT ve Doç. Dr. Hikmet KELEŞ hocama ve son olarak çalışmamda desteğini ve bana olan güvenini benden esirgemeyen Fahriye KAN, Adile KANKAYA ve Serpil BAŞOL'a teşekkür ederim. Beni bu günlere sevgi ve saygı kelimelerinin anlamlarını gösteren ve benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen bu hayattaki en büyük şansım, canım kızım Beyza ÖZALP'e sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KABUL VE ONAY	ii
ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİLLER	vii
TABLolar.....	viii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. SİNİR SİSTEMİ	3
2.1 Merkezi Sinir Sistemi.....	3
2.1.1. Beyin (cerebrum)	4
2.1.2. Beyincik (cerebellum).....	4
2.1.3. Beyin Kökü (caudex).....	4
2.1.4. Omurilik (medullaspinalis).....	5
2.1.5. Nöronlar ve Nörogial Hücreler.....	5
2.1.6. Nöronların İşlevsel Sınıfları.....	5
2.2 Perifer Sinir Sistemi.....	6
2.2.1. Gangliyonlar.....	6
2.2.2. Perifer Sinirler.....	6
2.2.3. Perifer Sinir Sonlanmaları	6
3. CİSPLATİN.....	7
3.1. Cisplatin'in Biokimyası.....	7

3.2. Cisplatin'in Klinikte Kullanılması.....	8
3.3. Cisplatin'in Genel Toksik Etkileri.....	10
3.4. Cisplatin'in Nörotoksik Etkileri.....	12
3.4.1. Nöropatik Ağrı.....	12
3.4.2. Nörotoksisite.....	13
3.4.3. Nöropatiyi Önlemede.....	15
3.5. Deneysel Hayvan Modellerinde Cisplatin.....	15
4. NARINGİN VE FLAVANOİDLER.....	18
4.1. Naringin ve Yapısı.....	20
4.2. Naringin İçeren Bitkiler.....	22
4.3. Naringin'in Koruyuculuk Etkisi	22
4.4. Naringin'in Hiperlipidemi Üzerine Etkisi.....	23
4.5. Naringin'in Hipertansiyon Üzerine Etkisi.....	23
4.6. Naringin'in Kemik Gelişimine Etkisi.....	23
4.7. Naringin'in Kardiyak Toksisitesi Üzerine Etkisi.....	24
4.8. Naringin'in Antioksidan Etkisi.....	24
4.9. Naringin'in Cytochrome P450'ye Etkisi.....	25
4.10. Naringin'in Oksidatif Stres ve Serbest Radikal Hasar Üzerine Etkisi.....	25
4.11. Naringin'in Kanser Üzerine Etkisi.....	25
4.12. Naringin'in Sinir Sistemi Üzerine Etkisi.....	26
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	27
5.1. Gereç.....	27
5.1.1 Hayvan Materyali	27
5.2. Yöntem.....	27

5.2.1. Deneme Gruplarının Oluşturulması.....	27
5.2.2. Örneklerin Toplanması.....	28
5.2.3. Histopatolojik Yöntem.....	28
5.2.4. İmmunohistokimyasal Yöntem.....	29
5.2.5. Biyokimyasal Yöntem	29
5.2.6. İstatistiksel Analizler.....	30
6. BULGULAR.....	30
6.1. Biyokimyasal Bulgular.....	30
6.2. Periferel Sinir Histopatolojik Bulguları.....	33
6.3. Beyin Hippocampus Bölgesinin Histopatolojik Bulguları.....	38
6.4. İmmunohistokimyasal Bulgular.....	39
7. TARTIşMA.....	43
8. SONUÇ.....	47
ÖZET.....	48
SUMMARY.....	49
KAYNAKLAR.....	50
ÖZGEÇMİ.....	61

ŞEKİLLER

Şekil 1. Cisplatin molekülü	7
Şekil 2. Naringin ve aktif metabolite naringenin kimyasal yapısı	21
Şekil 3. Kontrol grubuna ait periferel sinirin boyuna kesiti.....	34
Şekil 4. Kontrol grubuna ait periferel sinirin enine kesiti.....	35
Şekil 5. Naringin grubuna ait periferel sinirin enine kesiti.....	35
Şekil 6. Naringin grubuna ait periferel sinirin boyuna kesiti.....	36
Şekil 7. Cisplatin grubuna ait periferel sinirin enine kesiti.....	36
Şekil 8. Cisplatin grubuna ait periferel sinirin boyuna kesiti.....	37
Şekil 9. Cisplatin+Naringin grubuna ait periferel sinirin boyuna kesiti.....	37
Şekil 10. Cisplatin+Naringin grubuna ait periferel sinirin enine kesiti	38
Şekil 11. Kontrol grubuna ait periferel sinirin enine kesiti	40
Şekil 12. Naringin grubuna ait periferel sinirin enine kesiti	41
Şekil 13. Cisplatin grubuna ait periferel sinirin enine kesiti	41
Şekil 14. Cisplatin+Naringin grubuna ait periferel sinirin enine kesiti.....	42

TABLÖLAR

Tablo 1. Karaciğer Fonksiyon Testleri Sonuçları.....	31
Tablo 2. Böbrek Fonksiyon Testleri Sonuçları.....	32
Tablo 3. Kreatin Kinaz (CK) Seviyeleri.....	33
Tablo 4. Periferik sinir histopatolojik bulguları.....	34
Tablo 5. Hippocampusun CA1 bölgesinin histopatolojik olarak skorlanması.....	39
Tablo 6. İmmünohistokimyasal boyama sonuçları.....	40



KISALTMALAR DİZİNİ

BUN	: Üre
Cl	: Klor
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ERG	: Elektroretinogram
FTS	: %0,9 luk izotonik tuzlu su
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GOG	: Jinekolojik Onkoloji Grubu
HD	: Huntington Hastalığı
HP	: Hesperidin
İ.P.	: İntraperitoneal
İ.V.	: İntravenöz
iNOS	: Nitrik Oksit Sentaz
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
N7 guanin	: DNA'nın en zengin elektron yoğunluğuna sahip bazıdır.
NF	: Neurofilament
NF-κB	: Faktör - Kappa B
NH ₃	: Amonyum
PSS	: Perifer Sinir Sistemi
PT	: Platin
RNA	: Ribonükleik Asit
QA	: Kinolinik Asit

1. GİRİŞ

Kemoterapötikler primer olarak DNA sentezi ve mitoz bölünmeye etki ederek hücre ölümüne ve tümör hücrelerinde sayıca azalmasına neden olurlar. Sitotoksik ilaçlar etki mekanizmalarına göre gruplara ayrılırlar. Her bir grup kemoterapötik ilacın etki mekanizması farklıdır. Kemoterapötikler alkalen, ajanlar, antimetabolitler, antibiotikler ve hormonal ajanlar olarak dört grupta sınıflandırılmıştır. Cisplatin ise, alkalen ajanlar grubunun üyelerinden biridir (Mandel ve Onat, 2012).

Cisplatin; testis tümörleri, ilerlemiş over kanseri, mesane, prostat, serviks, özafagus, küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri ile osteojenik sarkom gibi solid tümörlerin tedavisinde kullanılır. Cisplatin kanser tedavisinde tek başına kullanıldığı gibi diğer kemoterapötik ajanlarla birlikte kombine olarak da kullanılmaktadır (Ueharave ark., 2011). Günümüzde cisplatin, testis ve ovaryum kanserleri başta olmak üzere özellikle testis kanserinin tedavisinde diğer (etoposid ve bleomisin gibi) kemoterapötikler ile birlikte kullanıldığında %80–99 oranında iyileşme sağladığı tespit edilmiştir. Ovaryum kanserli hastaların tek başına cisplatinle yapılan tedavisi başlangıcında ise %70 oranında cevap alınmaktadır (Güney ve ark., 2009). Mesane kanserlerinin tedavisinde de cisplatin oldukça etkindir ve sık olarak kullanılır. Bu nedenle kemoradyoterapi çalışmalarının çoğunda eş zamanlı olarak cisplatin kullanılmış ve birlikte yanıt oranları %59-75 arasında değişim göstermiştir (Fernando ve Sandler, 2007).

Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun (GOG 123) 369 hastayı kapsayan faz III randomize çalışmanın sonunda; 3 yıllık yaşam oranları cisplatin alanlarda %83, tek başına radyoterapi alanlarda %74 olarak belirlenmiştir (Whitney ve ark., 1999). 2008 yılında yayınlanan 18 rastgele çalışmayı kapsayan istatistiksel analiz çalışmaların sonucunda ise, serviks kanserinde cisplatin bazlı kemoradyoterapi uygulamaları ile cisplatin bazlı olmayan kemoradyoterapi uygulamalarında metastazı azalttığı, hastalıksız ve genel sağkalım sürelerini arttırdığı tespit edilmiştir (Wong ve ark., 1999). Belli ve arkadaşlarının küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri üzerinde

yaptıkları bir çalışmada ise paklitaksel ve cisplatinin infüzyonu günlük tedavi şeklinde düzenlenmiş yanıt oranları % 35 ile % 47 oranında bildirilmiştir (Belli ve ark., 1995; Pirker ve ark., 1995).

Kemoterapötikler, tümör hücrelerinin büyüme ve çoğalmasını durdurarak tamamen yok edebilme özelliğine sahip bir tedavi etkisi olmasının yanı sıra normal hücrelere de zarar verebilmektedir (Kayaalp, 1998). Toksik özellikli bir ilaç olan cisplatin, periferik nöropati, nefrotoksik etki, ototoksik etki, gastroentestinal etki ve kemik iliği baskılaması gibi toksik etkilere neden olur (Kayaalp, 2005). Bu sayılan toksik etkiler arasında en önemlisi nefrotoksisite olup cisplatin tedavisi gören hastaların yaklaşık üçte birinde ortaya çıkmaktadır (Uehara ve ark., 2011).

Cisplatin yapısı bakımından diğer antineoplastik ilaçlara benzemeyen organik platin türevi ağır bir metal bileşiği olup hücre siklusuna özgü değildir. DNA çift zincirinde çapraz bağlanma yapabilme özelliği vardır (Kayaalp, 2005). Cisplatin'in antikanser aktivitesi tam olarak açıklanamamakla birlikte, son zamanlarda tümör hücresinde DNA'ya bağlanarak DNA'nın sentez ve replike olmasını doğrudan durdurduğu ileri sürülmektedir. Cisplatin aynı zamanda hızlı üreme yeteneğine sahip kanser hücrelerinde başta DNA olmak üzere bir çok hücresel hasarlara yol açabilmekte ve ilacın seçiciliğinin fazla olmaması nedeniyle bir çok tipte yan etkilere neden olabilmektedir (Uehara ve ark., 2011).

Kemoterapi tedavisinde kullanılan antineoplastik ajanların doz kısıtlayıcı önemli yan etkilerinden biri nörotoksisitedir. Klinikte yaygın olarak kullanılan sitotoksik kemoterapi ilaçları nöronal hücre kültürlerine uygulanarak bu tipteki hücreler üzerinde olası nörotoksik etkileri değerlendirilebilmektedir (Wick ve ark., 2004). Nörotoksisite cisplatin kullanımının çoğunlukla geri dönüşümsüz yan etkilerden biridir ve doz kısıtlaması gerektiren bir durumdur. Daha çok distal duysal nöropati oluşmasına neden olur. Kabaca doz miktarıyla nörotoksisitenin derecesi arasında paralellik gösterir. Bilinen etkin bir tedavisi ise yoktur (Alberts ve Noel, 1995; Quasthoff ve Hartung, 2002).

2. SİNİR SİSTEMİ

Sinir sistemi; Merkezi sinir sistemi (MSS) ve Perifer sinir sistemi (PSS) olmak üzere ikiye ayrılır: MSS; beyin (cerebrum-serebrum), beyincik (cerebellum-serebellum), beyin kökü (caudex-kavdeks) ve omurilik (medullaspinalis)'den oluşur. PSS ise; gangliyonlar, perifer sinirler, perifer sinir sonlanmalarından meydana gelir.

2.1. Merkezi Sinir Sistemi

Bu sistemdeki organlar birbirinin adeta devamı gibi olup dış ortama karşı kafatası ve omurga örtülerle çok iyi korunmuşlardır. Kafatası boşluğu içinde beyin, beyincik, beyin kökü bulunur. Omurganın boşluğu içinde ise omurilik yer alır. Bu organlar, kendileri için özel olan boşluklara, üzerleri bir takım zarlarla sarılı ve en iyi biçimde korunur durumda yerleşirler. Meninges adı verilen ve esasını bağ dokunun oluşturduğu bu zarlar, dıştan içe doğru duramater, araknoidea ve piamaterden oluşur. Bu katmanlar arasından giren intraserebral damarlar çevresindeki protoplazmik astrositleri kuşatarak kan-beyin bariyerini oluşturur (Tanyolaç, 1999).

MSS'ne ait organlar iki ana madde içerir. Bunlar; substansiya grizeya (boz madde) ve substansiya alba (ak madde)'dir. Boz olan maddede, sinir hücreleri ve glia hücreleri ile bunların uzantıları, ayrıca bol miktarda kan kapıllarları ağı bulunur. Burada glia hücrelerinin her türlü bulunsu da en yaygın olanları protoplazmik astrositler ve oligo dendrositlerdir. Ak madde de, çoğunluğu miyelinli olan sinir telleri demetleri, glia hücreleri (protoplazmik astrositler dışındakiler) ve bunların uzantılarıdır. Boz maddekinden daha az kan kapillalarına sahiptir. Daha geniş bir alanı kaplarlar ve birbirlerine paralel yönde uzanan miyelinli sinir telleri, demetleri oluştururlar (Tanyolaç, 1999).

2.1.1. Beyin (cerebrum)

Sinir sisteminin en geniş ve en kompleks bölümüdür. Ortalama bir erişkin beyni 1300-1400 gr'dır. Beyin; 100 milyar sinir hücresi (nöron) ve trilyonlarca “glia” denilen destek hücrelerinden oluşur (Koz, 2014).

Beyin, vücudun diğer organlarının merkezi kontrolünü sağlamaktadır. Duyu merkezleri yönetimi, hormonların salgılanması ve kas aktiviteleri ve vücudun diğer organları üzerindeki işlevleri gibi fonksiyonlar vardır. Bu merkezi kontrol, çevredeki ufak değişimlere bile hızlı ve koordineli bir şekilde tepki vermeyi sağlar. Beyin, refleksler hariç kompleks duysal impulslara bağlı bilinçli yapılması gereken davranışları toplayarak, analiz sonucunda optimal tepki ortaya koymasını sağlayan merkezlere sahiptir (Guyton ve Hall, 2013).

2.1.2. Beyincik (cerebellum)

İskelet kaslarının inervasyonu ile ekstremiteler kaslarının birbiriyle uyumlu olarak çalışmasını sağlar. Vestibuler sistemle ilişkisi nedeni ile aktif hareketlerle dengeyi sağlayan merkezlere sahiptir (Guyton ve Hall, 2013).

2.1.3. Beyin Kökü (caudex)

Beyin ve onun devamı olan beyincik, bir temel (sap) üzerine oturur. Bu temel, beyin köküdür. Bunun esasını ak madde oluşturur. Bazı madde içinde sinir hücreleri, bunların miyelinsiz ya da miyelinli uzantıları ve gliya hücreleri bulunur (Tanyolaç, 1999). Beyin sapı küçük olmakla birlikte, beyin ile vücudun geri kalan kısmı arasındaki bütün sinir bağlantısı buradan geçtiğinden hayati öneme sahip bir bölgedir. Dolaşım ve solunum sisteminin çalışmasının düzenlenmesinde önemli rol oynar. MSS'ni düzenler ayrıca bilincin oluşmasında ve uyku düzeninde anahtar görevi yapar (Guyton ve Hall, 2013).

2.1.4. Omurilik (medullaspinalis)

Omurilikte substansiya grizeya (boz madde) içte ve H harfi şeklinde, substansiya alba (ak madde) ise dış kısımda bulunur. Ak madde; dorsal ve ventralden bölünmüş olup içindeki sinir telleri omurilikten çıkıp beyne gidenler ya da beyinden çıkıp omuriliğe gelenlerden oluşur (Ergün, 2014).

2.1.5. Nöronlar ve Nöroglial Hücreler

Sinir hücrelerine nöron denir. Sinir sisteminin anatomik ve fonksiyonel olarak en küçük birimidir ve bu hücrenin 3 temel bölgesi vardır. Bunlar; stoplazma, çekirdek ve çeşitli organelleri içeren soma olarak da adlandırılan hücre gövdesi, çepeçevre somadan dışarı doğru uzun olmayan dentrit olarak isimlendirilen çok sayıda uzantılar ile hücre gövdesinde oluşan uyarıları ve sentezlenen maddeleri diğer nöronlara veya efektör organlara taşıyan akson adı verilen ince uzun uzantılardan meydana gelir (Koz, 2014).

2.1.6. Nöronların İşlevsel Sınıfları

Nöronlar afferent nöronlar, efferent nöronlar ve ara-nöronlar olarak üç işlevsel sınıfta incelenir. Afferent nöronlar; bedenin doku ve organlarından gelen bilgiyi, MSS'ne doğru iletir. Bu nöronlarda sadece merkezi uzantının bir bölümü, beyin veya omuriliğe girmekte periferik uçlarında (MSS'den en uzak olan sonlanmalar) çevrelerindeki çeşitli fiziksel ve kimyasal değişikliklere nöronda elektriksel işaretler üreterek yanıt veren duysal almaçlar taşımaktadır. Efferent nöronlar bilgiyi, MSS'den alır. Kas, bez ve diğer hücre tipleri gibi efektör hücrelere doğru götürür. Bunların hücre gövdeleri ve dentritleri ise MSS içinde olup aksonları perifere doğru uzanır. Ara-nöronlar ise; MSS'i içindeki nöronları birbirine bağlamak üzere arada yer alır. Bunlar tüm nöronların %99'undan fazlasını yapar ve çok değişik fizyolojik özellikler, biçimler ve işlevlere sahiptir (Widmaier ve Özgünen, 2014).

2.2. Perifer Sinir Sistemi

PSS toplam 43 çift sinirden oluşmaktadır. Bunlar memeli hayvanlarda 12 çift kranial sinirler, 31 çift spinal sinirler şeklindedir. PSS vücudun diğer organ ve dokuları ile MSS arasında bağlantıyı iki yönlü olarak kurmaktadır. Afferent nöronlar PSS iç ve dış ortamda oluşan değişiklikleri merkeze taşır. Bir kısımda efferent nöronlar tarafından motor emirleri götüren sistemidir (Koz, 2014). Bu sistem; MSS'ni oluşturan kısımların dışında yer alır. Gangliyonlar, perifer sinirler ve perifer sinir sonlanmalarından oluşur.

2.2.1. Ganglionlar

Bunlar anatomik (makroskopik) düzeyde ki oluşumlardır. Bu oluşumlar çok sayıdaki sinir hücresinden ve bunlarla bağlantılı olan (afferent, efferent) uzantılardan ibarettir. Gangliyonlar iki grupta toplanırlar. Serebrospinal Gangliyonlar; Serebral ve Spinal Sinirler üzerinde bulunurlar. Otonom Gangliyonlar; bu gangliyonların ana hücreleri, Serebro-Spinal organlar içerisinde bulunurlar (Tanyolaç, 1999).

2.2.2. Perifer Sinirler

Bunlar da gangliyonlara benzer makroskopik oluşumlardır. Bir arada ve birbirine paralel uzanan birçok sinir teli, aralarında çok az bağ doku bulunan bir demet oluştururlar. Bu sinirler MSS'den çıkarak perifere giden motorik, sempatik ve parasempatik sinir telleri ile periferden merkeze gelen gensesibl sinir tellerinden ibarettir (Tanyolaç, 1999).

2.2.3. Perifer Sinir Sonlanmaları

Bu grupta iskelet kaslarına kontraksiyon yaptıran eferent (somatomotorik) sinir sonları ile dış ortamdan gelen ya da organizma içinde oluşan çeşitli tipteki uyarımlar olarak MSS'ne ileten eferent (sensibl) sinir sonları yer alır. Hem eferent hem aferent

teller içeren otonom sinir sisteminin iki temsilcisinde de (sempatik ve para sempatiklerde) gerçek bir serbest son (uç) yoktur (Tanyolaç, 1999).

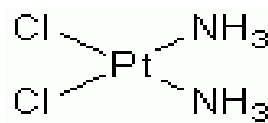
3. CİSPLATİN

Cisplatin'in ilk ortaya çıkışı 1965'de Rosenberg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma ile gerçekleşmiştir. Sıvı ortamında platin elektrotlar aracılığıyla elektriksel alan oluşturulup, bunun Escherchiacoli'nin çoğalması üzerindeki etkisini incelerken, cisplatinin başka etkisinin de olduğunu görmüşlerdir (Topçu, 2003). 1965 yılında yapılan bu çalışma esnasında, elektrottan sıvıya geçen platin türevlerinin anti bakteriyel ve antineoplastik etki yaptıkları da ortaya çıkmıştır (Topçu, 2003; Stordal ve Davey, 2007).

