

Antioksidanlar Siklofosfamid Nedenli Çoklu Organ  
Toksitesini Önleyebilir mi?

Yağmur Kaya

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Biyoteknoloji ve Biyogüvenlik Anabilim Dalı

Ocak 2021

Can Antioxidants Prevent Cyclophosphamide - induced  
Multiple Organ Toxicity ?

Yağmur Kaya

**MASTER OF SCIENCE THESIS**

Department of Biotechnology and Biosafety

January 2021

Antioksidanlar Siklofosfamid Nedenli Çoklu Organ  
Toksitesini Önleyebilir mi?

Yağmur Kaya

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca  
Biyoteknoloji ve Biyogüvenlik Anabilim Dalında  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Prof. Dr. Adnan Ayhancı

Ocak 2021

## ETİK BEYAN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Prof. Dr. Adnan AYHANCI danışmanlığında hazırlamış olduğum “Antioksidanlar Siklofosfamid Nedenli Çoklu Organ Toksisitesini Önleyebilir mi?” başlıklı YÜKSEK LİSANS tezimin özgün bir çalışma olduğunu; tez çalışmamın tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; tezimde verdiğim bilgileri, verileri akademik ve bilimsel etik ilke ve kurallara uygun olarak elde ettiğimi; tez çalışmamda yararlandığım eserlerin tümüne atıf yaptığımı ve kaynak gösterdiğimi ve bilgi, belge ve sonuçları bilimsel etik ilke ve kurallara göre sunduğumu beyan ederim. 22/01/2021.

Yağmur Kaya

## ÖZET

Kemoterapik yöntemlerde kullanılan ve alkilleyici ilaçlar kategorisinde yer alan siklofosfamid sistemik lupus eritematozus, Wegener granulomatozisi, romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda ve çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Siklofosfamidin bulantı, kusma, saç dökülmesi gibi daha masum görülebilecek bazı yan etkilerinin yanında; hepatotoksisite, kardiyotoksisite, gonadal toksisite, nefrotoksisite, üriner sistem hasarları, immunsupresyon ve miyelosupresyon gibi çok sayıda ve ciddi yan etkileri vardır. Bu ilaçların kullanımı esnasında ortaya çıkabilecek bu yan etkileri hafifletme ya da tamamen ortadan kaldırma düşüncesiyle alternatif tıbbi olan ilgi gün geçtikçe artmaktadır. Bu yan etkilerin yok edilmesinde immun sistemimiz göz ardı edilemeyecek kadar önemlidir. Bağışıklık sistemimizin güçlendirilmesinde antioksidanların rolü büyüktür. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ilaçlar, kimyasal ajanlar, alkol ve uyuşturucu gibi etkenlerin sebep olduğu sitotoksisiteye karşı antioksidanların önemi artmıştır. Literatür ayrıntılı bir şekilde tarandığında günümüze kadar yapılan çalışmalarda antioksidan tedavinin toksik ajanların etkisiyle oluşan muhtemel hasarı azalttığı kanıtlanmıştır.

Biz de çalışmamızda literatürden faydalanarak antioksidanların siklofosfamid kaynaklı çoklu organ toksisitesini iyileştirip iyileştiremeyeceğini araştıracağız.

**Anahtar Kelimeler:** Siklofosfamid, Çoklu organ hasarı, Antioksidanlar, Sitoprotektivite

## SUMMARY

Cyclophosphamide, which is used in chemotherapeutic methods and is in the category of alkylating drugs, is used in the treatment of chronic inflammatory diseases such as systemic lupus erythematosus, Wegener's granulomatosis, rheumatoid arthritis and various types of cancer. Besides the more innocent side effects of cyclophosphamide such as nausea, vomiting and hair loss, it has numerous and serious side effects such as hepatotoxicity, cardiotoxicity, nephrotoxicity, gonadal toxicity, urinary system injuries, myelosuppression and immunosuppression. With the thought of alleviating or completely eliminating these side effects that may occur during the use of these drugs, interest in alternative medicine is increasing day by day. Our immune system is too important to eliminating these side effects. Antioxidants play an important role in strengthening our immune system. In recent studies, the importance of antioxidants against cytotoxicity caused by factors such as drugs, chemical agents, alcohol and drugs has increased. When the literature is reviewed, studies have shown that antioxidant therapy reduces the damage caused by the effects of toxic agents.