Cisplatin'in ortaya çıktığı 1970'li yıllardan itibaren, klinikte yaygın olarak kullanılan en etkili antineoplastic alkalen ilaçlardan biri olmuştur (Aleisa ve ark., 2007; Fouad ve ark., 2008; Martins ve ark., 2008). Cisplatin, 1978 yılında testis ve yumurtalık kanserlerini tedavi etmek amacı ile kullanılmış ve ilk platin ajan olarak tarihe geçmiştir (Amptoulach ve Tsavaris, 2011).

3.1. Cisplatin'in Biyokimyası

Cisplatin, iki değerlik arz eden bir merkez atomuna bağlı iki amonyum ve iki klor bağı içerir. Bileşiği; cis ve trans olmak üzere iki izomereye sahiptir. Bu izomerelerden sadece cis formu sitotoksik özellik gösterir (Topçu, 2003). Cisplatin yatay düzlemde cis pozisyonda, ortada platin atomu, etrafında iki klor ve iki amonyum atomundan oluşan inorganik bir platin kompleksidir.



Şekil 1. Cisplatin molekül (Wang ve Lippard, 2005; Kelland 2007).

3.2. Cisplatin'in Klinikte Kullanılması

Cisplatin (Cis-diçmmine-discholoroplatinum (II)) baş-boyun kanserleri, küçük hücreli akciğer kanseri, over kanserleri, mide kanserleri, testis kanserleri, nöroblastoma, MSS'i maligniteleri gibi çok değişik tümör gruplarında başarıyla ve yaygın olarak kullanılan kemoterapötik bir ilaçtır (Rybak ve ark., 2009). Cisplatin bir ağır metal bileşimi olup, üst gastrointestinal malignetilerin ve non-Hodgkin lenfomanın tedavisinde de ilaç olarak kullanılır (Mandel ve Onat, 2012).

İntravenöz veya intrakarodit yoldan uygulanabilir ve sıklıkla BCNU (carmistune), 5-FU (flourouarcil), siklofosfamid, dosetaksel, paklitaksel gibi diğer kemoterapötikler ile kombine kullanılır (Mandel ve Onat, 2012). Oral olarak yararlanılır değildir. İ.V. infüzyondan sonra, dokulara hızlı dağılım gerçekleşir ve ilaç %90'ın üzerinde proteine bağlanır. Her ne kadar dağılım yarı ömrü 1 saatten az olsa da, doku muhafazasından dolayı yarı ömrü 60-90 saattir. Büyük ölçüde metabolize olmaz, böbreklerle atılır (Perry, 2008).

Cisplatin'in hepsi bir İ.V. infüzyonda yavaş verilebilir veya birkaç günlüğüne günlük İ.V. infüzyon biçiminde bölünerek verilebilir. Günlük bölünen dozlar biraz daha iyi tolere edilir. Her siklus için toplam doz 80-160 mgr/m² arasındadır. Devamlı infüzyon ayrıca kullanılabilir (Leibbrandt ve ark., 1995).

Cisplatin'e bağlı nefrotoksisite genelde uygulamadan, 10 gün sonra görülür. Klinikte nefrotoksisite renal yetmezlik, hipomagnezemi, sodyum kaybı, fanconi-benzeri sendrom ve anemi ile kendini gösterir. Renal yetmezliğin insidansı ve derecesi tekrarlayan kürlerle artar ve sonunda geri dönüşümsüz olabilir. Tedavi esnasında serbest oksijen radikalleri üreterek nefrotoksisiteye neden olabilmektedir (Leibbrandt ve ark., 1995). Sonuçta doz kısıtlamasına gidilme zorunluluğu doğabilmektedir (Kuhlmann ve ark., 1997). Cisplatin verilen hastaların takibinde; düzenli böbrek fonksiyon testlerinin, nörolojik muayenenin, kan tetkiklerinden özellikle magnezyum, sodyum, potasyum, fosfor, kalsiyum düzeylerinin takibi, tam kan sayımı, işitme testlerinin yapılması ve düzenli odyometrik testlerin uygulanması

önerilmektedir (Lippert, 1999). Cisplatin'e bağılı bahsedilen nefrotoksisitenin önlenmesinde dozun azaltılması, İ.V. salin ile hidrasyon, mannitol (diürezisin) uygulaması, riskli hastalarda daha az toksik etki olan karboplatine geçilmesi ve amifostin tatbiki gibi çeşitli uygulamalar yapılabilmektedir (Mandel ve Onat, 2012).

Cisplatin'in kullanıldığı protokollerdeki dozu, veriliş yöntemi ve veriliş sıklığı iyi ayarlanmalıdır. Klinikte; renal ve hematolojik cevabına ve toleransına göre minimum yan etki ve maksimum terapötik sonuç elde edilmesi temel alınarak hesaplanır. Cisplatin tedavisi genellikle kürler halinde 3-4 haftada bir tetkik sonuçlarına göre uygulanır. İntaarteriyal dozu; ileri mesane kanseri, malign melanomanın metastazlarının tedavisi ve osteojenik sarkomlarda 75-150 mgr/m² dozunda 2-5 haftada bir 1-4 kür arasında kullanılmaktadır. İntraperitoneal doz; ilerlemiş over kanser, karsinoidler ve mezotelyoma gibi intraperitoneal tümörlerin tedavisinde 60-100 mgr/m² dozunda 3 haftada bir uygulanır. Mesane, testis, over, baş-boyun, akciğer, özafagus ve serviks kanserlerinde tek başına ve diğer antineoplastik ajanlarla birlikte kullanılmaktadır (De Vita ve ark., 2008; Dennis ve ark., 2004).

Pediyatrik doz; çocuklardaki dozu tam olarak belirlenememiştir. Osteojenik sarkoma veya nöroblastoma tedavisinde 3 haftada bir 90 mg/ m² veya 30 mg/ m² İ.V. olarak haftada bir uygulanır. Tekrarlayan beyin tümörlerinde 60 mg/ m² iki gün üst üste 3 - 4 haftada bir İ.V. olarak uygulanır (De Vita ve ark., 2008; Skeel, 2007).

Evcil hayvanlarda cisplatinin kullanımı günümüzde köpeklerle sınırlıdır. Köpeklerde cisplatin çeşitli neoplastik hastalıkların tedavisinde kullanılır. Bunlar skuamöz hücre kanserleri, over kanseri, mediastinal kanserler, plevral adenokarsinom, nazal karsinomlar, troid karsinomlar ve osteo sarkomlardır. Köpeklerde cisplatin tedavisi için ortalama 6 ay kadar süreye ihtiyaç duyulur. İlacın plazmadaki yarı ömrü kısadır (yaklaşık 20 dakika) uç evrelerde bu süre uzundur (yaklaşık 120 saattir). Karsinoma ve sarkomalar için köpeklerde potansiyel doz İ.V. olarak 60 mgr/m² olarak haftada 3 kez en az 20 dakikanın üzerinde verilmelidir. Cisplatinden 4 saat önce ya da cisplatin uygulamasından 2 saat sonra İ.V. salin

verilmelidir. Kusmada ise 0.5 mgr/kg Chlorpromaz'ın yine İ.V. olarak verilmelidir (Mac Ewen ve ark., 1989). Cisplatin tedavisi 2,5 mgr/kg'dan fazla olursa ölümcül etkiye ve toksik etkilere sahip olduğu görülmüştür (Plumb, 1999). Cisplatin'e bağlı köpeklerde görülen en belirgin yan etki kusmadır. Genellikle cisplatin uygulamasından 6 saat sonra kusma meydana gelir. Diğer görülen yan etkiler ise nefrotoksisite, trombositopeni, ototoksisite, anoreksia, diyare, atak nöbetler, periferik nöbetler, hiperüremi, hepatit enzimlerinin artışı, alerjik reaksiyonlardır. Yan etkilere bağlı ölümden gelişebilir (Plumb, 1999). Knapp ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada cisplatin tedavisinden sonra köpeklerin en az 42 günde bir terapiye alınmaları, tamamen veya kısmen gerileme gösteren köpeklere ek tedavi verilmesi, hastalığı ilerleyen köpeklerde ise cisplatin tedavisinin durdurulması ortaya konmuştur (Knapp ve ark., 1988).

3.3. Cisplatin'in Genel Toksik Etkileri

Cisplatin'e bağlı sık görülen toksisiteler periferik nöropati, ototoksisite, nefrotoksisite ve miyelosupresyondur. Bunlardan en çok görülen toksik etkisi böbrekler üzerine olup, renal tübüler toksisitesi sonucunda oluşan hipomagnezemi ve hipokalsemiye bağlı olarak tetaniye varan ağır klinik tablolar gelişebilir. Fakat günümüzde tedavi öncesi sağlanan hidrasyon tedavi nedeni ile tetani ender olarak görülmektedir (Chabner, 2008). Cisplatin'e bağlı nefrotoksisite genelde akut veya kronik böbrek yetmezliği şeklinde görülür ve en önemli doz kısıtlayıcı yan etkidir. Cisplatin kullanılan hastaların yaklaşık üçte birinde renal tübüler disfonksiyon, GFR'de azalma ve serum kreatinin değerinde yükselme ile kendini gösteren renal yetmezlik gelişmektedir. Cisplatin kuvvetli bir hücresel toksindir ve özellikle proksimal tübüllerin S3 bölümünü etkileyerek GFR'de düşmeye yol açar. Cisplatin ayrıca proenflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırır ve yangıya bağlı hasar oluşturur (Mandel ve Onat, 2012).

Cisplatin'e bağlı ototoksisite genellikle bilateral, ilerleyici ve geri dönüşsüzdür. Beraberinde kulakta çınlama ve kulak ağrısı görülebilir (Chen ve ark., 2006). Cisplatin'in neden olduğu hasar öncelikle kokleanın bazal kıvrımında dış tüylü

hücrelerin ve kısmen iç tüylü hücrelerin hasarı şeklinde ortaya çıkar (Hinojosa ve ark., 1995). Cisplatin'in dozu, hastanın yaşı, gürültüye maruziyeti, başka ototoksik ilaçların kullanımı, yetersiz beslenme, serum albümin düzeyi, radyoterapi gibi etkenler ototoksisiteyi etkileyen diğer faktörlerdir (Li ve ark., 2004b). Çocuklarda Cisplatin kullanımı daha şiddetli ototoksisiteye neden olur. Tinnitus ve doza bağımlı işitme kaybı hastaların %20'de görülür (Alexandrescu ve ark., 2006; Hande, 2009).

Hematolojik yan etkilerde ise miyelosupresyon görülür. Miyelosupresyon, kemik iliği baskılanmasıdır. Cisplatin'e bağlı Miyelosupresyon da üç önemli klinik vardır. Bunlar; kan tetkikleriyle değerlendirilebilen anemi, trombositopeni ve nötropenidir (Kuhn, 2002). Myeloid toksisitesi hafif görülmesine rağmen tekrarlayan tedavilerde ciddi anemi gelişebilir. Diğer platin ajanlarının yan etkilerinde olduğu gibi cisplatine uzun yıllar sonra akut lösemiye ve myelodisplazinin ortaya çıkmasına neden olabilir (Chabner, 2008).

Dermatolojik olarak alopesi nadir görülür (Perry 2008). Allerjik reaksiyonlar olarak da cilt döküntülerine ayrıca wheezinge (hırıltılı solunuma) neden olabilir. Tedavi öncesi verilen glukokortikoidler ve antihistaminikler bu allerjik reaksiyonların hafif seyretmesini sağlar.

Son zamanlarda yapılan araştırmalar oksidatif stresin, cisplatine bağlı hepatoksisitede önemli rol oynadığını desteklemiştir (Güleç ve ark., 2004; Aleisa ve ark., 2007; Martins ve ark., 2008). Ancak cisplatinin hepatoksisite hakkında bilgi yetersizliği ve bunun altında yatan moleküler mekanizma tam olarak açıklanamamıştır (Pratibha ve ark., 2006; Al-Majed, 2007; Aleisa ve ark., 2007). Gastrointestinal yan etkilerde bulantı, kusma, cisplatin toksisitesinde en sık görülen semptomlardır ve bazı hastalarda doz kısıtlayıcı tedaviye neden olabilir. Oluşabilecek ciddi bulantı kusmaların engellenmesi veya en aza indirebilmek için antiemetik ve glukokortikoid ilaçların tedavi öncesinde başlanıp ve tedavi sırasında da uygulanması yüksek oranda yarar sağlar (Chabner, 2008). Bulantı, kusmanın nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Böbrekte oluşturduğu hasara bağlı olarak

eritropoietin eksikliği oluşturmakta bunun sonucunda da anemi oluşmasıyla meydana gelmektedir (Sert ve ark., 2007).

Cisplatin spermatogenezi etkileyerek infertilite yapar ancak sperm motilitesini etkilemez. Bu etkinin düzelmesi tedavinin yoğunluğuna (doz ve kür sayısına), hastanın yaşına ve tedavi öncesi oligosperminin ağırlığına bağlıdır. Genellikle tedaviden bir yıldan sonra spermatogenez düzelmeye başlar ve 5. yılda %80 normal değerlere ulaşarak infertiliteyi ortadan kaldırır. Kalıcı oligospermi olan hastalarda da gebelik sağlanabilir (Mandel ve Onat, 2012). Gonadları en çok süprese eden kemoterapötik ilaçlar alkile ediciler (mekloretamin, prokarbazin gibi) hariç ve cisplatindir. Kümülatif doz oranı sperm üretiminin yeniden başlayıp başlamayacağı açısından çok önemlidir. Özetle cisplatin yüksek dozlarda steriliteye neden olur (De Jonge ve Verweij, 2006).

Cisplatin ateş ve hemoliz gibi allerjik reaksiyonların oluşumuna neden olabilir. Anafilaktik reaksiyonlar, fasial ödem, bronkokonstrüksiyon, taşikardi ve hipotansiyon ile karakterizedir. Bu durum, cisplatin uygulamasından birkaç dakika sonra ortaya çıkabilir ve akabinde İ.V. olarak epinefrin, kortikosteroidler veya anti-histaminikler verilerek tedavi edilebilir (Kayaalp, 1998; Goodman ve ark., 2001). Çok sayıda uygulanan cisplatin kürlerinden sonra sakatlayıcı periferik ve duyuşsal nöropati semptomların ortaya çıkmasına neden olur (Chabner, 2008).

3.4. Cisplatin'in Nörotoksik Etkileri

3.4.1. Nöropatik ağrı

Nöropatik ağrı; somatosensoryal sistemi etkileyen lezyon veya bir hastalığın direkt sonucu olarak ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanmıştır (Treede ve ark., 2008). Nöropati santral ve periferik nöropatik ağrı olmak üzere ikiye ayrılır. Periferik nöropatiye enfeksiyonlar, nöroma oluşumu, sinir kompresyonu, sinir zedelenmeleri, travma ve benzeri etkenler neden olmaktadır. Santral nöropatik ağrı nedenleri ise

beyin sapı ve talamus gibi santral yapıları etkileyen tümör, travma veya omurilik zedelenmesi sonucu ortaya çıkan değişikliklerdir. Ayrıca nöropatik ağrıya eşlik eden belirtiler allodini, spontan ağrı, hiperaljezi ve duyusal kayıplardır (Ahmet, 2009). Allodini; normal koşullarda ağrı oluşturmeyen bir uyarının ağrıya neden olması, Hiperaljezi ise; normalde ağrı oluşturan bir uyarana karşı oluşan cevabın aşırı derecede artması anlamlarına gelir. Deneysel modellerde çok rastlanan ve ölçümleri kolayca yapılabilen allodini ve hiperaljezi bir tür davranışsal belirtilerdir (Ahmet, 2009).

Kemoterapinin en sık görülen toksik etkilerinden biri de periferik nöropati olup tedavinin durdurulmasına dahi yol açabilir. Bu nedenle antineoplastik ilaçlar kullanılarak nöropati oluşturulması büyük önem kazanmıştır. Sistemik olarak cisplatin, paklitaksel, vinkristin uygulanarak oluşturulan modellerde en çok hiperaljezi ve allodini görülmesine neden olurlar (Cavaletti ve ark., 1995; Authier ve ark., 2000). Periferik nöropati sistemik kemoterapi alan olgularda kan-beyin bariyerinin koruyucu etkisi olmamasından dolayı sık görülür. Hem motor, hem de sensoriyel lifler tutulmuş olabilir. Sensoriyel nöropati genellikle hastanın ekstremitelerinde “çorap ve eldiven” tarzı his kusuru yakınmasına neden olur. Progressiv nöropati ağrı duyu hissinin azalması ve yanma distezisi ile birlikte görülmektedir (Hildebrand, 2006; Kurkjian ve Howard, 2008). Periferik nöropati, aynı zamanda periferik nevrit olarak bilinen, birçok nedeni olan nörolojik bir hastalıktır. Hastalığa, alkolizm, şeker, yağ gibi etmenler de neden olabilir. Bu toksinler organik herbistler, ilaçlar, ağır metaller arasında değişebilir (Mizisin ve Powell, 1995; Grogan ve Katz, 2005).

3.4.2. Nörotoksisite

Santral sinir sistemi, perifer sinir sistemi, kranial sinirlerin veya hepsinin kombinasyonuna direkt ya da indirekt olarak hasar sonucunda oluşabilir. Nörotoksisite tipleri nöronopati, aksonopati, myelinopati ve iletim toksisitesi şeklinde gruplandırılmıştır. Nöronopati, nöron hücre ölümüdür ve hücreler yerine konmaz. Aksonopati, aksonun dejenerasyona uğramasıdır, geri dönüşümlüdür.

Myelinopati, myelinli yapıda oluşan hasardır. İletim toksisitesinde ise nörotransmisyon bloke olmuştur (Hacımüftüoğlu 2007).

Cisplatin nörotoksitesi doz sınırlayıcı olup, bunların başında çocuklarda daha fazla görülebilen ototoksisite ve ayrıca polinöropatiler gelir. Polinöropatiler, kalın liflerin öncelikle tutulduğu pozisyon ve vibrasyon duyusunun bozulmasına karşın, ağrı ve ısı duyusunun kısmen korunduğu distal simetrik duysal bir nöropati şeklindedir. Önemli semptomu parestezilere çok rastlanmaktadır. Doz birikimi ile 300-600 mgr/m²'nin üzerinde ise sık görülür. İlaç kesilmesi sonrasında da yakınmalar artabilir ve uzun süre devam edebilir. Amifostin verilmesi toksisiteyi azaltabilir. Semptomatik tedavide ağrı ve paresteziler için amitriptilin ve gabapentin kullanılabilir. (Mandel ve Onat, 2012).

Cisplatin ve taxol birlikte verildiğinde, hem büyük ve hem de küçük fiber duysal nöropatiye neden olur. Ancak cisplatin tek başına verildiğinde yalnızca büyük fiber duysal nöropatiye neden olduğu görülmüştür (Mizisin ve Powell, 1995).

Periferik nörotoksiste de cisplatinin oluşturduğu en önemli yan etki doza bağlıdır. Önerilen patofizyolojik mekanizmalarından bazıları cisplatinin apoptoza benzeşen bir yolla periferik sinirleri ve zararlı hücreleri öldürdüğü ortaya çıkmıştır. Periferik nörotoksiste, cisplatin kullanan hastaların yaklaşık %50'sinde tespit edilmiştir (Amptoulach ve Tsavaris, 2011). Cisplatin'in oluşturduğu periferik nörotoksitenin altında yatan sistemin, kısmende olsa, nöronal DNA'ya doğrudan bağlanma yoluyla oluşturduğu tahmin edilmektedir (Carozzi ve ark., 2010). Cisplatin dorsal ganglion köklerinde doz bağımlı birikimine bağlı olarak sekonder özel bir tip nörotoksiste gelişir. Periferik sinir lifleri az etkilenir. İri miyelinize sensoriyel liflerin tutulumunun bir sonucu olarak derin tendon refleksleri değişir. Otonomik nöropati sık değildir. Hastaların çoğunda cisplatinin indüklediği nöropatinin düzelmesi ise yavaştır (Alexandrescu ve ark., 2006; Hildebrand, 2006; Hande, 2009).

Cisplatin nörotoksitesinde non-spesifik vizyon bulanıklığı, papil ödem, unilateral veya bilateral retrobulber nörit ve optik nörit vakaları yüksek doza ve kümülatif doza bağlı olarak bildirilmiştir. Gelip geçici kortikal körlük, geçici homonim hemianopsi ve makulada pigmenter değişiklikler daha sıklıkla yüksek İ.V. uygulamalarda ortaya çıkmaktadır (Mandel ve Onat, 2012). Yüksek kümülatif doz cisplatinin (400-800 mg/m²) görme bulanıklığı, renk görmede bozulma, makulada düzensiz pigmentasyon ve ERG’de kan disfonksiyonuna yol açtığı bildirilmiştir. Ancak bulgular geçicidir ve ilacın kesilmesiyle düzelme görülmektedir. Cisplatin’in intrakarotid uygulaması daha ciddi oküler ve orbital toksisiteye yol açar. İpsilateral retrobulber nöritis, intrakarotid cisplatin uygulamasının sık aynı zamanda da geri dönebilir bir yan etkisidir. Bununla beraber intrakarotid cisplatin uygulamasını takiben ciddi retina ve/veya optik sinir iskemisine yol açan santral retinal arter okluziyonuna ve kavernoöz sinüs sendromuna bağlı birkaç ipsilateral görme kaybı da bildirilmiştir (Mandel ve Onat, 2012).

Cisplatin’in supraoftalmik arter infüzyonunu takiben eksüdatif retina dekolmanı ve eşlik eden üveal efüzyon, rektus kaslarında genişleme ve çevre yumuşak dokularda enflamasyonun izlendiği bir vakada bildirilmiştir. İntraarteriyal cisplatin tedavisini takiben ataksik, sıçrayıcı spontan nistagmus ve vestibule oküler refleks süpresyonu da izlenmiştir (Mandel ve Onat, 2012).

3.4.3. Nöropatiyi Önlemede;

Amifostin kullanımının cisplatin nöropatisini önlediği yönünde kısıtlı bilgiler bulunmaktadır. Bununla birlikte E vitamini kullanımının anlamlı olarak nörotoksiteyi minumum seviyeye indirmiştir (Alexandrescu ve ark., 2006; Hildebrand, 2006; Hande, 2009).

3.5. Deneyisel Hayvan Modellerinde Cisplatin

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda cisplatin uygulamasını takiben hayvanların doku ağırlıklarında oluşan azalmalar, cisplatinin indüklediği sito toksisitenin bir işareti olduğu ileri sürülmüştür (Sadzuka ve ark., 1991). Cisplatin tümör hücresinde olduğu gibi normal sağlıklı hücrede de DNA biosentezinde inhibasyona ve bu da hücre kaybına, dolayısıyla da doku ağırlığında bir azalışa neden olabilmektedir. Cisplatin tübüler hücrede, protein sentezini inhibe eder (Mansour ve ark., 2002).

Cisplatin modeli daha çok akut böbrek yetmezliği modellerinde kullanılmaktadır. Tekrarlanan doz uygulamaları inflamasyon ve fibrozis ile sonuçlanır. Amate ve arkadaşları öldürücü olmayan dozda (2mgr/kg/hafta) cisplatin 7-10 hafta süreyle sıçanlara enjekte ettiklerinde 7. haftadan itibaren mononükleer hücre infiltrasyonuna ek olarak tübüler dilatasyon, tübüler çevresinde fibrozis gelişimi izlemeye başlamışlardır. Bu bulgular 10 hafta enjeksiyon sonunda daha da belirgin hale gelmiştir (Amate 1996).

Başka bir deneysel çalışmada sıçanda cisplatin uygulamasını takiben böbrekteki lezyonların 5 gün içinde en yüksek noktaya geldiği ve buna ek olarak bun (üre) düzeyinde artış, vücut ağırlığında ise azalma olduğu görülmüştür (Borch ve Pleasants, 1979). Sıçanlarda cisplatin uygulamasını takiben inulin klirens hızı ve glomerüler filtrasyon hızının azaldığı görülmüştür (Bogin ve ark., 1994). 5-7,5-10mgr / kg dozlarında cisplatin verilen sıçanlarda, BUN ve serum kreatinin düzeylerindeki artışın doz artışına uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda, histolojik olarak incelenen böbrek dokusunda nekrotik hasar gözlenmiştir (Sueishi ve ark., 2002). Cisplatin'e bağlı akut tübüler nekroz proksimal tübülün S3 segmentindeki hasarla meydana gelmektedir (Borch vePleasants, 1979; Sadzuka, 1991; Sueishi ve ark., 2002). Cisplatin uygulanan ratlarda nefrotoksik ve kardiotoksik etkinin incelendiği bir çalışmada troponin 1, üre ve keratin yüksekliği gösterilmiştir (Hussein ve ark., 2012). Cisplatin nefrotoksitesinin en erken belirtisi protein sentezi inhibasyonudur. Ayrıca cisplatin redükte glutatyonun sülfhidril gruplarına bağlanıp, serbest oksijen radikalleri temizlemesini azaltabilir. Cisplatin-sülfhidril kompleksi hücre membran ve enzim fonksiyonlarına zarar verip, lipid

peroksidasyonu ve mitokondriyel hasara neden olabilir (Kuhlmann ve ark., 1997; Lau, 1999). Cisplatin'in nefrotoksik etkisi proksimal tübül hücrelerinden seçici alımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Cisplatin böbreğin diğer bölgelerinde de daha düşük oranda birikim gösterebilir. Proksimal tübül epitel hücrelerinin içindeki cisplatin konsantrasyonu extrasellüler konsantrasyonun 5 katı daha yüksek bulunmuştur (Safirstein ve ark., 1984; Sabuncuoğlu ve Özgüneş, 2011). Cisplatin'in farelerdeki gastrik distansiyon ve letal toksik etkisi üzerine yapılan bir çalışmada İ.P. cisplatin uygulanan farelerde mide boşalmasının felç olmasına bağlı olarak mide de gaz ve distansiyon meydana geldiği görülmüştür (Lee ve ark., 1986). Bir başka çalışmada bir saat süren İ.V. infüzyonla 300 mgr/m² dozda peş peşe 5 gün süreyle ve 3 haftada bir cisplatin uygulanan hastalardan birinde hayatı tehdit edecek derecede gastrointestinal kanamaların ve gastrit ülserlerin geliştiği bildirilmiştir (Asbury ve ark., 1994).

Cisplatin hepatoksisitesi daha az görülmekte ve bu nedenle dikkate alınmamaktadır. Cisplatin hepatoksisitesine ilişkin literatür bilgisi sınırlı olup, mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Ancak yüksek dozda cisplatine maruz kalındığında hepatotoksisitede ortaya çıkabilmekte ve akut hepatik nekroz gelişebilmektedir. Buna bağlı olarak da karaciğer histoloji sonuçlarında apoptik lezyonlar görülebilmektedir (Sadzuka ve ark., 1991; Liu ve ark., 1998; Zicca ve ark., 2002).

Kobaylarda cisplatin ile ototoksisite oluşturularak Franceschi ve arkadaşları tarafından elde edilen koklear histoloji sonuçlarında, corti ve spiral ganglion organlarında değişiklikler görülmüştür. Cisplatin hücre değişiklikleriyle, spiral ganglion ve corti organının normal mikro mimarisinde azalmalara ve geniş kayıplara neden olmuştur. Ayrıca iç ve dış silyumlu hücrelerin yokluğu ile Corti organının komple yokluğu dikkati çekmiştir. Corti organının hücre çekirdiklerinin çoğunda platin yüklenen DNA varlığı görülmüştür. Bunun yanında normal dozlarda uygulanan cisplatin sonucunda stria vaskularis de herhangi bir değişiklik görülmezken, yüksek doz cisplatin uygulamalarında stria vaskularis de hücre hasarları görmek mümkün olmuştur. Spiral ganglion hücrelerde ise dağınık, düz bir

izgi şeklinde, stoplazmalarında vakuolleşmeler tarzında morfolojik değişimler göstermiş, spiral ganglion nöronlarında azalmaya neden olmuştur. Tüm bu değişikliklerin yanında DNA’da (genotoksik) hasara rastlanmamıştır (Franceschi ve ark., 2011).

Bahsedilen cisplatinin böbrek, işitme organları ve periferel sinir sistemine olan ve nerdeyse tamamen açıklanmış bu toksik etkilerinden dolayı adeta bir biomarkır gibi cisplatin kullanılmaktadır. Çeşitli dozlar uygulanarak birtakım iyileştirici ajanlarla bu kemoteaptik ajanın istenmeyen etkileri ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır. Böylece bazı kimyasal maddelerin hem bu toksikasyon üzerine etkileri hem de hedef organa etkileri araştırılmaktadır (Mendonça ve ark., 2013; Eum ve ark., 2013).

4. NARİNGİN ve FLAVONOİDLER

Flavonoidler, meyve ve sebzeler ile diğer bitkilerde doğal olarak oluşan bir kimyasallar grubu olup (Montanari ve ark., 1997), insan sağlığı üzerinde olumlu etkileri olan ve bitkilerde bulunan düşük molekül ağırlıklı doğal bileşikler olarak tanımlanır (Sghaier ve ark., 2011; Felicia ve ark., 1997). Biyoflavonoidler olarak da adlandırılmaktadır. Bu nedenle flavonoidler bitki polifenolleridir (Cooray ve ark., 2004).

Günümüze kadar binlerce fenolik madde tanımlanmış olup bunların 2000’den fazlası doğal flavonoid olduğu tespit edilmiştir (Shahidi ve ark., 1995). Flavonoidlerin biyolojik aktivitelere ilişkin çalışmalar ilk kez 1936 yılında Rusznyak ve Szent-Gyorgyi tarafından yayınlanmıştır (Rusznýák ve Szent-Gyrgyi, 1936).

Bitkilerin yaprak, iek, meyve gibi canlı dokularında glikozitler, odunsu dokularında aglikonlar, çekirdeklerinde ise her iki form özelliğinde yer almaktadırlar (Shahidi ve ark., 1995). Glikozların hidrolazisyonu sonucunda şeker ve şeker dışında

bileşik olmak üzere iki bileşik ortaya çıkmakta ve şeker dışındaki oluşan bileşene Aglikon denilmektedir (Cemeroğlu, 2011).

Flavonoidler meyve, sebze, çay, kahve ve şarap gibi bitkisel kaynaklı yiyecek ve içeceklerde bulunmaktadır. Meyve ürünlerine; narenciyegiller, üzümler, kuşburnu, kayısı, vişne, elma, kuş üzümü, yaban mersini, sebze ürünlerine; soğan, yeşil biber, brokoli, domates, ıspanak, içeceklere ise; kırmızı şarap, kahve, çay, kahve çekirdeği, soya ürünleri ve baharatlar örnek gösterilebilir (Vıskupicova ve ark., 2008; Sultana ve Anwar, 2008). Flavonoidler başlangıçta bitkilerin fizyolojik yapılarındaki rolleri ele alınmakta iken, son yıllarda sağlık üzerindeki etkileri önem kazanmış, özellikle antioksidan etkisi nedeniyle dikkati üzerine toplamayı başarmıştır (Ross ve Kasum, 2002; Mustafa ve ark., 2010).

Flavonoid alımının koroner kalp hastalıkları ile kanser gibi hastalıkların önlenmesinde rol oynadığı çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (Serafini ve ark., 2006). Flavonoidler, hücre sistemi içerisinde çeşitli biyolojik etkilere sahiptir (Hollman ve Katan, 1997). Bunun yanında antimikrobiyal, antiviral, antiülserojenik, sitotoksik, antineoplastik, mutajenik, anti-inflamatuar, antioksidan etkilerinin olduğu da belirtilmiştir (Formica ve Regelson, 1995). Flavonoidlerin antioksidan etkinlikleri, lipid peroksidasyonunu durdurmaları ile açıklanmaktadır. Flavonoidlerin mutajenliği kanıtlanmış çalışmalarda flavonoid bileşiklerin çeşitli deney hayvanlarında tümör gelişimini durdurduğu tespit edilmiştir (Robards ve Antolovich, 1997). Polifenol türevli maddeler serbest radikallere ve fenoksi radikallerin oluşturduğu oksidatif strese karşı kritik önem taşımaktadır (Kagan ve Tyurina, 1998). En çok bilinen flavonoidlerden naringin ve metal şelatı; antioksidan ve serbest radikal yok edici özelliğindedir (Jung ve ark., 1983). Literatürde flavonoidlerin mutajenlere karşı (Bearand ve Teel, 2000) ve lipid peroksidasyonuna karşı etkileri olduğu bildirilmiştir (Chen ve ark., 1990).

Flavonoidlerin karbon iskeleti, iki fenil halkasının propan zinciri ile birleşmesinden oluşan ve 15 karbon (C) atomundan oluşan, difenilpropan (C6-C3-C6) yapısındadır. Flavonoidler iki benzen halkası (A ve B)'den oluşur ve bu iki

benzen halkası arasında oksijen içeren pyrene halkası (C) bağlanmıştır. Flavonoidler C halkasının C-3 pozisyonunda hidroksil grubu bulunduran flavonoidler 3-hidroksi flavonoidler olarak sınıflandırılırlar. Eğer flavonoidlerin C halkasının C-3 pozisyonunda hidroksil grubu yoksa bunlar 3-desoksiflavonoidler yani flavanon ve flavonlar olarak sınıflandırılır (Erlund, 2004). Flavonoidlerin yapısındaki OH gruplarının, reaktif özelliklerinden dolayı kolaylıkla glikozitlenmesi mümkündür (Bilaloğlu ve Harmandar, 1999).

Fenolik bileşikler, fenolik asitler ve flavonoidler olarak iki gruba ayrılmaktadır (Cemeroğlu, 2013). Flavonoidler genel olarak; flavonlar, flavanonlar, flavonoller, isoflavonoidler, antosiyaninler ve flavanlar olmak üzere olarak 6 temel flavonoid sınıfında toplanmaktadır (Peterson ve Dwyer, 1998). En yaygın flavanonlar, portakal da bulunan hesperetin, greyfurtta bulunan naringenindir. Her ikisi de bitki dokularında ve kabuklarında glikozitleri olan hesperedin ve naringin halinde bulunurlar (Whitman ve ark., 2005).

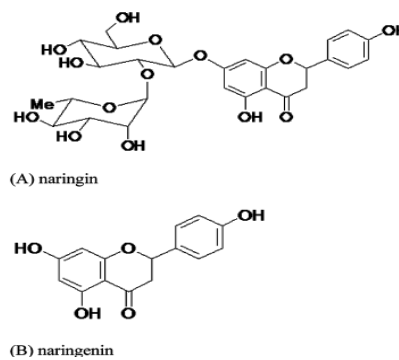
4.1. Naringin ve Yapısı

Naringin (4',5,7-trihidroksiflavon-7-rhamnoglukozit) bitkisel bir flavonoiddir. Naringin pek çok narenciye ve greyfurttaki en önemli ve aktif glikosid flavonandır (Chen ve ark., 1990; Kroyer, 1986). Greyfurtta tipik acı tadı veren bileşiktir. Naringin saf şekli sarımsı bir toz formundadır. Oral olarak verildiği zaman intestinal mikroflora tarafından emilebilir formda olan en önemli metabolite naringenine (4',5,7-trihidroksi flavon) hidrolize edilir (Ameer ve ark., 1996).

Turunçgillerde acılık etmenlerinden bir grubu oluşturan en önemlisi portakala kendine özgü tadını veren ve flavonoid grubunda yer alan naringindir. Yaklaşık %90'ı meyvenin albedo ve dilim zarlarında bulunan naringinin erime noktası 171 derece, suda ve alkolde çözünür özellikte olup tadıldığında ise hissedebileceğiniz yoğun bir acılığa sahiptir (Hendrickson ve Kesterson, 1957; Barmore ve ark., 1986).

Acı tat veren maddeler olarak bilinen flavanon glikozitler (neohesperidosit) asit ve enzimlerle hidrolize olurken alkalilerde bu mümkün değildir. Flavonun dihidro türevleri ise flavanonlardır. En önemlileri naringenin, naringin, hesperidin ve hesperetindir. Naringin naringenin, hesperidin ise hesperetin glikozitidir. Greyfurt ve portakalda bol miktarda bulunurlar (Rice-evans ve ark., 1995).

Naringin'in miktarı meyvenin çeşidine, büyüklüğüne, yetiştiği yere ve işleme tekniğine göre değişmekte olup greyfurt için ortalama 1,8 – 6,2 gr. arasındadır (Altan, 1983). Naringin'in formülü $C_{27}H_{32}O_{14}$ olup beyaz kristal yapıda bir bileşiktir. Naringin, neohesperidos (glikoz + rhamnose, 2-pozisyonda) acılık veren şekere sahipken, naringenin acı olmayan izomeri narirutin, rutinose (glikoz + rhamnose, 6-pozisyonda) içerir. Naringin seyreltik mineral asit içerisinde naringenin, glikoz ve rhamnose hidrolizlenir (Braddock, 1999). Naringin (N) α -ramnosidaz ve β glikosidaz gibi enzimlerin aktivasyonu ile naringenine (NG) dönüşebilmekte (Shiratori ve ark., 2005). Oral yolla alındığında yine bu enzimler tarafından emilebilir formu olan naringenine metabolize olmaktadır (Pari veAmudha, 2011). Ayrıca bu enzimler sayesinde prunin, rhamnoz ve glikozada parçalanabilmektedir (Jagetia ve ark., 2007). Naringin ve naringenin kimyasal yapısı Şekil 2' de gösterilmiştir.



Şekil 2. Naringin ve aktif metabolite Naringen'in kimyasal yapısı (Tsai veTsai 2012).

Oral yoldan alındığında yavaş bir şekilde emilen, ortalama 6 saatte maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşan ve ortalama 10 saat içinde vücuttan atılan naringin genelde safra yoluyla ve daha az miktarda ise idrar ile atılır. Suda çözünürlüğü oldukça azdır. Yang ve arkadaşları yaptıkları rat çalışmasında 50, 250, 1250 mg/kg/gün tekrarlanan dozlarında naringinin 1, 32, 93 ve 184 günlük zaman kesitlerinde ortalama plazma konsantrasyonlarını 6-8 saat olarak belirtmişlerdir (Yang ve ark., 2012).

4.2. Naringin İçeren Bitkiler

Greyfurtların acı tadını veren naringin bir flavanon glikoziti olup greyfurt, pummelo ve diğer turunçgillerden acı veya ekşi portakal denen bir portakal türü olan *Citrus Aurantium*larda da bulunmaktadır (Cemeroğlu, 2011). Naringin (4',5,7-trihydroxyflavanone-7-rhamnoglucoside) greyfurt suyunda, greyfurtta ve turunçgillerde en baskın flavanonu olup (Ngandothers 2000), Naringen'in (4',5,7-trihydroxyflavanone) gibi antioksidan ve antiinflamator aktivite göstermektedir (Jagetia ve ark., 2002). Naringin, *Citrus paradise* (greyfurt), *Citrus sinensis* (portakal), *Citrus unshiu*, *Citrus nobilis*, *Citrus tachibana*, *Citrus junos*, *Artemisia selengensis*, *Artemisia stolonifera*'nın meyvelerinde, *Cudrania cochinchinensis*'in köklerinde, *Poncirus* türlerinin meyvelerinde, *Mabea fistulifera*, *Swartzia polyphylla*'nın meyvelerinde bulunmaktadır (Jagetia ve Reddy, 2002).

4.3. Naringin'in Koruyuculuk Etkisi

Naringin'in antimutajenik, antimikrobial, antiinflamatuvar, kolesterol düşürücü, serbest radikalleri toplayıcı ve antioksidant etkileri gibi tedavi edici özellikleri vardır (Jeon ve ark., 2004). Naringin ve naringenin antioksidant aktivitelerinde *in vivo* önemli bir role sahip olabilir. Bu bileşiklerin antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri iltihaplı hayvan deneyi modellerinde araştırılmıştır (Ameer ve ark., 1996). Naringin'in etkisi *in vivo* ve *in vitro* farklı olabilmektedir. Naringin ve naringenin metabolik farmakokinetiği kıyaslandığında naringenin sıçanlara damar ve oral yolla, naringin ise sadece ağız yoluyla verilmektedir. Naringen'in serumdaki konsantrasyonu

enzimatik parçalanmadan önce ve sonra ölçülmüştür. Ağızdan alınan naringinin biyoyararlılığı % 4'dür oysa naringenin alındığında % 8'e arttığı gösterilmiştir (Hsiu ve ark., 2002).

4.4. Naringin'in Hiperlipidemi Üzerine Etkisi

Deneyisel modellerde yüksek yağlı-diyet ile beslenen sıçanlarda oluşturulmuş Hiperlipidemi de yükseltilmiş plazma lipid konsantrasyonlarının naringin takviyesi ile düşürüldüğü görülmüştür. Naringin'in kolesterolü düşüren güçlü bir ajan olması hepatic HMG-CoA redüktazı inhibe etmesiyle ilişkilendirilmiştir (Shin ve ark., 1999). Knockout fareler üzerinde yapılan bir çalışmada naringinin LDL reseptörünü ve kolesterolü düşürücü etkisi gözlenmiştir (Li ve ark., 2004a). Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da naringin eklenmesi kolesterolle beslenen farelerde plazmadaki kolesterolün düşmesine katkıda bulunmuştur (Kim ve ark., 2004).

4.5. Naringin'in Hipertansiyon Üzerine Etkisi

Yüksek karbonhidrat ve yüksek yağ oranı diyet ile beslenen obez farelerde yüksek tansiyon geliştirilmiş naringin takviyesi ile hipertansif sıçanlarda vazodilatasyon etki göstererek tansiyonu düşürdüğü görülmüştür (Alam ve ark., 2013).

4.6. Naringin'in Kemik Gelişimine Etkisi

Naringin'le deney yapılmış sıçanlarda kemik gelişiminin, uyluk kemiğinin uzunluğu, çapı, kalsiyum ve fosfor seviyesi yönünden daha ileri de olduğu görülmüştür. Daha fazla naringin alan sıçanların kemiklerin mineral yoğunluğu daha fazla olarak tespit edilmiştir. Bu da naringinin osteoporoz üzerinde olumlu etki ettiğini göstermektedir (Wei ve ark., 2007).