In our study, we will use the literature to investigate whether antioxidants can improve cyclophosphamide-induced multiple organ toxicity.

**Keywords:** Cyclophosphamide, Multiple organ toxicity, Antioxidants, Cytoprotective.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>ÖZET</b> .....	vi
<b>SUMMARY</b> .....	vii
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	viii
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	ix
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	xi
<b>ŞİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	xii
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b> .....	xiv
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI</b> .....	3
2.1 Kemoterapötikler .....	3
2.1.1 Alkileyici Ajanlar .....	3
2.2 Siklofosfamid (CP) .....	4
2.2.1 Siklofosfamidin Etki mekanizması ve Farmakokinetik .....	5
2.2.2 Siklofosfamidin Kullanım Alanları ve Yan etkileri .....	7
2.3 Çoklu Organ Toksisitesi .....	8
2.3.1 Nefrotoksisite .....	9
2.3.2 Hepatotoksisite .....	10
2.3.3 Gonadal Toksisite .....	14
2.3.4 Kardiyotoksisite .....	15
2.3.5 Ürotoksisite .....	17
2.3.6 Miyelosüpresyon ve İmmünsüpresyon .....	19
2.4 Serbest Radikaller, Zararları ve Oksidatif Stres .....	20
2.4.1 Proteinlerin oksidatif modifikasyonu .....	21
2.4.2 Membran Lipit Peroksidasyonu .....	22
2.4.3 Serbest radikallerin karbonhidratlara olan etkileri .....	23
2.4.4 Serbest radikallerin nükleik asitler üzerindeki etkileri .....	23
2.5 Antioksidanlar .....	23

**İÇİNDEKİLER (devam)**

2.5.1 Antioksidanların Sınıflandırılması .....	24
2.5.1.1 Doğal Antioksidanlar .....	25
2.5.1.2 Sentetik Antioksidanlar .....	32
<b>3. YÖNTEM .....</b>	<b>34</b>
<b>4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....</b>	<b>35</b>
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>39</b>
<b>6. KAYNAKLAR DİZİNİ.....</b>	<b>39</b>



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 Siklofosfamidin kimyasal yapısı.....	4
2.2 Siklofosfamid metabolizması. ....	6
2.3 İlaçların karaciğerde biyotransformasyonu. ....	11
2.4 Karaciğer hasarının gelişmesinde meydana gelen değişiklikler. ....	12
2.5 Siklofosfamid nedenli kardiyotoksisitenin moleküler mekanizması. ....	17
2.6 Serbest radikallerin saldırısıyla hücre yapısında oluşan hasar. ....	21
2.7 Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan ürünler. ....	22
2.8 Antioksidanların koruyucu ve önleyici etkileri. ....	24
2.9 Antioksidanların sınıflandırılması. ....	25
2.10 Antioksidan etkiye sahip albümin'in 3 boyutlu yapısı (Argun, 2020). ....	27
2.11 Hidroksil radikali toplayıcısı bilirubin 3 boyutlu yapısı (Argun, 2020). ....	27
2.12 Selenyumun kimyasal yapısı (Anonim, 2017).....	28
2.13 Melatoninin 3 boyutlu gösterimi (İnal, 2019).....	29
2.14 Pteroilglutamik asit'in kimyasal gösterimi (Anonim, 2017). ....	29
2.15 $\alpha$ - tokoferol (Anonim, 2019). ....	30
2.16 Askorbik asidin kimyasal yapısı (Anonim, 2016). ....	30
2.17 A vitamini öncülü olan $\beta$ - karoten (Tokuşoğlu, 2017). ....	31
2.18 Propil gallat (PG) (Anonim, 2011). ....	32
2.19 Bütillenmiş hidroksianisol ve hidroksitoluen (Anonim, 2019). ....	32
2.20 Tersiyer bütillhidrokinon ( Anonim, 2020). ....	33