4.7. Naringin'in Kardiyak Toksisitesi Üzerine Etkisi

Izoproteranol kaynaklı miyokart enfarktüsü sıçanlarda naringin takviyesi günlük 40 mgr/kg verilerek engellendiği görülmüştür. Ayrıca, lipid peroksidasyonu azaltılmış antioksidan enzimleri geliştirilmiş ve isoperitonel ile tedavi edilen sıçanların kalplerinde inflamatuvar hücrelerin ve fibrozisin azaldığı görülmüştür (Rajadurai ve ark., 2006). Naringin kaynaklı kardiyomiyosit koruma mekanizması son zamanlarda ortaya çıkmıştır (Huang ve ark., 2013). Yüksek yağlı diyet deney hayvanların kalbinde fibroze neden olur. Fibrozis erken aşamada, büyük inflamatuvar hücrelerin özellikle makrofajların kalbin sol ventrikülüne sızmasıyla başlar. Böylelikle fibrozis sol ventrikül genelinde daha sonra kalp kasının damar bölgesinde yayılım gösterir. Dilatasyona ve balonlaşmaya neden olur (Panchal ve ark., 2011). Bu sıçanlarda naringin takviyesi ile sol ventrikülde inflamatuvar hücrelerini ve fibrozis gelişimini azalttığı görülmüştür (Alam ve ark., 2013).

4.8. Naringin'in Antioksidan Etkisi

Naringin serbest radikalleri temizlemesi antioksidan etkileri radikallere hızlı şekilde hidrojen atomu aktarması ile gerçekleştirme özellikleri taşıyan bileşikler içerir. Naringin'in C halkasında C-4'de karbonil grup ve A halkasındaki C-5'deki ve B halkasının C-4'ündeki hidroksil grubu bulunmaktadır. Naringin gibi C-4 karbonil grup ve C-3 veya C-5 hidroksil grupları içeren flavonoidler demir iyonları ile şelatlar oluşturmakta ve flavonoidlerin metal iyonlarını ayırma yetenekleri Fenton sisteminde serbest radikallerin oluşmasını engelleyerek anti-lipoperoksidatif özelliğe katkıda bulunmaktadır. Flavonoidler serbest radikalleri temizleme aktivitelerini demir iyonları ile kompleksler oluşturduktan sonra da korumaktadır ve bu metal iyon şelatların oluşumu flavonoidlerin antioksidan mekanizmalarından biridir (Cook ve Samman, 1996).

4.9. Naringin'in Cytochrome P450'ye Etkisi

Cytochrome P450 karaciğerdeki ilaç metabolizmasında yer alan tipik bir enzimdir, birçok ilacın parçalanması için çok önemlidir (Hidaka ve ark., 2006). Bazı ilaçlar greyfurtla birlikte alındığında biyoaktivitelerinde artış gösterir (Kupferschmidt ve ark., 1998). Çalışmalar greyfurt suyunun CYP3A'nın katalitik aktivitesini güçlü şekilde inhibe ettiğini göstermektedir. Bu etkinin nedeni insandaki Cytochrome P450 (CYP) 3A4 enziminin naringin tarafından inhibe edilmesidir (Hidaka ve ark., 2006).

4.10. Naringin'in Oksidatif Stres ve Serbest Radikal Hasar Üzerine Etkisi

Naringin ve naringenin serbest radikalleri güçlü temizleyici ve lipid peroksidasyonu önleyici önemli etkileri mevcuttur. Bu özelliği sayesinde, hücreyi serbest radikal saldırılarına karşı korur ve böylece lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Naringenin'in lipofilik doğası, lipidbilayere (ikili lipit tabakası) bağlanmasını kolaylaştırarak serbest radikal oluşumunu indirgeyerek hücre zarını korur. (Renugadevi ve Prabu, 2009).

4.11. Naringin'in Kanser Üzerine Etkisi

Naringin'in meme kanseri hücre proliferasyonunu ve meme tümörü gelişimini önleyici olduğu gösterilmiştir (So ve ark., 1996). Naringin serbest radikal süpürücü, lipit düşürücü, anti-enflamatuar, anti-kanserojen ve antioksidan etkileri içeren çeşitli farmakolojik ve terapötik özellikleri olan bir flavonoiddir. Naringin için uygulanan dozlarda Gaur ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada naringin 50 ve 100 mg/kg dozda 7 gün boyunca intraperitoneal olarak uygulanmış ve herhangi bir toksisiteye rastlanmadığı görülmüştür (Gaur ve ark., 2009). Singh ve Chopra'nın yaptıkları iskemi-reperfüzyon çalışmasında naringini 400 mg/kg dozunda intragastrik olarak uygulamışlar ve herhangi bir toksisiteye rastlamamışlardır (Singh ve Chopra, 2004). Yine Aggarwal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada naringini 50 ve 100 mg/kg

dozunda 10 gün süre ile uygulamışlar ve herhangi bir toksisiteyle karşılaşmadıklarını görmüşlerdir (Aggarwal ve ark., 2010).

Postmenopozal kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada flavonoid içeren zengin diyetin akciğer kanserine yakalanma riskinin azaldığını ortaya konmuştur (Sghaierve ark., 2011). Ayrıca flavanoidlerin, pankreas kanserine yakalanma riskini %25 oranında azalttığı görülmüştür (Rossi ve ark., 2012). Birçok epidemiyolojik çalışmada flavonoidlerin kardiyovasküler hastalık ve kanser gelişim riskini de düşürdüğü görülmüştür. Rapor sonuçlarının temelinde invitro ortamda flavonoidlerin çeşitli antikanser etkileri bulunmuştur (Choi, 2007). Naringen'in ratlarda kan-beyin bariyerini geçtiği ise doğrulanmış olup merkezi sinir sistemini etkilemek için kullanılabileceği ortaya konmuştur (Yi ve ark., 2010).

4.12. Naringin'in Sinir Sistemi Üzerine Etkisi

Chtourou ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada cisplatin ile tedavi edilen yaşlı sıçanlarda tüm davranışsal, biyokimyasal ve moleküler değişikliklerin, bir flavanoid olan naringin ile anlamlı bir şekilde engellendiği, cisplatine bağlı bilişsel işlev bozukluğu, oksidatif stres kaynaklı etkilerinin olduğu, ayrıca kemoterapi kaynaklı periferik nöropati de bilişsel olumsuzlukların önlenmesinde naringinin olumlu etkileri görülmüştür. Naringin'in cisplatin kaynaklı bilişsel bozukluklarını hafiflettiği, kemoterapi kaynaklı periferik nöropati ve bilişsel bozukluklarına karşı naringin ve naringin ile zenginleştirilmiş beslenme ve tedavi rejiminin olumlu etkiler yarattığını görmüşlerdir (Chtourou ve ark., 2015).

Bu çalışmanın amacı; çeşitli hastalıklarda ve deney hayvanlarıyla oluşturulan hastalık ve toksikasyon modellerinde naringin fenolik bileşiklerinin antioksidan sistemi destekleyerek oksidatif stresi azalttığı ve böylelikle tedavilere katkı sağlayabildiği anlaşılmaktadır. Kanser tedavisinde kullanılan cisplatinin santral sinir sistemi, perifer sinir sistemi, kranial sinirler veya hepsinin kombinasyonunda cisplatin kullanımı sonucunda hasar oluşabilmektedir. Tedaviyi sınırlandıran bu etkilerinin ortaya çıkmasında oksidatif stres, inflamasyon ve apoptozisin etkili

olduğu düşünülürse, cisplatinle tedavideki olumsuz yan etkileri naringinin hafifletebileceği düşünülmektedir.

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

5.1 Gereç

5.1.1. Hayvan Materyali

Bu çalışma için, Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 49533702/103 karar sayılı ve 27/10/2015 tarih ve AKÜHADYEK -505-15- referans numarasıyla onay alınmıştır.

Araştırmada Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Biriminden sağlanan 48 adet 10-12 haftalık 180-220 gr ağırlığında erkek Sprague Dawley Rat kullanıldı. Deney süresince hayvanlara adlibitum standart rodent yemi ve çeşme suyu verildi. Hayvanlar polipropilen kafeslerde, 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık odalarda ve $22 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta ve uygun nemde barındırıldı. Bir haftalık adaptasyon sürecinden sonra deneye başlandı. Çalışma grupları; her biri 12 rattan oluşan; 4 deney grubundan oluştu.

5.2. Yöntem

Çalışmada kullanılan 48 hayvan, rastgele örnekleme ile 12'şerli gruplara ayrıldı. Çalışma grupları ve uygulanan yöntemler gruplara göre ayrıntılı bir şekilde aşağıda belirtildi.

5.2.1. Deneme Gruplarının Oluşturulması

1. Grup (Kontrol): Bu gruptaki hayvanlara sadece gastrikgavaj (GG) ile etken maddelerin çözücüsü olarak % 0.9'luk izotonik uygulandı.

2. Grup (Cisplatin uygulanan grup): SF içinde çözölen cisplatin 10 mg/kg dozunda çalışmanın sadece 5. gününde İ.P. yolla cisplatin (cisplatin 100 mg, 1mgr/ml, Onco-Tain) uygulandı.

3. Grup (Naringin uygulanan grup): SF içinde çözölen 50mg/kg naringin (naringin, N1376-Sigma life science) çalışmanın 1. gününden itibaren 15 gün süresince gavaj yolla uygulandı.

4. Grup (Cisplatin + Naringin uygulanan grup): SF içinde çözölen cisplatin 10 mg/kg dozunda 5. gün 1 kere İ.P. yolla uygulandı, SF içinde çözölen 50 mg/kg naringin 15 gün süreyle gavaj yolla uygulandı.

5.2.2. Örneklerin Toplanması

Denemenin sonunda hayvanlar 5 mg/kg Ksilazin HCl (Alfazyne®, EGE-VET) ve 5 mg/kg Ketamin HCl (Alfamin®, EGE-VET) ile anesteziye alındı. Kısırtma, kas tonusları ve palpebral refleksler gözlenerek anestezi derinliği kontrol altında tutuldu. Anestezi altındaki tüm hayvanlardan intra kardiyak punksiyon ile kalbin sol ventrikülünden enjektör yardımıyla alınan kan örnekleri jelli cam serum ve hemogram tüplerine toplandı. Ratlardan alınan kanlar 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum ve plazmaları ayrılıp biyokimyasal ölçümler için -20°C sıcaklıkta saklandı.

5.2.3. Histopatolojik Yöntem:

Tüm ratlar kardiyak kanlarının alınmasını takiben sakrifiye edildi. Nekropsiye alınan ratların organ ve dokuları sistemik olarak tamponlu formalin solüsyonuna alındı; 48 saat süreyle tespit edildi. Rutin doku takibinden sonra parafinde bloklandı. Mikrotomla 4-6 mikron kalınlığında kesilerek Hematoksilen-Eozin (HE) yöntemi ve özel histokimyasal yöntemi olarak da Cresyl Violet (CV) boyama yöntemi

uygulandı. Periferel sinir ve beyin örnekleri ışık mikroskobunda incelenerek dokulardaki değışiklikler değerdendirildi.

5.2.4. İmmunohistokimyasal Yöntem:

Denemenin sonunda periferel sinir örnekleri, immunohistokimyasal olarak glial fibrillary acidic protein (GFAP) ve Neurofilament (NF) markerı ile boyandı. Bu amaçla kesitler deparafinize ve rehidre edildi. 10 dakika % 3'lük Hidrojen Peroksit solüsyonunda tutularak endojen peroksidaz aktivitesi ortadan kaldırıldı. Mikrodalgaya uyumlu basınçlı tencerede pH 6.0 sitrat tamponuna konarak 800 watt güçte, 20 dakika antijen ortaya çıkarma uygulaması yapıldı. Daha sonra 15 dakika serum bloklaması uygulandı ve primer antikor olan rabbit poliklonal antineurofilament (1/200 dilüsyon, N4142, Sigma Aldrich - Missouri, ABD) antikorı ile poliklonal anti glial fibrillary acidic protein (1/50 dilüsyon, RB-087-A, Thermo Fischer Scientific-ABD) damlatıldı ve oda ısısında 2 saat inkübe edildi. Daha sonra biotinli Anti-Rabbit IgG (Vector, BA-1100, 1/200 dilüsyon) damlatıldı ve oda ısısında 1 saat inkübe edildi. Bu aşamadan sonra Avidin Biotin peroksidaz kiti (Vector Inc, Vectastain Elite ABC Kit, PK-6100) damlatıldı 30 dakika oda ısısında inkübe edildi. Bağlantıları renklendirmek için peroksidaz substratı olan 3-amino-9-ethyl carbazol (AEC, Vector Inc, ImmPACT AMEC Red, SK-4285) damlatıldı. Zemin, Gill's (I) hematoksileni ile boyandı. Aköz yapıştırıcı ile yapıştırılarak ışık mikroskobunda (Zeiss Axiolab.A1) incelendi ve mikroskop kamerasında (Zeiss Axiocam ICc5) fotoğraflandı.

5.2.5. Biokimyasal Yöntem:

Sunulan tez çalışmasında gerçekleştirilen biyokimyasal analizler, denemenin 15. gününde ratlardan alınan kanlardan elde edilen serum numunelerinde gerçekleştirildi. Bu amaçla ratlar anesteziye alındıktan sonra, üst batin açılarak gerekli olan kan örnekleri kalbin sol ventrikülünden 10 mL'lik enjektör kullanılarak alındı. Biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri, buzdolabında dinlendirildi. Sonrasında tam kandan serum elde edilmesi işlemine geçildi. Bunun için biyokimya tüplerinde

bulunan tam kan santifürüj cihazına (Hettich 320R) alındı ve 3000 rpm'de 15 dak. +4 °C de santrifüj edilerek serumlar elde edildi. Elde edilen serumlar analiz edilmek üzere Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarlarına soğuz zincirde transfer edildi. Her bir deney hayvanına ait kan örneklerinden elde edilen serum numunelerinde; Üre (BUN), Kreatinin seviyeleri ile Laktatdehidrojenaz (LDH), Kreatin kinaz (CK), Alanin transaminaz (ALT) ve Aspartat transaminaz (AST) enzim aktiviteleri belirlenmiştir.

5.2.6. İstatistiksel Analizler

Elde edilen bulguların istatistik hesaplamaları, SPSS 18.0 paket programı kullanılarak yapılmış, çalışmada elde edilen veriler "ortalama $\pm$ standart sapma" olarak ifade edilmiştir ($X \pm SD$). Gruplara öncelikli olarak normalite testi uygulanmış, tüm verilerin normal dağılımlı oldukları tespit edilmiştir. Bu bağlamda normal dağılımlı oldukları anlaşılan verilere parametrik testlerden varyans analizi ANOVA testi uygulanarak istatistiksel ilişki belirlenmiştir. İstatistiki farkın olduğu gruplarda hangi gruplar arasında istatistiki fark olduğu ise Duncan posttesti kullanılarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki farklılıklar verilerin sağ üst kısmında üst simge halinde harfler (^{a, b, c} gibi) ile ifade edilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Biokimyasal Bulgular

Elde edilen serumlardan biyokimyasal olarak; üre, kreatinin, alt, ast, ck, ldh parametreleri ölçüldü. Veriler SPSS programında değerlendirilerek tablolar halinde aşağıda verildi.

Bu kapsamda serumda analizi gerçekleştirilen karaciğer fonksiyon enzimleri (ALT, AST, LDH) incelendiğinde (Tablo 1), cisplatin enjeksiyonu ile karaciğer fonksiyon enzimlerinin aktivitelerinin istatistiki düzeyde anlamlı olacak şekilde azaldığı

belirlendi. Tek başına naringin uygulanan grupta (grup 3) da analizi gerçekleştirilen karaciğer fonksiyon enzim aktivitelerinin kontrol grubuna göre azaldığı belirlendi.

Tablo 1. Karaciğer Fonksiyon Testleri Sonuçları

Gruplar	ALT(U/L)	AST(U/L)	LDH(U/L)
Grup 1 (kontrol)	48,08 ± 10,09 ^c	194,6 ± 46,25 ^c	2106,6 ± 531,8 ^c
Grup 2 (Cisplatin grubu)	8,70 ± 5,19 ^a	84,54 ± 19,42 ^a	120,2 ± 36,51 ^a
Grup 3 (Naringin grubu)	36,12 ± 9,88 ^b	123,9 ± 32,50 ^b	1071,0 ± 250,1 ^b
Grup 4 (Cisplatin+ Naringin grubu)	7,11 ± 4,39 ^a	119,6 ± 19,03 ^{a, b}	302,2 ± 117,3 ^a
P	0,000	0,000	0,000

Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir (n=7).^{a, b, c}: Aynı sütundaki farklı harfler gruplar arasındaki istatistiksel farklılığı ifade etmektedir. (P<0.05).

Cisplatin uygulandıktan sonra tedavi amacıyla naringin uygulandığında ise (grup 4), cisplatin grubuna göre ALT seviyelerinin değişmediği, bununla beraber AST ve LDH seviyelerinin bir miktar artış gösterdiği görülmektedir (Tablo 1). Bu veriler cisplatin uygulaması sonucu karaciğerde oluşan toksikasyonu naringinin azaltabileceğini göstermektedir.

Cisplatin toksikasyonunun etkilediği en önemli organlardan birisi de böbreklerdir. Cisplatin'e bağlı gelişen nefrotoksitede üre ve kreatinin seviyeleri hızla yükselir. Nitekim sunulan çalışmada da, cisplatin enjeksiyonu sonucunda grup 2 de, parametrelerin kontrol grubuna göre aşırı yükseldiği görülmektedir (Tablo 2). Üre ve kreatinin seviyelerinin aşırı yükselmiş olması böbrek fonksiyonlarının ciddi bir şekilde bozulduğunu göstermektedir. Cisplatin enjeksiyonu sonrasında naringin uygulandığında ise (grup 4), cisplatin grubuna üre seviyelerinde herhangi bir değişiklik görülmemiştir. Buna karşın 4. grupta uygulanmış olan naringin tedavisinin

kreatinin seviyelerini cisplatin grubuna göre yükselterek tedavi edici rol üstlenebileceği görülmüştür.

Tablo 2. Böbrek Fonksiyon Testleri Sonuçları

Gruplar	Kreatinin (mg/dL)	Üre (mg/dL)
Grup 1 (kontrol)	$0,46 \pm 0,05^a$	$41,81 \pm 3,79^a$
Grup 2 (Cisplatin grubu)	$5,69 \pm 2,09^c$	$606,2 \pm 106,8^b$
Grup 3 (Naringin grubu)	$0,40 \pm 0,6^a$	$42,6 \pm 5,07^a$
Grup 4 (Cisplatin+ Naringin grubu)	$2,98 \pm 0,97^b$	$548,1 \pm 157,8^b$
P	0,000	0,000

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir (n=7).

^{a, b, c} : Aynı sütundaki farklı harfler gruplar arasındaki istatistiki farklılığı ifade etmektedir. (P<0.05).

Kreatin kinaz kalbin çalışmasında herhangi bir sorun olup olmadığının belirlenmesinde yararlanılan biyokimyasal parametrelerden birisidir. Cisplatin ve çoğu kemoterapik ajan kreatin kinaz seviyelerinin düşmesine sebep olur. Sunulan çalışmada da CK seviyeleri incelendiğinde cisplatin uygulanan grupta (grup 2) kreatin kinaz seviyelerinin düştüğü belirlendi (Tablo 3). Tek başına naringin uygulanan grubun (grup 3) verileri incelendiğinde naringinin de kontrol grubuna göre CK seviyelerini bir miktar düşürdüğü söylenebilir. Cisplatin uygulaması sonrasında naringin tedavisi uygulandığında (grup 4) ise, cisplatin grubuna göre CK seviyelerinde istatistiki düzeyde anlamlılık oluşturacak düzeyde herhangi bir fark oluşturmadığı belirlendi. Bu veriler bize cisplatin toksikasyonu sonrası tedavi amacıyla verilen naringinin CK seviyeleri aracılığı ile herhangi bir tedavi edici etkisinin olamayacağını göstermektedir.

Tablo 3. Kreatin Kinaz (CK) Seviyeleri

Gruplar	CK (U/L)
Grup 1 (kontrol)	2872,0 ± 906,7 ^c
Grup 2 (Cisplatin grubu)	47,8 ± 64,5 ^a
Grup 3 (Naringin grubu)	1319,5 ± 536,4 ^b
Grup 4 (Cisplatin+ Naringin grubu)	198,4 ± 81,4 ^a
P	0,000

Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir (n=7).

^{a, b, c} : Aynı sütundaki farklı harfler gruplar arasındaki istatistiki farklılığı ifade etmektedir. (P<0.05).

6.2. Periferal Sinir Histopatolojik Bulguları

Nekropsi sonrası elde edilen periferal sinirlerin histopatolojik incelemesinde; değişik derecelerde mikroskobik bulgular elde edildi. Bulgular genellikle aksonlarda vakuoler genişlemeler, ödem, şıvan hücrelerinde proliferasyon ve çevrede mast hücre degranülasyonu şeklindeydi.

Bu bulguların şiddetine göre semi kantitatif olarak 1'den 4'e kadar rakamlar verilerek her vaka ayrı ayrı değerlendirildi. Buna göre normal periferal sinir = 0, hafif derecede değişiklikler = 1, orta derecede değişiklikler = 2 ve şiddetli derece değişiklikler için = 3 değeri verildi. Ham verilerin istatistiki değerlendirmesi sonucu elde edilen bulgular Tablo 4'te sunulmuştur.

Veriler incelendiğinde cisplatinin periferal sinirlerde oluşturduğu zedelenme miktarı, kontrol grubuna göre istatistiki düzeyde farklı ve yüksek bulundu (Tablo 4). Tedavi amacıyla naringin uygulanan grubun (grup 4) verileri ile negatif, kontrol grubunun (grup 2) verileri birbiri ile kıyaslandığında ise, cisplatin toksikasyonu ile

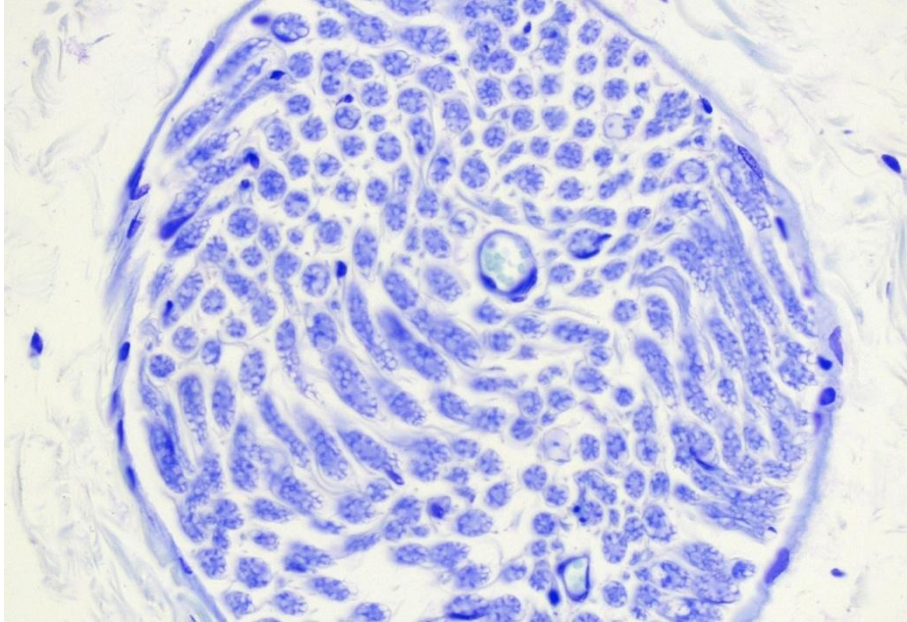
oluşan periferel sinir zedelenme oranlarının naringin tedavisi ile azaltılabileceği belirlenmiştir.

Tablo 4. Periferel sinir histopatolojik bulguları

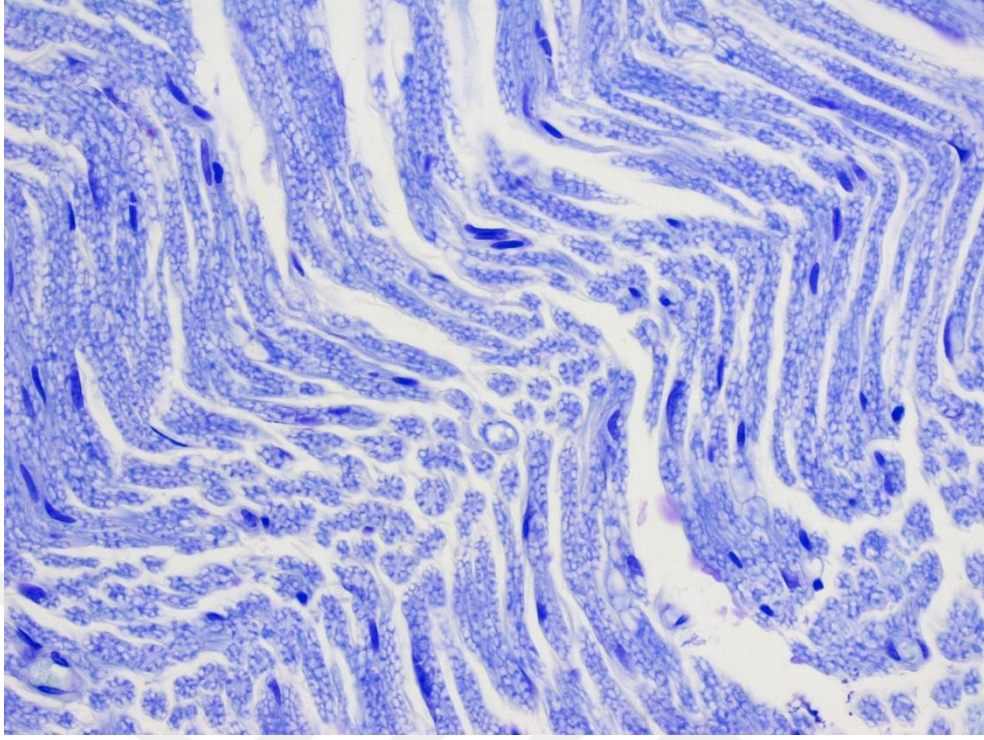
Gruplar	Periferel sinir zedelenme skorları
Kontrol grubu	$0,08 \pm 0,29^a$
Cisplatin grubu	$2,17 \pm 0,39^c$
Naringin grubu	$0,00 \pm 0,00^a$
Cisplatin + Naringin grubu	$1,67 \pm 0,49^b$
P	0,000

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir (n=12).

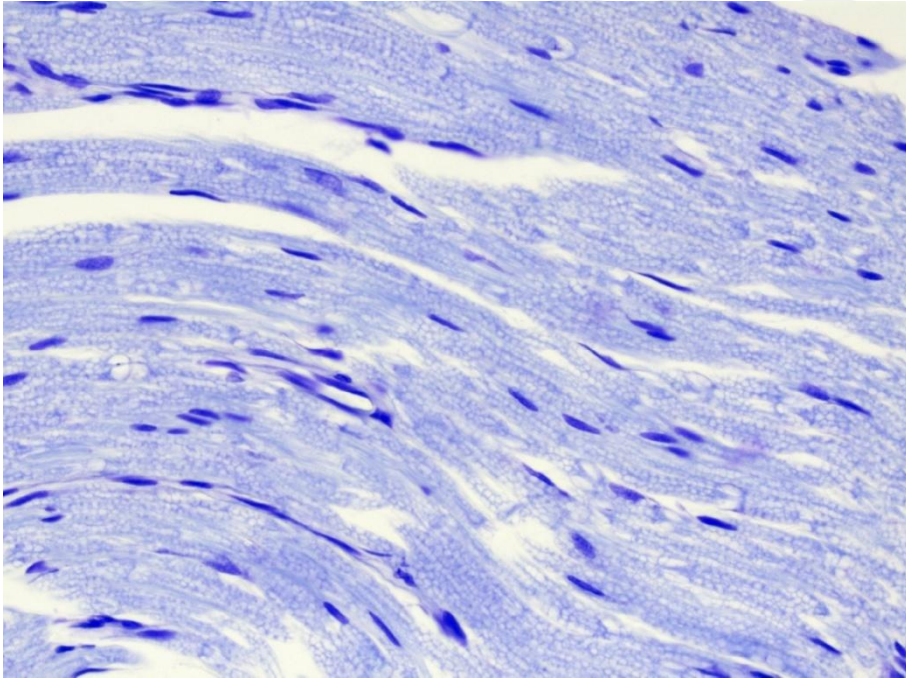
^{a, b, c}: Aynı sütundaki farklı harfler gruplar arasındaki istatistiki farklılığı ifade etmektedir. ($P < 0.05$).



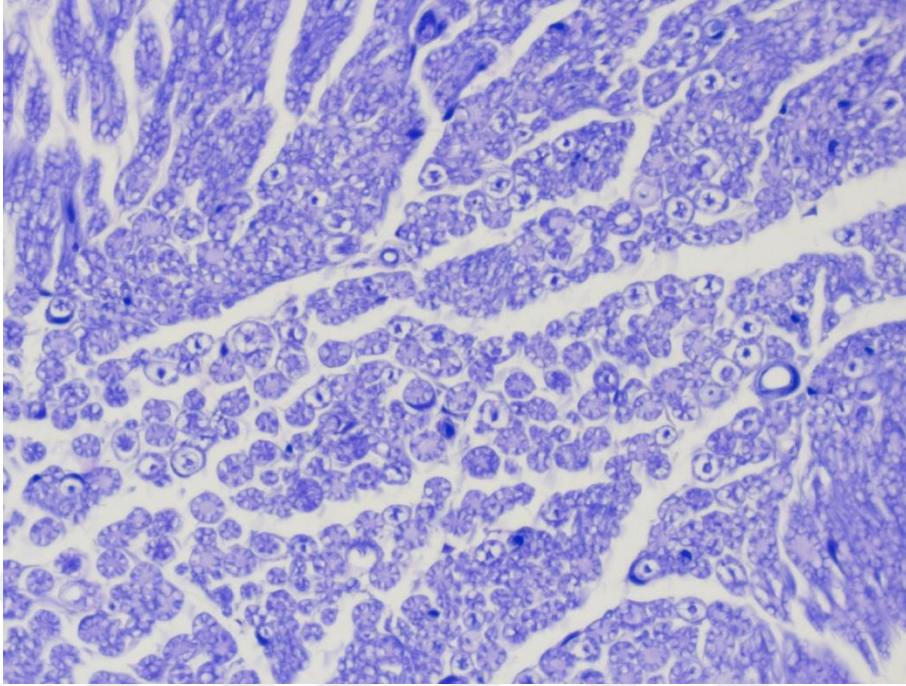
Şekil 3. Kontrol grubuna ait periferel sinirin boyuna kesiti; aksonlar normal görünümde. CresylViolet, 40x.



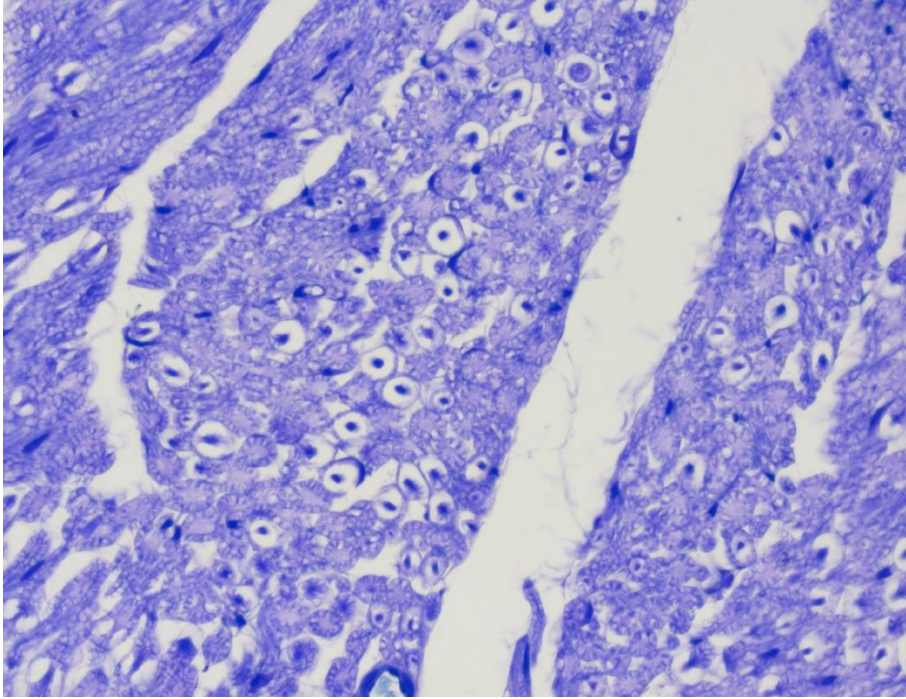
Şekil 4. Kontrol grubuna ait periferel sinirin enine kesiti; aksonlar normal görünümde. Cresyl Violet, 40x.



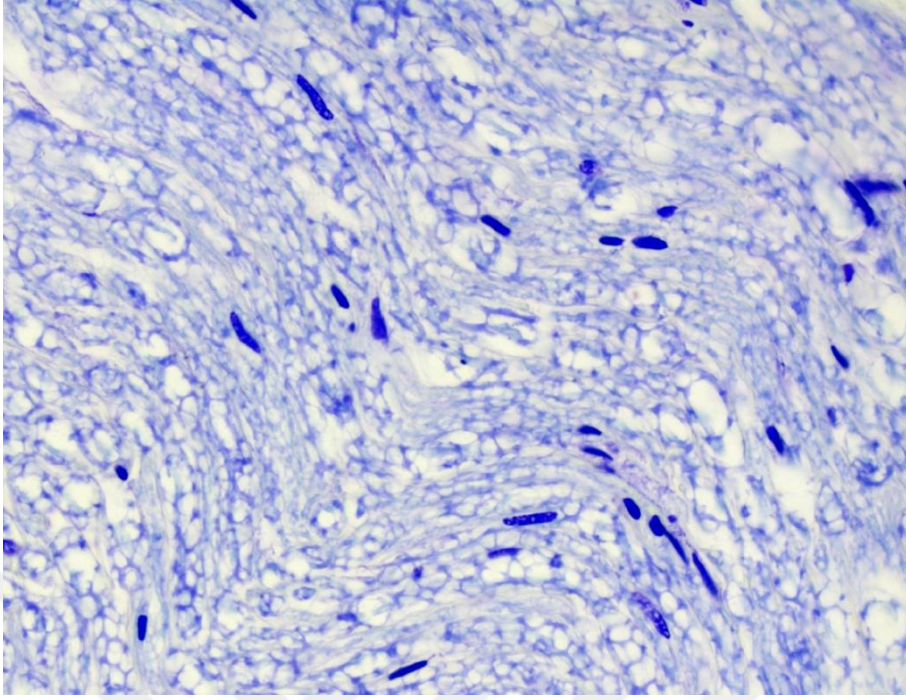
Şekil 5. Naringin grubuna ait periferel sinirin enine kesiti; aksonlar normal görünümde. Cresyl Violet, 40x.



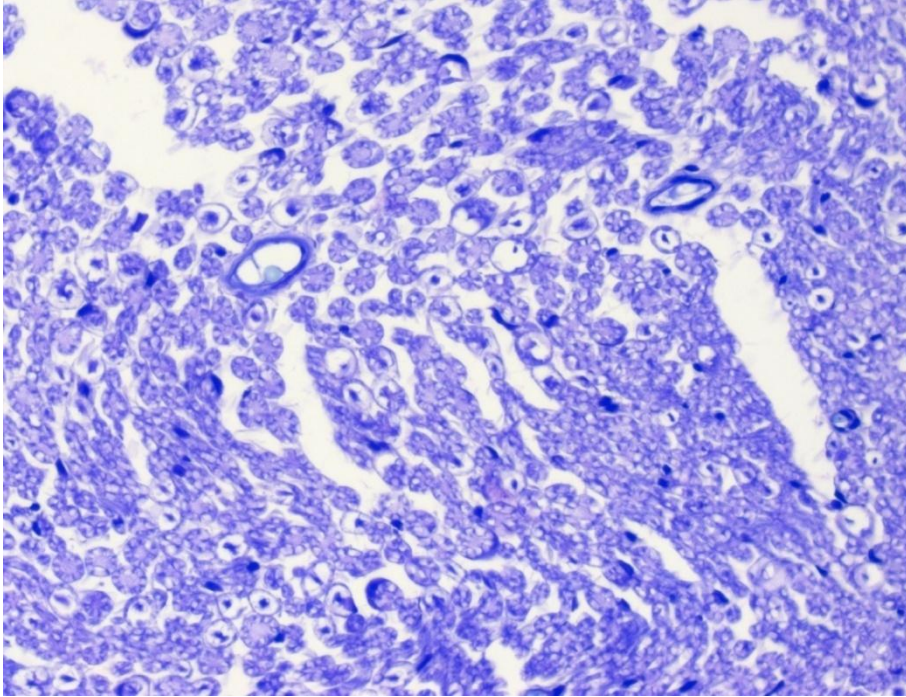
Şekil 6. Naringin grubuna ait periferel sinirin boyuna kesiti; aksonlar normal görünümde. Cresyl Violet, 40x.



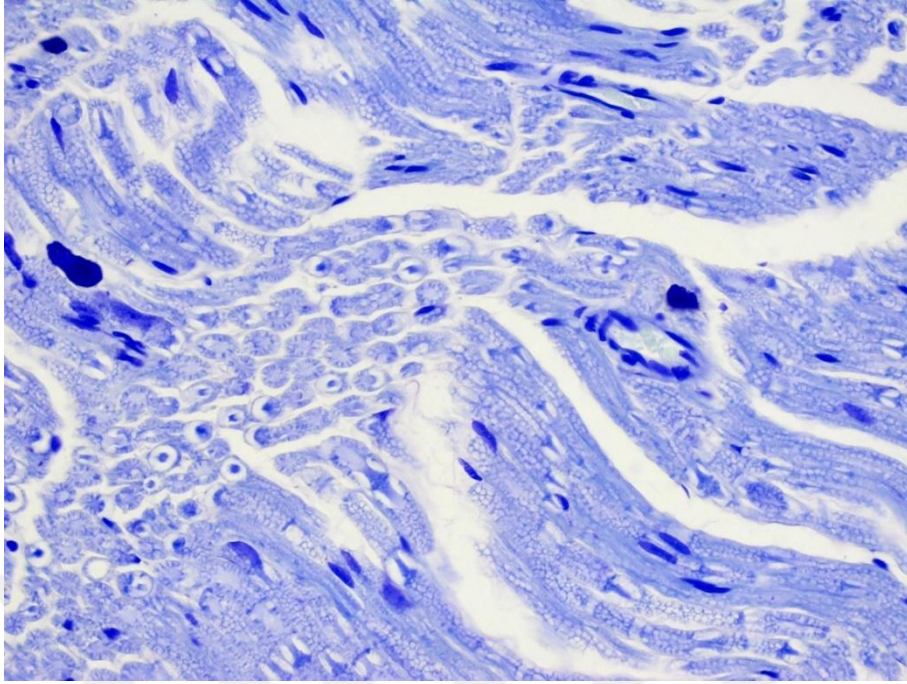
Şekil 7. Cisplatin grubuna ait periferel sinirin enine kesiti; aksonlarda şişme ve şiddetli dejeneratif değişiklikler. Cresyl Violet, 40x.



Şekil 8. Cisplatin grubuna ait periferel sinirin boyuna kesiti; aksonlarda şişme ve şiddetli dejeneratif değışiklikler. Cresyl Violet, 40x.



Şekil 9. Cisplatin+Naringin grubuna ait periferel sinirin boyuna kesiti; aksonlarda şişme ve dejeneratif değışiklikler. Cresyl Violet, 40 xs.



Şekil 10. Cisplatin+Naringin grubuna ait periferel sinirin enine kesiti; aksonlarda şişme ve dejeneratif değişiklikler. Cresyl Violet, 40x.

6.3. Beyin Hippocampus Bölgesinin Histopatolojik Bulguları

Hippokampus'un histopatolojik olarak incelenmesinde dejeneratif değişikliklere rastlandı. Bölgedeki primidal nöronlar büzüşmüş ve küçülmüş, sitoplazmaları eozinofilik bir renk almış ve çekirdekleri küçülmüş, çekirdekçikleri ise güçlükle seçiliyordu. Bölgenin histopatolojik değerlendirilmesi şöyle yapıldı; skor 0, herhangi bir hasar görmemiş hipocampal CA1 bölgesi; skor 1, birkaç dejeneratif nöron CA1 bölgesinde; skor 2, orta seviyede dejeneratif nöron hasarı; skor 3, CA1 bölgesinde şiddetli seviyede nöron hasarı (Tablo 5).

Ham verilerin istatistiki değerlendirmesi sonucu elde edilen bulgular Tablo 5'te sunulmuştur. Cisplatin uygulaması sonucu CA1 bölgesinde nöron hasarının arttığı belirlendi (Tablo 5). Veriler incelendiğinde cisplatin sonrasında naringin uygulanan grupta (grup 4), cisplatin grubuna göre istatistiki düzeyde herhangi bir fark oluşmadığı görülmektedir. Başka bir ifade ile cisplatin toksikasyonu ile CA1

bölgesinde oluşan nöron hasarı üzerine naringinin tedavi edici etkileri olmadığı belirlendi.

Tablo 5. Hippocampusun CA1 bölgesinin histopatolojik olarak skorlanması

Gruplar	CA1 bölgesi oluşan nöron hasarı skorları
Kontrol grubu	$0,17 \pm 0,39^a$
Cisplatin grubu	$1,75 \pm 0,62^b$
Naringin grubu	$0,00 \pm 0,00^a$
Cisplatin + Naringin grubu	$1,50 \pm 0,052^b$
P	0,000

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir (n=12).

^{a, b}: Aynı sütundaki farklı harfler gruplar arasındaki istatistikî farklılığı ifade etmektedir. ($P < 0.05$).