**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

<b><u>Simgeler</u></b>	<b><u>Açıklama</u></b>
mg	Miligram
kg	Kilogram

<b><u>Kısaltmalar</u></b>	<b><u>Açıklama</u></b>
CP	Siklofosfamid
PM	Fosforamid mustard
ACR	Akrolein
4-HC	4- hidroksisiklofosfamid
HCT	Hematokrit
PLT	Platlet
Hb	Hemoglobin
WBC	Lökositler
RBC	Eritrositler
Na	Sodyum
Cl	Klor
K	Potasyum
P	Fosfor
Ca	Kalsiyum
ABY	Akut böbrek yetmezliği
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
ALT	Alanin transaminaz
AST	Aspartat transaminaz

**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)**

ALP	Alkilen fosfataz
LDH	Laktat dehidrogenaz
FSH	Folikül uyarıcı hormon
LH	Luteinize edici hormon
TAS	Total antioksidan seviyesi
TOS	Total oksidatif seviye
OSİ	Oksidatif stres indeksi
NF-κB	Nükleer faktör kappa B
CK-MB	Kreatin kinaz
TNF β	Tümör nekroz faktörü
INOS	İndüklenmiş nitrik oksit sentaz
ROS	Reaktif oksijen türleri
TBHQ	Tersiyer bütihidrokinon
BHA	Bütillenmiş hidroksianisol
BHT	Bütillenmiş hidroksitoluen
PG	Propil gallat

**ÇİZELGELER DİZİNİ**

<b>Çizelge 2.1</b> Reaktif oksijen türleri.....	20
---	----

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Somatik genetik hastalıkların en yaygın ve aynı zamanda en komplike türü olan kanser büyüme özellikleri bozulmuş olan hücrelerin klonal şekilde yayılımıdır. Dünya sağlık örgütü (WHO) verilerine göre 2018 yılında dünyada 18,1 milyon yeni kanser vakası ortaya çıkarken, her yıl 9,6 milyon kişinin de kanser nedeniyle hayatını kaybettiği açıklanmıştır. Kanser tedavisinde radyoterapi, cerrahi ve kemoterapi gibi yöntemler mevcuttur. Kemoterapiye yararlanan Kemoterapi ilaçları; antitübülin ilaçlar, antimetabolitler, DNA etkileşimli ilaçlar, alkilleyici ve molekül hedefli ilaçlar olarak kategorize edilirler (Nussbaumer, Bonnabry, 2011). Fakat hastalara uygulanmakta olan kemoterapi ilaçları, tedavi edici etkilerinin yanında doku ve organlarda geri dönüşü zor olan hasarlara sebep olmaktadır. Kemoterapide kullanılan siklofosfamid de ciddi organ tutulumları olan çeşitli otoimmün hastalıkların, hayatı tehdit eden formlarının tedavisinde etkili olduğu klinik çalışmalar ile gösterilmiş olan immünosüpresan bir ilaçtır.

Siklofosfamid (CP), Sistemik Lupus Eritematozus, Behçet hastalığı, skleroderma, multiple sklerozis ve birçok kanser türü tedavisinde kullanılan son derece kuvvetli ve etkili immun baskılayıcı bir ajandır. Klinikte çok sık kullanılmasına rağmen göz ardı edilemeyecek bir takım yan etkilere sahiptir. Tedavi için genellikle yüksek doz kullanılması gereken bu ilacın; akut gastroenterit, kilo kaybı, kusma gibi ilacın kesilmesiyle ortadan kaybolabilecek daha hafif olarak tanımlayabileceğimiz yan etkilerin yanı sıra; nefrotoksisite, kardiyotoksisite, hepatotoksisite, gonadal toksisite, kalıcı infertilite vb. gibi daha ciddi ve kalıcı yan etkileri olduğu için kullanımı sınırlandırılmıştır. Son dönemlerde destekleyici ve alternatif tıp yöntemleri gerek doğal içeriğe sahip olması gerekse yan etkiye sahip olmaması nedeniyle önem kazanmış ve popüler hale gelmiştir.