6.4. İmmunohistokimyasal Bulgular

Nekropsi sonrası elde edilen periferel sinirlerin immunohistokimyasal incelemesinde GFAP boyamalarında gruplar arasında farklılık görülmedi. Neurofilament boyamalarında ise aksonlarda farklı mikroskopik bulgular elde edildi. Bu bulguların şiddetine göre semi kantitatif olarak 1'den 4'e kadar rakamlar verilerek her vaka ayrı ayrı değerlendirildi. Buna göre normal periferel sinir = 0, hafif derecede değişiklikler = 1, orta derecede değişiklikler = 2 ve şiddetli derece değişiklikler için = 3 değeri verildi.

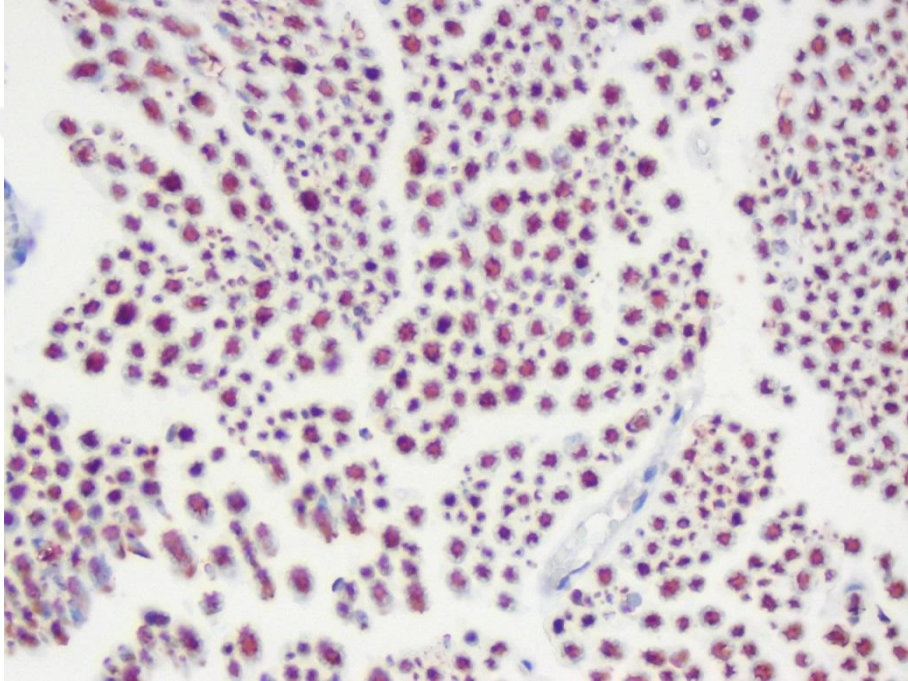
Ham verilerin istatistikî değerlendirmesi sonucu elde edilen bulgular Tablo 6'da sunulmuştur. Cisplatin uygulaması sonucu neurofilament boyanma kaybı oranlarının kontrol grubuna göre artış gösterdiği, başka bir ifade ile cisplatinin neurofilamentlerde oluşturduğu değişiklikleri kontrol grubuna göre istatistikî düzeyde farklı olduğu belirlendi (Tablo 6). Grup 4 verileri ile grup 2 verileri kıyaslandığında ise naringin tedavisinin herhangi bir faydasının olmadığı anlaşıldı.

Tablo 6. İmmunohistokimyasal NF (neurofilament) boyama sonuçları

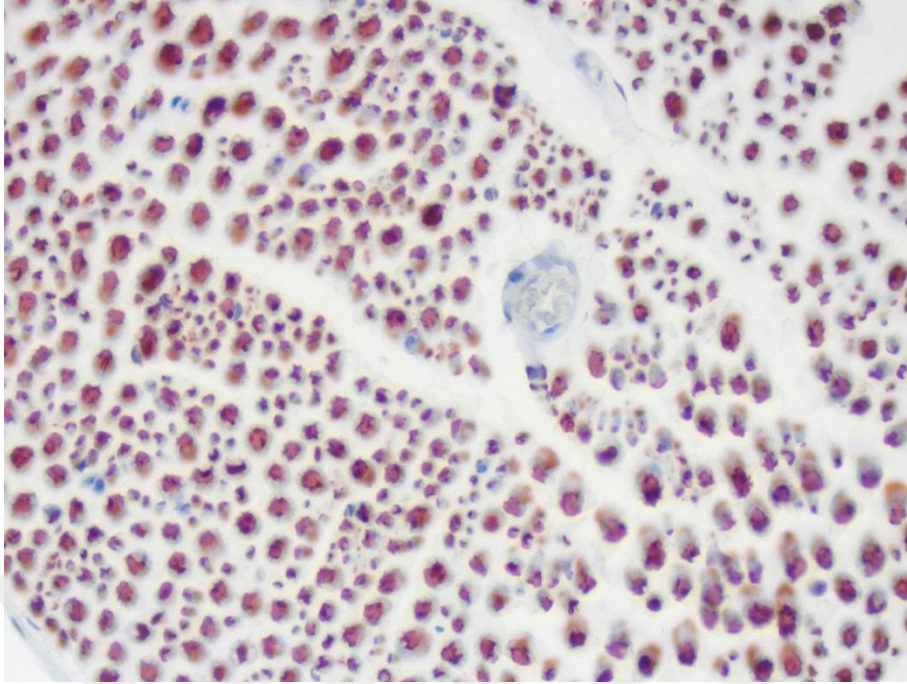
Gruplar	NF değerleri
Kontrol grubu	$0,08 \pm 0,29^a$
Cisplatin grubu	$1,83 \pm 0,57^b$
Naringin grubu	$0,08 \pm 0,29^a$
Cisplatin + Naringin grubu	$1,50 \pm 0,52^b$
P	0,000

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir (n=12).

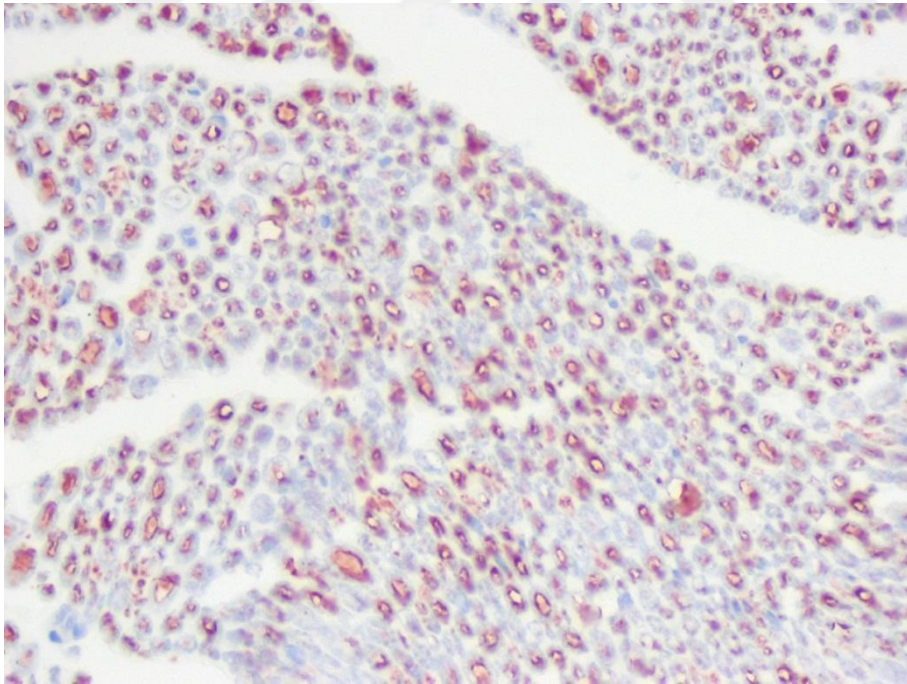
^{a,b}: Aynı sütundaki farklı harfler gruplar arasındaki istatistiksel farklılığı ifade etmektedir. ($P < 0.05$).



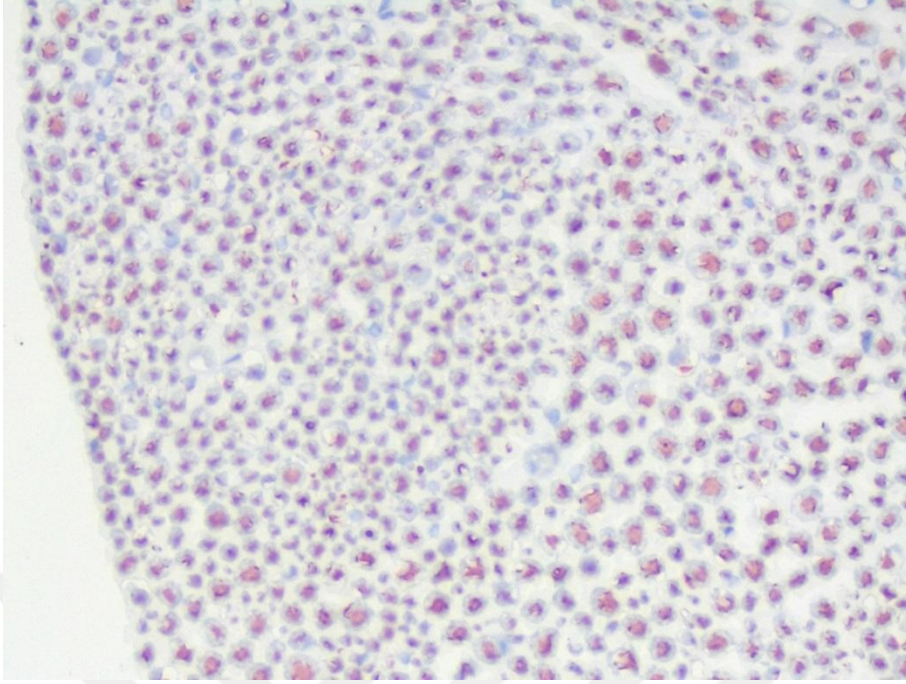
Şekil 11. Kontrol grubuna ait periferel sinirin enine kesiti; aksonlar diffüz bir şekilde NF ile normal görünümde. ABC-peroksidaz immünohistokimyasal boyama. AEC kromojen. Gill's hematoksilen. 20x.



Şekil 12. Naringin grubuna ait periferel sinirin enine kesiti; aksonlar diffuz bir şekilde NF ile normal görünümde. ABC-peroksidaz immunhistokimyasal boyama. AEC kromojen. Gill's hematoksilen. 20x.



Şekil 13. Cisplatin grubuna ait periferel sinirin enine kesiti; aksonlar parsiyel şekilde, şiddetli NF boyanma kayıpları. ABC-peroksidaz immunhistokimyasal boyama. AEC kromojen. Gill's hematoksilen. 20x.



Şekil 14. Cisplatin+Naringin grubuna ait periferel sinirin enine kesiti; aksonlar parsiyel şekilde, orta şiddette NF boyanma kayıpları. ABC-peroksidaz immunhistokimyasal boyama. AEC kromojen. Gill's hematomksilen. 20x.

7. TARTIŞMA

Cisplatin baş-boyun kanserleri, akciğer kanserleri, over kanserleri, mide kanserleri, testis kanserleri, nöroblastoma, MSS maligniteleri gibi çok değişik tümör gruplarında başarıyla ve yaygın olarak kullanılan kemoterapik bir ilaçtır (Rybak ve ark., 2009). Cisplatin'e bağlı sık görülen toksisiteler periferik nöropati, ototoksisite, nefrotoksisite ve miyelosupresyon'dur. Bunlardan en çok görülen toksik etkisi böbrekler ve periferik sinirler üzerinedir (Chabner ve ark, 2008; Carozzi ve ark 2015). Naringin ise pek çok narenciye ve greyfurtta bulunan bir flavonoiddir. Flavonoid alımının koroner kalp hastalıkları ile kanser gibi hastalıkların önlenmesinde rol oynadığı çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (Serafini ve ark., 2006). Flavonoidler, hücre sistemi içerisinde çeşitli biyolojik etkilere sahiptir (Hollman ve Katan, 1997). Bunun yanında antimikrobiyal, antiviral, antiülserojenik, sitotoksik, antineoplastik, mutajenik, anti-inflamatuar, antioksidan etkilerinin olduğu da belirtilmiştir (Formica ve Regelson, 1995). Flavonoid bileşiklerin çeşitli deney hayvanlarında tümör gelişimini durdurduğu tespit edilmiştir (Robards ve Antolovich, 1997). Polifenol türevli maddeler serbest radikallere ve fenoksi radikallerin oluşturduğu oksidatif strese karşı kritik önem taşımaktadır (Kagan ve Tyurina, 1998).

Naringin ve nörotoksisite üzerine sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Chtourou ve ark. naringinin, yaşlı sıçanların hipokampusunda AChE ekspresyonu ve inos sinyal yollarının aşağı düzenlenmesi yoluyla cisplatin kaynaklı bilişsel ve kolinerjik disfonksiyonu kaldırdığını gösteren bir çalışma yayınlamıştır (Chtourou ve ark 2015b). Chtourou ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada ise cisplatin kaynaklı beyin striatum hasarına karşı bir flavonoid olan naringinin koruyucu etkinliğini araştırılmıştır. Söz edilen bu çalışmada, cisplatinin nörotoksik etkisine karşı naringin (25, 50 ve 100 mg / kg) uygulaması, striatum dokudaki bozulmaya karşı koruma sağlayabildiği, antioksidan enzim aktivitelerindeki değişimi ortadan kaldıracak ve MDA, PCO, NO ve TNF-a konsantrasyonlarındaki artış baskıladığı bildirilmiştir. Ayrıca naringinin; P53, NFkB ve TNF-a yollarını inhibe ederek yangı oluşumuna ve apoptoza aracılık ettiği ve cisplatinin yarattığı histolojik değişiklikler üzerinde etkili olduğu, bu bulgular ile pro-enflamatuar ve apoptotik mediatörleri

hafifleterek ve striatum dokusunda antioksidan yeterliliğini artırarak naringinin nöroprotektif etki gösterdiği ileri sürülmüştür (Chtourou ve ark., 2015a). Benzer bir şekilde laboratuvar fareleri üzerinde yapılan kinolinik asit (QA) kaynaklı nörotoksisite üzerinde naringinin etkileri değerlendirilmiştir. Araştırmacıların yaptığı bu çalışmada multifaktöriyel nörodejeneratif bir hastalık olarak bilinen Huntington hastalığında (HD), bir flavanoid olan naringinin, güçlü anti-enflamatuar ve antiapoptotik etki sergilediği görülmüş, özellikle striatal bölge (beynin medullar bölgesi) nöronlarında QA kaynaklı striataloksid-nitrosatif stres, nöroinflammatuar belirtiler (TNF-a, IL ve NF-kB, mRNA) ve apoptotik belirtileri (Bax-Bcl-2, Caspase, PPAR- γ mRNA), naringin ile belirgin şekilde zayıflatıldığı bildirilmiştir. Naringin, oksido-nitroziv stres, nöroinflammatuar, apoptotik belirtileri ve mitokondriyal kompleks aktivite modülasyonu ile QA kaynaklı nörotoksisiteye karşı nöroprotektif etkisini uyguladığını ve bu nedenle, HD benzeri semptomların yönetimi için daha iyi bir terapötik alternatif olabileceği bildirilmiştir (Cuia ve ark 2018).

Çalışmamızda ise cisplatinin klinik uygulama dozu 10 mg/kg dozu baz alınmış ve klinik uygulama sıklığı nedeniyle İ.P. uygulama yolu tercih edilmiştir. Cisplatin'in yol açtığı beyin ve sinir hasarına karşı naringinin etkisini görebilmek için deney hayvanlarından 4 grup içeren bir çalışma planı oluşturulmuştur. Deneyde kontrol grubundaki ratlara sadece GG yoluyla %0,9 luk izotonik tuzlu su (FTS) verilirken, naringin grubundaki ratlara 100 mg/kg dozunda GG yolla FTS içerisinde çözölen naringin uygulanmış, cisplatin grubundaki ratlara İ.P. yolla sadece cisplatin tek doz verilmiştir. Kontrol ve naringin grubundaki ratların beyin ve sinirlerinde herhangi bir patolojik makroskobik ve mikroskobik bulguya rastlanmazken, sadece cisplatin uygulanan ratların hipokampuslerinde ve periferel sinirlerde histopatolojik değışiklikler gözlemlenmiştir. Çalışmada cisplatin grubunda periferel sinirlerde, aksonal şişme, vakuolleşmeler izlenmiştir. İstatistiki değeriendirilmede periferel sinirlerde aksonlarda anlamlı değışiklerin olduğu saptanmıştır ($P<0.05$). Deney gruplarında, hipokampusun CA1 bölgesinin histopatolojik incelemesinde primidal nöronlar büzüşme ve küçölme ile karakterize dejeneratif değışiklikler görölmüştür. Aynı zamanda İmmunohistokimyasal NF bulgularının değeriendirilmesinde ise bazı periferel sinir aksonlarının düzgün bir şekilde boya almadığı dikkati çekmiştir.

Cisplatin'e karşı naringinin tedavi edici veya önleyici etkisini görmek için oluşturulan Cisplatin+Naringin grubunun histopatolojik incelemesinde bahsedilen patomorfolojik bulguların azaldığı dikkati çekmiştir. Fakat istatistiki olarak sadece periferel sinir bulgularının histopatolojik incelemesinde anlamlı değişiklikler şekillenmiştir ($P<0.05$). Literatür incelendiğinde çalışmamıza benzer olarak; 6-methoxyflavone isimli bir flavonoid cisplatin sonucu oluşan periferel nöropati tedavisinde kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (Shahid M ve ark., 2017). Kamışlı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise yine çalışmamıza benzer olarak, flavonoid olan hesperidinin cisplatin kaynaklı nörotoksisite üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Cisplatin'in hem beyinde hem de periferel sinirde lipid peroksidasyonlarının önemli ölçüde indüklenmesini ve antioksidan savunma sistemi kuvvetinde azalmaya neden olmasına rağmen, HP' nin cisplatinin bu etkilerini önlediğini gösterdiği ve ayrıca, cisplatinin histopatolojik hasara, başta apoptozis olmak üzere periferel sinirde cisplatinin histopatolojik etkilerini normale çevirdiği gözlemlenmiştir (Kamışlı ve ark., 2015).

Jamieson ve arkadaşlarının oksaliplatin ile yapmış olduğu çalışma da, bu nörotoksik ilacın ratlarda nöranal neurofilament pattern kaybı şekillendirdiğini tespit etmişlerdir (Jamieson ve ark., 2009). Bizim çalışmamızda ise benzer kayıplar cisplatin ile gerçekleştirmiş fakat naringin tedavisinde istatistiki olarak fark tespit edilememiştir. Chtourou ve arkadaşlarının ratların böbrek üzerinde cisplatin ile yaptıkları bir çalışmada; renal tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve nitrit seviyelerinin yükseldiğini, nükleer faktör-kappa B (NF- κ B), indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS), kaspaz-3 ve p53 ifadeleri, kontrol grubuna göre cisplatin ile tedavi edilen sıçanların renal dokularında artış gözlenmiştir (2016). Cisplatin grubunda histopatolojik değişiklikler de meydana geldiği belirtilmiştir. Bir başka çalışmada farklı dozlarda (25, 50 ve 100 mg / kg) naringinin uygulanması, böbrek fonksiyonlarındaki bozulmaya karşı koruma sağlamış, antioksidan enzim aktivitelerindeki düşüşü ortadan kaldırmış ve TBARS, nitrit ve TNF-a konsantrasyonlarındaki artışını engellediğini bildirmişlerdir. Ayrıca naringinin, NF-B ve iNOS yollarını, kaspaz-3 ve p53 aktivasyonunu inhibe ettiğini ifade etmişlerdir. Cisplatin'in oksidatif stres, inflamasyonun ve nefrotoksisite gelişiminde önemli rol

oyunabileceğini ve naringinin bu hastalık için etkili bir terapötik strateji haline gelebileceğinin sonucuna varmışlardır (Chtourou ve ark., 2016). Çalışmamızda da benzer şekilde böbrek biyokimyasal parametrelerinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlar istatistiki olarak da anlamlı bulunmuştur ($P<0.05$).

Naringin serbest radikal süpürücü, lipit düşürücü, anti-enflamatuar, anti-kanserojen ve antioksidan etkileri içeren çeşitli farmakolojik ve terapötik özellikleri olan bir flavonoiddir. Naringin için uygulanan dozlarda Gaur ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada naringin 50 ve 100 mg/kg dozda 7 gün boyunca intraperitoneal olarak uygulanmış ve herhangi bir toksisiteye rastlanmadığı görülmüştür (Gaur ve ark., 2009). Singh ve Chopra'nın yaptıkları iskemi reperfüzyon çalışmasında naringini 400 mg/kg dozunda intragastrik olarak uygulamışlar ve herhangi bir toksisiteye rastlamamışlardır (Singh ve Chopra, 2004). Yine Aggarwal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada naringini 50 ve 100 mg/kg dozunda 10 gün süre ile uygulamışlar ve herhangi bir toksisiteyle karşılaşmadıklarını görmüşlerdir (Aggarwal ve ark., 2010). Çalışmamızda da naringin gruplarında herhangi toksik değişikliğe ilişkili patolojik ya da biyokimyasal bir değişiklik görülmemiştir.

Karaciğer fonksiyon testleri değerlendirdiğinde; AST, ALT ve LDH parametreleri yönünden, kontrol grubu ile naringin grubu arasında fark şekillenmiştir. Bu durumu naringin uygulamasının sağlıklı bir şekilde gerçekleştiğini ifade etmektedir. Tedavi grubu ile cisplatin grubu arasında istatistiki olarak fark görülmemiştir.

Böbrek fonksiyonlarında üre, kreatinin ve kreatinin kinaz değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda ve naringin grubunda kreatinin kinaz, kreatinin ve üre değerlerinde istatistiki fark oluşmamıştır. Kreatinin kinaz ile kreatinin, cisplatin ve tedavi grubunda istatistiki olumlu fark görülmüştür. Üre de ise herhangi bir farklılık söz konusu değildir. Elde edilen bu sonuçlara göre uygulanan tedavi böbrek sonuçlarında da önemli değişiklikler ortaya çıkarmıştır.

8. SONUÇ

Yapılan bu çalışma ile kemoteröfik bir ajan olan cisplatin uygulamalarının yol açtığı nörotoksisite üzerine, bir flavonoid olan naringinin koruyucu yönde olumlu sonuçları biyokimyasal, histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak görülmüştür. Ayrıca naringinin özellikle periferik sinir üzerinde azalan patolojik değişikliklerin varlığı, bu flavonoidin aksonal rejenerasyonunu güçlendirdiği kanaatine ulaşılmıştır.

Çalışmada naringinin, histopatolojik olarak cisplatin oluşturduğu beyin ve sinir hasarını önlemede gözlenen yararlı etkilerinin, metabolizma üzerinde de gözlemlendiği söylenebilir. Çünkü analizi gerçekleştirilen biyokimya parametreleri, cisplatinin böbrek ve karaciğerde meydana getirdiği fonksiyon bozukluğunu naringinin düzeltebileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak; cisplatinin dokular üzerinde oluşturduğu patomorfolojik ve naringinin bu patomorfolojik değişiklikler üzerinde nasıl bir patogenezis ya da hangi mekanizmalarla koruyucu etkiler oluşturabileceği, farklı deney hayvanları üzerinde yapılacak diğer çalışmalarla araştırılmasının uygun olacağı kanaatindeyiz.

ÖZET

Cisplatin kötü huylu tümör tedavisinde yaygın olarak kullanılan kemoterapötik bir ajandır. Tedavi aşamasında birçok organ ya da sistemde mortaliteye varan istenmeyen etkiler oluşturmaktadır. Bunlardan biri de periferik nöropatidir. Naringin ise, daha çok narenciyelerde bulunan bitkisel bir flavonoiddir. Naringin'in antimutajenik, antimikrobial, antiinflamatuvar, kolesterol düşürücü, serbest radikalleri toplayıcı ve antioksidan etkileri gibi tedavi edici özellikleri vardır.

Bu çalışma ile bitkisel antioksidan özellikleri olan naringinin, cisplatine bağlı olarak gelişebilecek yan etkilerini önlemede ya da azaltmada bir tedavi etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmada 48 adet, 10-12 haftalık, 180-220 gr ağırlığında, erkek Sprague Dawley Rat 4 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubuna gastrik gavaj (GG) yoluyla sadece fizyolojik tuzlu su verilmiştir. Cisplatin grubu intraperitoneal yolla (İ.P.) fizyolojik tuzlu su içinde çözölen 10 mg/kg cisplatine maruz bırakılmıştır. Cisplatin + Naringin grubunda ise 50 mg/kg naringin, 15 gün süreyle günde bir kez GG yolu ile uygulanmıştır. Bu esnada 5. günde 1 kere İ.P. yolla 10 mg/kg dozunda cisplatin verilmiştir. Naringin grubuna ise 50mg/kg naringin 15 gün boyunca günde bir kere GG ile içirilmiştir.

Naringin ile tedavi edilen grupta; cisplatin uygulaması sonucunda ortaya çıkan beyin ve periferik sinir histopatolojisinde cisplatinin yol açtığı lezyonları azalttığı göröldü. Histopatolojik bulguların, biyokimyasal bulgular ile de uyumlu olduğu gözlemlendi. Elde edilen bu bulgular sonucunda naringinin ratlarda cisplatin nörotoksikasyonuna karşı yan etkilerini azaltmada destekleyici bir ajan olabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Cisplatin, Naringin, nörotoksikasyon, histopatoloji, rat

SUMMARY

Cisplatin is a widely used chemotherapeutic agent for the treatment of malignant tumors. During the treatment stages, it has undesirable effects on many organs or systems that may lead to mortality. One of these is peripheral neuropathy. Naringin, on the other hand, is a vegetable flavonoid that found mostly in citrus fruits. Naringin has antimutagenic, antimicrobial, anti-inflammatory, cholesterol lowering, free radical scavenging and antioxidant effects.

The aim of this study was to investigate whether naringin, that has herbal antioxidant properties, has a therapeutic effect in preventing or reducing the side effects of cisplatin.

In this study, 48 male Sprague Dawley rats weighing 180-220 gr were divided into 4 groups. Control group received only physiological saline by gastric gavage (GG). The cisplatin group was injected 10 mg / kg cisplatin dissolved in physiological saline by intraperitoneal (IP) route. In the Cisplatin + Naringin group, 50 mg / kg naringin was administered once daily for 15 days by GG route. Meanwhile, I.P. 10 mg / kg cisplatin was administered upto 5 days. In the Naringin group, 50mg / kg naringin was given once daily for 15 days by GG.

After the histopathological examination of group that was treated with naringin, revealed that the neurotoxic effects of cisplatin on brain and peripheral nerves was decreased. As a result of these findings, it was concluded that naringin may be a supportive agent in reducing the neurotoxic and other side effects that may cause by the use of cisplatin.

KAYNAKLAR

- AGGARWAL, A., GAUR, V., KUMAR, A. (2010). Nitric oxide mechanism in the protective effect of naringin against post-stroke depression (PSD) in mice. *Life Sciences*, **86**:928–935.
- AHMET, U. (2009). Nöropatik ağrı hayvan modelleri, Dr. Ahmet Ulugöl - Türk Farmakoloji Anabilim Dalı. http://www.tfd.org.tr/eski/TFD_kongre_2009/tfd2009_30_Ulugol.pdf . Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- ALAM, M.A., KAUTER, K., BROWN, L. (2013). Naringin improves diet-induced cardiovascular dysfunction and obesity in high carbohydrate, high fat diet-fed rats. *Nutrients*, **5**: 637–650.
- ALBERTS, D.S., NOEL, J.K. (1995). Cisplatin-associated neurotoxicity: can it be prevented? *Anti-Cancer Drugs*, **6**: 369–383.
- ALEISA, A.M., AL-MAJED, A.A., AL-YAHYA, A.A., AL-REJAIE, S.S., BAKHEET, S.A., AL-SHABANAH, O.A., SAYED-AHMED, M.M. (2007). Reversal of cisplatin-induced carnitine deficiency and energy starvation by propionyl-L-carnitine in rat kidney tissues. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, **34**:1252–1259.
- ALEXANDRESCU, D.T., KARRI, S., WIERNIK, P.H., DUTCHER, J.P. (2006). Chemotherapy Toxicities and Complications. In: Young N.S., High K.A. (Eds) *Clinical Hematology*, MOSBY Elsevier, Philadelphia, chapter **90**, p 1144-1154.
- AL-MAJED, A.A. (2007). Carnitine deficiency provokes cisplatin-induced hepatotoxicity in rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **100**: 145–150.
- ALTAN, A. (1983). Turunçgil Sularında Acılık Ögesi Olarak Naringin. *Gıda Dergisi*, **8**. [http://dergipark.ulakbim.gov.tr/gidader_backup/article/view/5000042074]. Accessed March 20, 2017.
- AMATE, J.Y. (1996). Amate JY, Toxicol Pathol. [<https://www.yumpu.com/tr/document/view/36804788/kby-modelleri/57>]. Accessed March 17, 2017.
- AMEER, B., WEINTRAUB, R.A., JOHNSON, J.V., YOST, R.A., ROUSEFF, R.L. (1996). Flavanone absorption after naringin, hesperidin, and citrus administration. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **60**: 34–40.
- AMPTOULACH, S., TSAVARIS, N. (2011). Neurotoxicity caused by the treatment with platinum analogues. *Chemotherapy Research and Practice* **5**:843019.
- ASBURY, R.F., BLESSING, J.A., SOPER, J.T. (1994). A Gynecologic Oncology Group phase II study of amonafide (NSC #308847) in squamous cell carcinoma of the cervix. *American Journal of Clinical Oncology*, **17**:125–128.
- AUTHIER, N., FIALIP, J., ESCHALIER, A., COUDORÉ, F. (2000). Assessment of allodynia and hyperalgesia after cisplatin administration to rats. *Neuroscience Letters*, **291**: 73–76.
- BARMORE, C.R., FISHER, J.F., FELLERS, P.J., ROUSEFF, R.L. (1986). Reduction of Bitterness and Tartness in Grapefruit Juice with Florisil. *Journal of Food Science*, **51**:415–416.
- BEAR, W.L., TEEL, R.W. (2000). Effects of citrus flavonoids on the mutagenicity of heterocyclic amines and on cytochrome P450 1A2 activity. *Anticancer Research*, **20**: 3609–3614.

- BELLI, L., LECHEVALIER, T., GOTTFRIED, M., ADAMS, D., RUFFIE, P., LECESNE, A., TETE, L., PELLAE-COSSET, B. (1995). Phase I/II study of paclitaxel plus cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: preliminary results. *Seminars in Oncology*, **22**:29–33.
- BILALOĞLU, G.V., HARMANDAR, M. (1999). Flavonoidler. [<https://www.seckin.com.tr/kitap/271994877#>]. Accessed March 20, 2017.
- BOGIN, E., MAROM, M., LEVI, Y. (1994). Changes in serum, liver and kidneys of cisplatin-treated rats; effects of antioxidants. *European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry: Journal of the Forum of European Clinical Chemistry Societies*, **32**: 843–851.
- BORCH, R.F., PLEASANTS, M.E. (1979). Inhibition of cis-platinum nephrotoxicity by diethyldithiocarbamate rescue in a rat model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **76**: 6611–6614.
- BRADDOCK, R.J. (1999). Wiley: Handbook of Citrus By-Products and Processing Technology Rober J. Braddock <http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-0471190241.html> Accessed March 17, 2017.
- CAROZZI, V.A., CANTA, A., OGGIONI, N., SALA, B., CHIORAZZI, A., MEREGALLI, C., BOSSI, M., MARMIROLI, P., CAVALETTI, G. (2010). Neurophysiological and neuropathological characterization of new murine models of chemotherapy-induced chronic peripheral neuropathies. *Experimental Neurology*, **226**: 301–309.
- CAROZZI VA, CANTA A, CHIORAZZI A. (2015) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? *Neurosci Lett.* **2**; 596:90-107.
- CAVALETTI, G., TREDICI, G., BRAGA, M., TAZZARI, S. (1995). Experimental peripheral neuropathy induced in adult rats by repeated intraperitoneal administration of taxol. *Experimental Neurology*, **133**: 64–72.
- CEMEROĞLU, B.S. (2013). Meyve ve Sebze İşleme Teknolojisi 1 - Bekir Sıtkı Cemeroglu - Yazarın Kendi Yayını. [<http://www.kitapagaci.com/kitap-35999-meyve-ve-sebze-isleme-teknolojisi-1.html>] Accessed March 17, 2017.
- CEMEROĞLU, B.S. (2011). Meyve ve Sebze İşleme Teknolojisi Cilt 1 - Bekir Sıtkı Cemeroglu Nobel Yayınevi. [<http://www.kitapagaci.com/kitap-112394-meyve-ve-sebze-isleme-teknolojisi-cilt-1.html>.] Accessed March 17, 2017.
- CHABNER, B.A. (2008). Adduct-Forming Agents: Alkylating Agents and Platinum Analogs | Harrison's Manual of Oncology, 2e | HemOnc Collection | McGraw-HillMedical. [<http://hemonc.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1799§ionid=124751066>.] Accessed March 16, 2017.
- CHEN, W.C., JACKSON, A., BUDNICK, A.S., PFISTER, D.G., KRAUS, D.H., HUNT, M.A., STAMBUK, H., LEVEGRUN, S., WOLDEN, S.L. (2006). Sensorineural hearing loss in combined modality treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, **106**: 820–829.
- CHEN, Y.T., ZHENG, R.L., JIA, Z.J., JU, Y. (1990) Flavonoids as superoxide scavengers and antioxidants. *Free Radical Biology & Medicine*, **9**: 19–21.
- CHOI, E.J. (2007). Hesperetin induced G1-phase cell cycle arrest in human breast cancer MCF-7 cells: involvement of CDK4 and p21. *Nutrition and Cancer*, **59**:115–119.

- CUİA J., WANGA G., KANDHAREB A.D., MUKHERJEE-KANDHAREB A.A ve BODHANKARB S.L. (2018). Food and Chemical Toxicology. Neuro protective effect of naringin, a flavone glycoside in quinolinic acid-induced neurotoxicity: Possible role of PPAR- γ , Bax/Bcl-2, and caspase-3. **121** (95-108).
- CHTOUROUY., AOUEY B., KEBİECHE M. AND FETOUI H. (2015a). Protective role of naringin against cisplatin induced oxidative stress, inflammatory response and apoptosis in rat striatum via suppressing ROS-mediated NF- κ B and P53 signaling pathways. *Chemico-Biological Interactions*. **239**: 76-86
- CHTOUROU, Y., GARGOURI, B., KEBİECHE, M., FETOUI, H. (2015b). Naringin Abrogates Cisplatin-Induced Cognitive Deficits and Cholinergic Dysfunction Through the Down-Regulation of AChE Expression and iNOS Signaling Pathways in Hippocampus of Aged Rats. *Journal of molecular neuroscience: MN*, **56**:349–362.
- CHTOUROU Y., AOUEY B., AROUI S., KEBİECHE M., FETOUI H. (2016). Anti-apoptotic and anti-inflammatory effects of naringin on cisplatin induced renal injury in the rat. *Chemico-Biological Interactions*. **243** (1e9).
- COOK, N.C., SAMMAN, S. (1996). Flavonoids—Chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **7**: 66–76.
- COORAY, H.C., JANVILISRI, T., VAN VEEN, H.W., HLADKY, S.B., BARRAND, M.A. (2004). Interaction of the breast cancer resistance protein with plant polyphenols. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **317**: 269–275.
- DE JONGE, M.J.A., VERWEIJ, J. (2006). Renal toxicities of chemotherapy. *Seminars in Oncology*, **33**: 68–73.
- DENNIS ALBERT, C., LOWITZ, B.B., MANAVOĞLU, O. (2004). Manual of clinical oncology.
- DEVITA, V.T., LAWRENCE, T.S., ROSENBERG, S.A. (2008). DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. Lippincott Williams & Wilkins.
- ERGÜN, L. (2014). Histoloji Atlası Uygulama Kılavuzu. [<http://www.nadirkita.com/histoloji-atlasi-uygulama-kilavuzu-levent-ergun-kitap7639351.html>.] Accessed March 15, 2017.
- ERLUND, I. (2004). Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology. *Nutrition Research*, **24**:851–874.
- EUM, S., CHOI, H.-D., CHANG, M.-J., CHOI, H.-C., KO, Y.-J., AHN, J.-S., SHIN, W.-G., LEE, J.-Y. (2013). Protective effects of vitamin E on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research. Internationale Zeitschrift Fur Vitamin- Und Ernährungsforschung. Journal International De Vitaminologie Et De Nutrition*, **83**: 101–111.
- FELICIA V, GUTHRIE N, CHAMBERS AF, CARROLLB KK. (1997). Inhibition of proliferation of estrogen receptor-positive MCF-7 human breast cancer cells by flavonoids in the presence and absence of excess estrogen. *Cancer Letters*, **112**:127-133.
- FERNANDO, S.A., SANDLER, H.M. (2007). Multimodality bladder preservation therapy for muscle-invasive bladder tumors. *Seminars in Oncology*, **34**: 129–134.

- FORMICA, J.V., REGELSON, W. (1995). Review of the biology of Quercetin and related bioflavonoids. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, **33**:1061–1080.
- FOUAD, A.A., MORSY, M.A., GOMAA, W. (2008). Protective effect of carnosine against cisplatin-induced nephrotoxicity in mice. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **25**: 292–297.
- FRANCESCHI, C.M. de, TOCHETTO, T., SILVEIRA, A.F. da, FANTINEL, M.R., ALGARVE, T.D. (2011). Cisplatin effects on guinea pigs: cochlear histology and genotoxicity. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, **77**:728–735.
- GAUR, V., AGGARWAL, A., KUMAR, A. (2009). Protective effect of naringin against ischemic reperfusion cerebral injury: possible neurobehavioral, biochemical and cellular alterations in rat brain. *European Journal of Pharmacology*, **616**:147–154.
- GOODMAN, L.S., HARDMAN, J.G., LIMBIRD, L.E., GILMAN, A.G. (2001). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. / editors, Joel G. Hardman, Lee E. Limbird. New York: McGraw-Hill. [<http://trove.nla.gov.au/version/45739997>.] Accessed March 20, 2017.
- GROGAN, P.M., KATZ, J.S. (2005). Toxic neuropathies. *Neurologic Clinics*, **23**: 377–396.
- GÜLEÇ, M., YILMAZ, H.R., IRAZ, M., AĞLAMIŞ, S., SÖĞÜT, S. (2004). Sisplatin Nefrotoksitesisi Oluşturulan Sıçanların Plazma Glutasyon Peroksidaz, Süperoksit Dismutaz, Adenozin Deaminaz Aktiviteleri ve Nitrik Oksit Seviyelerine Ginkgo Biloba Ekstraktının Etkileri. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, **24**:585–591.
- GUNEY, S., GUNEY, N., SONMEZ, N.C., ERGENEKON, E. (2009). Risk-adapted management for patients with clinical stage I non-seminomatous germ cell tumour of the testis. *Medical Oncology (Northwood, London, England)*, **26**: 136–142.
- GUYTON, A.C., HALL, J.E. (2013). Güneş Tıp Kitabevleri - Guyton Tıbbi Fizyoloji Cep Kitabı. [<http://www.guneskitabevi.com/TR/belge/1-14636/guyton-tibbi-fizyoloji-cep-kitabi.html>.] Accessed March 15, 2017.
- HACIMÜFTÜOĞLU, A. (2007). Nörotoksitesite ve Glutamat İlişkisi.
- HANDE, KR. (2009). Principles and pharmacology of chemotherapy. In: Greer JP, et al (EDS) Wintrobe's clinical hematology, Philadelphia, 12 th edition, chapter, **73**: 1694-1720.
- HASSAN I., CHIBBER S., KHAN A. AND NASEEM I. (2013). Cisplatin-Induced Neurotoxicity In Vivo Can Be Alleviated by Riboflavin Under Photoillumination. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals* Volume 28, Number 2.
- HENDRICKSON, R., KESTERSON, J.W. (1957). Chemical Analysis Of Citrus Bioflavonoids.
- HIDAKA, M., OKUMURA, M., OGIKUBO, T., KAI, H., FUJITA, K., IWAKIRI, T., YAMASAKI, K., SETOGUCHI, N., MATSUNAGA, N., ARIMORI, K. (2006). Transient inhibition of cyp3a in rats by star fruit juice. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, **34**:343–345.
- HILDEBRAND, J. (2006). Neurological complications of cancer chemotherapy. *Current Opinion in Oncology*, **18**:321–324.