Son yapılan çalışmalarda yoğun bir şekilde yer verilen antioksidanlar, serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stresi yok etmek ve oluşan sitotoksisiteyi engellemek için ihtiyaç duyulan en önemli ajandır. Hem vücudun oksidanlara karşı ürettiği enzimatik antioksidanlar hem de diyetle aldığımız doğal antioksidanlar,

antioksidan savunma sistemimizin güçlenmesine ciddi derecede katkılar sağlamaktadır (Yılmaz, 2010).

Bu çalışma antioksidanların, siklofosfamid kaynaklı gelişen çoklu organ toksisitesindeki rolünden bahseden ilk incelemedir. Burada siklofosfamid tedavisi sonucu gelişen çoklu organ toksisitesini ve antioksidanların oluşan bu hasarı önleyip önleyemeyeceğini tartışacağız.

## 2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

### 2.1 Kemoterapötikler

Günümüzde uygulanmakta olan kanser tedavilerinde kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemler gereğine göre birlikte veya ayrı ayrı uygulanmaktadır. Cerrahi yöntemde esas olan, kanserli hücre dokusunun ya da tümörlü organın vücuttan tamamen uzaklaştırılmasına dayanırken, radyoterapi ve kemoterapi tedavisinde asıl amaç tümörlü dokunun tamamen temizlenerek kanserli hücrenin yok edilmesidir (Gate ve Tew 2001; Türker ve Kayaalp 2002). Kemoterapötik ajanlar tek başlarına veya diğer ilaçlar ile kombinasyon halinde kullanılırlar. Geçtiğimiz 50 yıl içerisinde çoğalan hücrelerin biyolojisi ve metabolizmasının anlaşılması dünya sağlık örgütü tarafından onaylanan 100 den fazla antikanser ajanın geliştirilmesine yol açmıştır (Padma, V.V. 2015). Kemoterapide kullanılan ajanların çoğu doğası gereği sitotoksik etkilere sahiptir ve hastaların yaşamında geçici ve kalıcı hasarlara sebep olmaktadır.

Günümüzde kliniğe girmiş olan ilaçlar:

- Alkilleyici bileşikler
- Mitoz İnhibitörleri
- Antimetabolitler
- Sitostatik antibiyotikler
- Hormon ve hormon antagonistleri
- Radyoaktif izotoplar ve diğer sitostatikler' dir (Ertan, 2000).

#### 2.1.1 Alkileyici Ajanlar

İçerdikleri alkil grubuyla DNA ile kovalent bağ oluşturmak üzere reaksiyona giren ve bu sayede DNA'ya hasar vererek hücre ölümünü indükleyen kimyasallar olan alkilleyici ajanlar kemoterapide kullanılan en önemli ilaç gruplarından birisidir (Corrie, 2008). Alkilleyici ajanlar en fazla kullanılan antineoplastik ajanlardandır ve siklusa özgü olmayan ilaçlardır yani hücreleri hangi dönemde olursa olsun

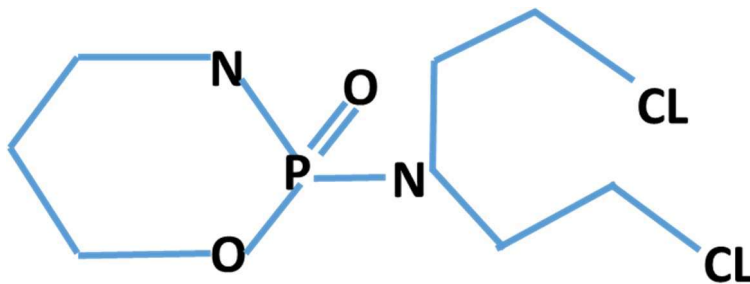
etkileyebilirler. Alkilleyiciler DNA çapraz bağlanmasını gerçekleştirerek nükleik asit reduplikasyonunu engelleyip hücre bölünmesini inhibe ederler (Ertan, 2000).