- HINOJOSA, R., RIGGS, L.C., STRAUSS, M., MATZ, G.J. (1995). Temporal bone histopathology of cisplatin ototoxicity. *The American Journal of Otology*, **16(6)**:731-40
- HOLLMAN, P.C., KATAN, M.B. (1997). Absorption, metabolism and health effects of dietary flavonoids in man. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, **51**: 305–310.
- HSIU, S.-L., HUANG, T.-Y., HOU, Y.-C., CHIN, D.-H., CHAO, P.D.L. (2002). Comparison of metabolic pharmacokinetics of naringin and naringenin in rabbits. *Life Sciences*, **70**: 1481–1489.
- HUANG, H., WU, K., YOU, Q., HUANG, R., LI, S., WU, K. (2013). Naringin inhibits high glucose-induced cardiomyocyte apoptosis by attenuating mitochondrial dysfunction and modulating the activation of the p38 signaling pathway. *International Journal of Molecular Medicine*, **32**:396–402.
- HUSSEIN, A., AHMED, A.A.E., SHOUMAN, S.A., SHARAWY, S. (2012). Ameliorating effect of DL- α -lipoic acid against cisplatin-induced nephrotoxicity and cardiotoxicity in experimental animals. *Drug Discoveries & Therapeutics*, **6**:147–156.
- JAGETIA, A., JAGETIA, G.C., JHA, S. (2007). Naringin, a grapefruit flavanone, protects V79 cells against the bleomycin-induced genotoxicity and decline in survival. *Journal of applied toxicology: JAT*, **27**:122–132.
- JAGETIA, G.C., REDDY, T.K. (2002). The grapefruit flavanone naringin protects against the radiation-induced genomic instability in the mice bone marrow: a micronucleus study. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, **519**:37–48.
- JAMIESON S.M., SUBRAMANIAM J., LIU J.J., JONG N.N., IP V., CONNOR B., MCKEAGE M.J. (2009). Oxaliplatin-induced loss of phosphorylated heavy neurofilament subunit neuronal immunoreactivity in rat DRG tissue. *Mol Pain*. doi: 10.1186/1744-8069-5-66. Nov **18**; 5:66.
- JEON, S.-M., PARK, Y.B., CHOI, M.-S. (2004). Antihypercholesterolemic property of naringin alters plasma and tissue lipids, cholesterol-regulating enzymes, fecal sterol and tissue morphology in rabbits. *Clinical Nutrition*, **23**: 1025–1034.
- JUNG, G., HENNINGS, G., PFEIFER, M., BESSLER, W.G. (1983). Interaction of metal-complexing compounds with lymphocytes and lymphoid cell lines. *Molecular Pharmacology*, **23**:698–702.
- KAGAN, V.E., TYURINA, Y.Y. (1998). Recycling and redox cycling of phenolic antioxidants. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **854**: 425–434.
- KAMİSLİ S, CİFTÇİ O, KAYA K, CETİN A, KAMİSLİ Ö VE ÖZCAN C (2015). Hesperidin protects brain and sciatic nerve tissues against cisplatin-induced oxidative, histological and electromyographical side effects in rats. *Toxicology and Industrial Health*, Vol. **31(9)**:841–851.
- KAYAALP, O. (1998). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 2 Cilt. [[http:// kinazkitapevi.com/Rasyonel – Tedavi – Y%C3%B6n%C3%BCnden-T%C4%B1bbi-Farmakoloji-2-Cilt-O%C4%9Fuz-Kayaalp](http://kinazkitapevi.com/Rasyonel-Tedavi-Y%C3%B6n%C3%BCnden-T%C4%B1bbi-Farmakoloji-2-Cilt-O%C4%9Fuz-Kayaalp).] Accessed March 15, 2017.
- KAYAALP, O. (2005). TİK 4 Türkiye İlaç Kılavuzu (2005 Formülleri) -. [<http://www.nadirkitap.com/tik-4-turkiye-ilac-kilavuzu-2005-formulleri-oguz-kayaalp-kitap2507423.html>.] Accessed March 15, 2017.

- KELLAND, L. (2007). The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Reviews. Cancer*,**7**: 573–584.
- KHADRAWY Y.A., EL-GIZAWY M.M., SOROUR S.M., SAWIE H.G. ve HOSNY E.N. (2018). Effect of curcumin nanoparticles on the cisplatin-induced neurotoxicity in rat. ISSN: 0148-0545 (Print) 1525-6014 (Online) Journal homepage.
- KIM, H.-J., OH, G.T., PARK, Y.B., LEE, M.-K., SEO, H.-J., CHOI, M.-S. (2004). Naringin alters the cholesterol biosynthesis and antioxidant enzyme activities in LDL receptor-knockout mice under cholesterol fed condition. *Life Sciences*,**74**: 1621–1634.
- KNAPP, D.W., RICHARDSON, R.C., BONNEY, P.L., HAHN, K. (1988). Cisplatin therapy in 41 dogs with malignant tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*,**2**: 41–46.
- KOZ, M. (2014). Sinir Sistemi.80.251.40.59/ sports.ankara.edu.tr./koz/ana-fiz/sinir.pdf. erişim tarihi, 28.11.2016.
- KROYER, G. (1986). [The antioxidant activity of citrus fruit peels]. *Zeitschrift Fur Ernährungswissenschaft*,**25**:63–69.
- KUHLMANN, M.K., BURKHARDT, G., KÖHLER, H. (1997). Insights into potential cellular mechanisms of cisplatin nephrotoxicity and their clinical application. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*,**12**: 2478–2480.
- KUHN, J.G. (2002). Chemotherapy-associated hematopoietic toxicity. *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*,**59**: S4-7.
- KUPFERSCHMIDT, H.H., FATTINGER, K.E., HA, H.R., FOLLATH, F., KRÄHENBÜHL, S. (1998). Grapefruit juice enhances the bioavailability of the HIV protease inhibitor saquinavir in man. *British Journal of Clinical Pharmacology*,**45**:355–359.
- KURKJIAN, C., HOWARD, Ö. (2008). DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology - NLM Catalog - NCBI. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101465806.] Accessed March 17, 2017.
- LAU, A.H. (1999). Apoptosis induced by cisplatin nephrotoxic injury. *Kidney International*,**56**: 1295–1298.
- LEE, K.E., KUBOTA, T., SAWAMURA, M., KADOWAKI, K. (1986). [Effect of metoclopramide on gastric distension and lethal toxicity of cisplatin in mice]. *Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy*,**13**: 1911–1914.
- LEIBBRANDT, M.E., WOLFGANG, G.H., METZ, A.L., OZOBIA, A.A., HASKINS, J.R. (1995). Critical subcellular targets of cisplatin and related platinum analogs in rat renal proximal tubule cells. *Kidney International*,**48**:761–770.
- LI, W.L., ZHENG, H.C., BUKURU, J., DE KIMPE, N. (2004a). Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. *Journal of Ethnopharmacology*,**92**:1–21.
- LI, Y., WOMER, R.B., SILBER, J.H. (2004b). Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*,**40**:2445–2451.

- LIPPERT, B. (1999). Cisplatin: chemistry and biochemistry of a leading anticancer drug. Verlag Helvetica Chimica Acta; Wiley-VCH.
- LIU, J., LIU, Y., HABEEBU, S.S., KLAASSEN, C.D. (1998). Metallothionein (MT)-null mice are sensitive to cisplatin-induced hepatotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **149**:24–31.
- MACEWEN, E.G., KURZMAN, I.D., ROSENTHAL, R.C., SMITH, B.W., MANLEY, P.A., ROUSH, J.K., HOWARD, P.E. (1989). Therapy for Osteosarcoma in Dogs With Intravenous Injection of Liposome-Encapsulated Muramyl Tripeptide. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **81**:935–938.
- MANDEL, N.M., ONAT, H. (2012). Kanser Hastasına Yaklaşım. [https://issuu.com/nobeltipkitabevi/docs/kanser_kitabi_2012_jenerik_son.] Accessed March 15, 2017.
- MANSOUR, M.A., MOSTAFA, A.M., NAGI, M.N., KHATTAB, M.M., AL-SHABANAH, O.A. (2002). Protective effect of aminoguanidine against nephrotoxicity induced by cisplatin in normal rats. *Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology: CBP*, **132**: 123–128.
- MARTINS, N.M., SANTOS, N.G., CURTI, C., BIANCHI, M.L.P., SANTOS, A.C. (2008). Cisplatin induces mitochondrial oxidative stress with resultant energetic metabolism impairment, membrane rigidification and apoptosis in rat liver. *Journal of applied toxicology: JAT*, **28**: 337–344.
- MENDONÇA, L.M., DA SILVA MACHADO, C., TEIXEIRA, C.C.C., DE FREITAS, L.A.P., BIANCHI, M. de L.P., ANTUNES, L.M.G. (2013). Curcumin reduces cisplatin-induced neurotoxicity in NGF-differentiated PC12 cells. *Neurotoxicology*, **34**: 205–211.
- MIZISIN, A.P., POWELL, H.C. (1995). Toxic neuropathies. *Current Opinion in Neurology*, **8**: 367–371.
- MONTANARI, A., WIDMER, W., NAGY, S. (1997). Health Promoting Phytochemicals in Citrus Fruit and Juice Products. In *Functionality of Food Phytochemicals*. Eds T. Johns and J.T. Romeo. Springer US. pp 31–52.
- MUSTAFA, R.A., ABDUL HAMID, A., MOHAMED, S., BAKAR, F.A. (2010). Total phenolic compounds, flavonoids, and radical scavenging activity of 21 selected tropical plants. *Journal of Food Science*, **75**: C28–35.
- NG, T.B., LIU, F., WANG, Z.T. (2000). Antioxidative activity of natural products from plants. *Life Sciences*, **66**:709–723.
- PANCHAL, S.K., POUDYAL, H., IYER, A., NAZER, R., ALAM, M.A., DIWAN, V., KAUTER, K., SERNIA, C., CAMPBELL, F., WARD, L., GOBE, G., FENNING, A., BROWN, L. (2011). High-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **57**: 611–624.
- PARI, L., AMUDHA, K. (2011). Hepatoprotective role of naringin on nickel-induced toxicity in male Wistar rats. *European Journal of Pharmacology*, **650**:364–370.
- PERRY, M.C., ANDERSON, C.M., DOLL D.C., MALHOTRA V., SHAHAB N., WOOLDRIDGE J.E. (2008). *The Chemotherapy Source Book*. Lippincott Williams & Wilkins. Çeviri Uz. Dr

Sağlam S. Kemoterapi İçin Kaynak Klavuz El Kitabı. *Medikal Yayıncılık Ltd. Şti.* 34104 Çapa-İstanbul 1. Baskı, sf 428-430.

- PETERSON, J., DWYER, J. (1998). Flavonoids: Dietary occurrence and biochemical activity. *Nutrition Research*, **18**: 1995–2018.
- PIRKER, R., KRAJNİK, G., ZÖCHBAUER, S., MALAYERI, R., KNEUSSL, M., HUBER, H. (1995). Paclitaxel/cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*, **6**: 833–835.
- PLUMB, D.C. (1999). Veterinary Drug Handbook. Iowa State University Press. Third Edition Pharm. D. Veterinary Teaching Hospitals, college Of Veterinary Medicine University of Minnesota St. Paul, Minnesota.
- PRATIBHA, R., SAMEER, R., RATABOLI, P.V., BHIWGADE, D.A., DHUME, C.Y. (2006). Enzymatic studies of cisplatin induced oxidative stress in hepatic tissue of rats. *European Journal of Pharmacology*, **532**:290–293.
- QUASTHOFF, S., HARTUNG, H.P. (2002). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Journal of Neurology*, **249**: 9–17.
- RAJADURAI, M., STANELY MAINZEN PRINCE, P. (2006). Preventive effect of naringin on lipid peroxides and antioxidants in isoproterenol-induced cardiotoxicity in Wistar rats: biochemical and histopathological evidences. *Toxicology*, **228**: 259–268.
- RENUGADEVI, J., PRABU, S.M. (2009). Naringenin protects against cadmium-induced oxidative renal dysfunction in rats. *Toxicology*, **256**:128–134.
- RICE-EVANS, C.A., MILLER, N.J., BOLWELL, P.G., BRAMLEY, P.M., PRIDHAM, J.B. (1995). The Relative Antioxidant Activities of Plant-Derived Polyphenolic Flavonoids. *Free Radical Research*, **22**: 375–383.
- ROBARDS, K., ANTOLOVICH, M. (1997). Analytical Chemistry of Fruit Bioflavonoids A Review, **122**:11R–34R.
- ROSS, J.A., KASUM, C.M. (2002). Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annual Review of Nutrition*, **22**:19–34.
- ROSSI, M., LUGO, A., LAGIOU, P., ZUCCHETTO, A., POLESEL, J., SERRAINO, D., NEGRI, E., TRICHOPOULOS, D., LA VECCHIA, C. (2012). Proanthocyanidins and other flavonoids in relation to pancreatic cancer: a case-control study in Italy. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, **23**: 1488–1493.
- RUSZNYÁK, S., SZENT-GYÖRGYI, A. (1936). Vitamin P: Flavonols as Vitamins. *Nature*, **138**: 27.
- RYBAK, L.P., MUKHERJEA, D., JAJOO, S., RAMKUMAR, V. (2009). Cisplatin ototoxicity and protection: clinical and experimental studies. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **219**: 177–186.
- SABUNCUOĞLU, S., ÖZGÜNEŞ, H. (2011). SİSPLATİN TOKSİSİTESİ: OKSİDATİF STRESİN ÖNEMİ VE ANTİOKSİDANLARIN ETKİSİ. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*, **74**:18–25.
- SADZUKA, Y., SHOJI, T., TAKINO, Y. (1991). Change of lipid peroxide levels in rat tissues after cisplatin administration. *Toxicology Letters*, **57**:159–166.

- SAFIRSTEIN, R., MILLER, P., GUTTENPLAN, J.B. (1984). Uptake and metabolism of cisplatin by rat kidney. *Kidney International*,**25**: 753–758.
- SERAFINI, M., VILLANO, D., SPERA, G., PELLEGRINI, N. (2006). Redox molecules and cancer prevention: the importance of understanding the role of the antioxidant network. *Nutrition and Cancer*,**56**:232–240.
- SERT, H., GÖZDEMİR, M., DEMIRCIOĞLU, R.İ., USTA, B. (2007). Derleme Kemoterapi ve Anestezi - PDF. [[http://docplayer.biz.tr/5798497-Derleme-kemoterapi – ve-anestezi.html](http://docplayer.biz.tr/5798497-Derleme-kemoterapi-ve-anestezi.html).] Accessed March 16, 2017.
- SGHAIER, M., SKANDRANI, I., NASR, N., FRANCA, M.-G.D., CHEKIR-GHEDIRA, L., GHEDIRA, K. (2011). Flavonoids and sesquiterpenes from *Tecurium ramosissimum* promote antiproliferation of human cancer cells and enhance antioxidant activity: A structure–activity relationship study. *Environmental Toxicology and Pharmacology*,**32**: 336–348.
- SHAHIDI, F., NACZK, M., OTHERS (1995). Food phenolics. [<http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US201300027499>.] Accessed March 17, 2017.
- SHAHID M, SUBHAN F, AHMAD N, SEWELL RDE. (2017) The flavonoid 6-methoxyflavone allays cisplatin-induced neuropathic allodynia and hypoalgesia. *Biomed Pharmacother*. **95**:1725-1733.
- SHIN, Y.W., BOK, S.H., JEONG, T.S., BAE, K.H., JEOUNG, N.H., CHOI, M.S., LEE, S.H., PARK, Y.B. (1999). Hypocholesterolemic effect of naringin associated with hepatic cholesterol regulating enzyme changes in rats. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research. Internationale Zeitschrift Fur Vitamin- Und Ernährungsforschung. Journal International De Vitaminologie Et De Nutrition*,**69**: 341–347.
- SHIRATORI, K., OHGAMI, K., ILIEVA, I., JIN, X.-H., YOSHIDA, K., KASE, S., OHNO, S. (2005). The effects of naringin and naringenin on endotoxin-induced uveitis in rats. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics: The Official Journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*,**21**:298–304.
- SINGH, D., CHOPRA, K. (2004). The effect of naringin, a bioflavonoid on ischemia-reperfusion induced renal injury in rats. *Pharmacological Research*,**50**: 187–193.
- SKEEL, R.T. (2007). Antineoplastic Drugs and Biologic Response Modifiers - Handbook of Cancer Chemotherapy. [[http://flylib.com/boks /en/3.129.1.9/1](http://flylib.com/boks/en/3.129.1.9/1)]. Accessed March 16, 2017.
- SO, F.V., GUTHRIE, N., CHAMBERS, A.F., MOUSSA, M., CARROLL, K.K. (1996). Inhibition of human breast cancer cell proliferation and delay of mammary tumorigenesis by flavonoids and citrus juices. *Nutrition and Cancer*,**26**:167–181.
- STORDAL, B., DAVEY, M. (2007). Understanding cisplatin resistance using cellular models. *IUBMB life*,**59**: 696–699.
- SUEISHI, K., MISHIMA, K., MAKINO, K., ITOH, Y., TSURUYA, K., HIRAKATA, H., OISHI, R. (2002). Protection by a radical scavenger edaravone against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *European Journal of Pharmacology*,**451**: 203–208.
- SULTANA, B., ANWAR, F. (2008). Flavonols (kaempferol, quercetin, myricetin) contents of selected fruits, vegetables and medicinal plants. *Food Chemistry*,**108**: 879–884.

- TANYOLAÇ, A. (1999). Özel Histoloji Veterineler için [[http://www.Nadirkitap.com/ozel – histoloji-veterineler - icin –prof. dr. attila tanyolac kitap6814368.html](http://www.Nadirkitap.com/ozel-histoloji-veterineler-icin-prof.dr.attila.tanyolac-kitap6814368.html).] Accessed March 15, 2017.
- TOPÇU, Y. (2003). Personel Web Sitesi Havuzu | T.C. Trakya Üniversitesi. [<http://personel.trakya.edu.tr/yetertopcu/>.] Accessed March 15, 2017.
- TREEDE, R.-D., JENSEN, T.S., CAMPBELL, J.N., CRUCCU, G., DOSTROVSKY, J.O., GRIFFIN, J.W., HANSSON, P., HUGHES, R., NURMIKKO, T., SERRA, J. (2008). Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, **70**:1630–1635.
- TSAI, Y.-J., TSAI, T.H. (2012). Mesenteric lymphatic absorption and the pharmacokinetics of naringin and naringenin in the rat. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **60**: 12435–12442.
- UEHARA, T., YAMATE, J., TORII, M., MARUYAMA, T. (2011). Comparative nephrotoxicity of Cisplatin and nedaplatin: mechanisms and histopathological characteristics. *Journal of Toxicologic Pathology*, **24**:87–94.
- VISKUPICOVA, J., ONDREJOVIC, M., STURDIK, E. (2008). FRI-Science & Research-scientificjournal[<http://www.vup.sk/en/index.php?mainID=2&navID=34&version=2&volume=47&article=885>.] Accessed March 17, 2017.
- WANG, D., LIPPARD, S.J. (2005). Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nature Reviews. Drug Discovery*, **4**: 307–320.
- WEI, M., YANG, Z., LI, P., ZHANG, Y., SSE, W.C. (2007). Anti-osteoporosis activity of naringin in the retinoic acid-induced osteoporosis model. *The American Journal of Chinese Medicine*, **35**: 663–667.
- WHITMAN, S.C., KUROWSKA, E.M., MANTHEY, J.A., DAUGHERTY, A. (2005). Nobiletin, a citrus flavonoid isolated from tangerines, selectively inhibits class A scavenger receptor-mediated metabolism of acetylated LDL by mouse macrophages. *Atherosclerosis*, **178**: 25–32.
- WHITNEY, C.W., SAUSE, W., BUNDY, B.N., Malfetano, J.H., HANNIGAN, E.V., FOWLER, W.C., CLARKE-PEARSON, D.L., LIAO, S.Y. (1999). Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **17**: 1339–1348.
- WICK, A., WICK, W., HIRRLINGER, J., GERHARDT, E., DRINGEN, R., DICHGANS, J., WELLER, M., SCHULZ, J.B. (2004). Chemotherapy-induced cell death in primary cerebellar granule neurons but not in astrocytes: in vitro paradigm of differential neurotoxicity. *Journal of Neurochemistry*, **91**: 1067–1074.
- WIDMAIER, E.P., ÖZGÜNEN, T. (2014). Güneş Tıp Kitabevleri - Vander İnsan Fizyolojisi. [<https://www.guneskitabevi.com/TR/belge/1-12504/vander-insan-fizyolojisi.html>.] Accessed March 15, 2017.
- WONG, L.C., NGAN, H.Y., CHEUNG, A.N., CHENG, D.K., NG, T.Y., CHOY, D.T. (1999). Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **17**: 2055–2060.
- YANG, C.-P., LIU, M.-H., ZOU, W., GUAN, X.-L., LAI, L., SU, W.-W. (2012). Toxicokinetics of naringin and its metabolite naringenin after 180-day repeated oral administration in beagle

dogs assayed by a rapid resolution liquid chromatography/tandem mass spectrometric method. *Journal of Asian Natural Products Research*, **14**: 68–75.

YI, L.-T., LI, C.-F., ZHAN, X., CUI, C.-C., XIAO, F., ZHOU, L.-P., XIE, Y. (2010). Involvement of monoaminergic system in the antidepressant-like effect of the flavonoid naringenin in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **34**: 1223–1228.

ZICCA, A., CAFAGGI, S., MARIGGIÒ, M.A., VANNOZZI, M.O., OTTONE, M., BOCCHINI, V., CAVIGLIOLI, G., VIALE, M. (2002). Reduction of cisplatin hepatotoxicity by procainamide hydrochloride in rats. *European Journal of Pharmacology*, **442**: 265–272.



ÖZGEÇMİŞ

10.07.1974 tarihinde Erzincan'da doğmuşum. İlk okulu eğitimimi Almanya Köln Grundschule'nde; orta okulu eğitimimi Yalova Lisesi'nde; lise eğitimimi ise, Afyon Sağlık Meslek Lisesi'nde tamamladım. 2012 yılında On Dokuz Mayıs Üniversitesi Ebelik Fakültesi'nden mezun oldum. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Patoloji Anabilim Dalı'nda 2013 yılında Yüksek Lisans eğitimime başladım. Uşak Üniversitesi'nden 2015 yılında pedagojik formasyon sertifikası aldım. Halen Yalova Devlet Hastanesi'nde hemşire olarak görev yapmaktayım.