Alkilleyici ajanlar kimyasal yapılarına göre 6 farklı grupta incelenirler. Bunlar;

1. Azotlu hardallar: Bunlar siklofosfamid, ifosfamid, mekloretamin, melfalan ve klorambusil' dir.
2. Etilenimin türevleri: Tiyotepa ve altretamin
3. Nitrozoüreler: karmustin, lomustin ve semustin ve glukozamin türevi olan streptozosin
4. Alkil sülfonatlar: busulfan, treosulfan
5. Triazinler: prokarbazin, dakarbazin
6. Platin kompleksleri: karboplatin, sisplatin.

## 2.2 Siklofosfamid (CP)

Siklofosfamid romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, multiple skleroz, lenfoma, nöroblastoma vb. hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan alkilleyici antineoplastik bir ajandır. Aynı zamanda organ transplantasyonunda da kullanılan güçlü bir immunsupresandır (Omole & Elmariah, 2018). Moleküler formülü  $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$ , moleküler ağırlığı; 261,09 g/mol olan CP; kokusuz, beyaz renkli ve kristal yapıdadır (Wang, Albasi, 2009). Siklofosfamidin hücrelerin en sık deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit (RNA) ve protein kısımlarına bağlanır (Yagoda vd. 1972).



Şekil 2.1 Siklofosfamidin kimyasal yapısı.



### 2.2.1 Siklofosfamidin Etki mekanizması ve Farmakokinetik

Siklofosfamid her yaştan hastaya intravenöz ya da oral yol ile uygulanabilir. İlacın dozu ve uygulanma süresi hastalığa ve hastalığın seyrine göre değişmektedir. Siklofosfamid, oral uygulamadan sonra hızlıca emilen ve biyoyararlanımı %75 den fazla olan bir ilaçtır. Siklofosfamidin yarılanma ömrü 6 ile 9 saat arasında değişmesine rağmen, metabolitleri intravenöz dozdan yaklaşık olarak 2-3 saat sonra plazmada maksimum seviyeye ulaşmaktadır (Physicians desk reference. 1993). Gastrointestinal sistemden absorbe edilen siklofosfamid karaciğerde metabolize olur ve 24 saat içerisinde neredeyse tamamen plazmadan uzaklaştırılır.

Genel olarak alkilleyici ajanların farmakolojik aktivitesi, esasında DNA ipliklerinin çapraz olarak bağlanmasıyla, mitotik aktivitenin, hücre büyümesinin, farklılaşmasının ve fonksiyonunun bozulmasına dayanmaktadır (Vernet, Aitken, Drevet, 2004).

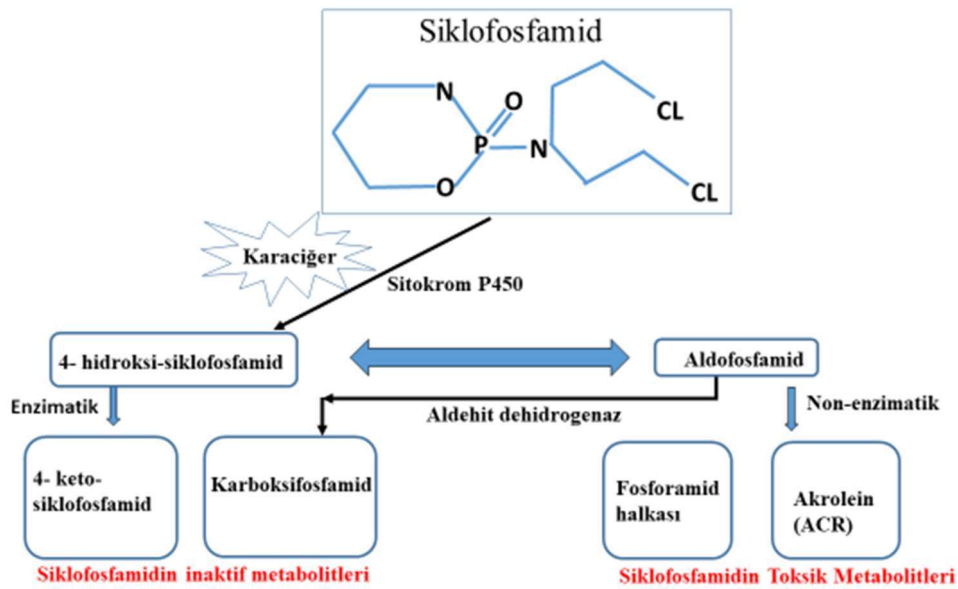
CP' nin kanser önleyici özelliğini gösterebilmesi için, hepatik sitokrom p450 enzimleri tarafından aktifleştirilmesi gerekir. Siklofosfamid nedenli hücre toksisitesindeki ilk biyoaktivasyon siklofosfamidin sitokrom p450 varlığında hızla sitotoksik olmayan 4- hidroksi-siklofosfamide (4-HC) metabolize olması ve sonra aldofosfamide izomerize edilmesidir. En yüksek hidroksilaz aktivitesi gösteren CYP2B6 olmak üzere, CYP3A4, , CYP2C9, CYP2A6, CYP2C18 ve CYP2C19, CYP3A5 dahil çeşitli izoenzimlerinin biyoaktivasyona katkıda buldukları kanıtlanmıştır (Chang, Weber, Crespi vd., 1993; Xie, Yasar, Lundgren vd., 2003). Daha sonra oluşturulan aldofosfamid fosforamid mustard (fosforamid hardal - PM) ve akrolein (ACR) e ayrışır. Fosforamid mustard aktif bir neoplastik ajandır. Akrolein ise endotel hücrelerinde toksik etki yaratan bir metabolittir ve akroleine bağlı olarak siklofosfamide özgü steril hemorajik sistit oluşumuna neden olur. Aynı zamanda akrolein, GS (glutasyon) tükenmesine sebep olarak siklofosfamid nedenli hücre toksisitesini arttırmaktadır (Omole, Ayoka 2018 & Veal, Cole, 2016).

Alkilleyici ajanlar içerisinde yer alan siklofosfamidin de alkilasyon ajanı fosforamid hardalıdır.

Karaciğerde aktif metaboliti olan fosforamid hardalına dönüşen CP, aktif hale gelir. Siklofosfamidin alkilasyon ajan olan fosforamid hardalı DNA'nın pürin bazlarından biri olan guanin'e alkil grupları ekler. Bu durum, guanin'in sitozin e olan ilgisini kaybederek timine bağlanmasına sebep olur. Böylece DNA çapraz bağlanması gerçekleşir ve replikasyon önlenerek apoptoz meydana gelir (McEvoy, 2004 & Karaboğa, 2018).

Ayrıca fosforamid hardalı kloroetilaziridini oluşturmak için farklı bir reaksiyona girebilir ki bunun sonucunda oluşan kloroetilaziridin siklofosfamidin neden olduğu toksisiteyi daha da şiddetlendirir (Lu, Chan, 2006). Diğer yandan Aldofosfamid de aldehit dehidrojenaz tarafından inaktif metabolit olan karboksifosfamid'e oksitlenir.

Aynı zamanda CP, endotelial ve epitel hücre hasarına sebep olan serbest radikalleri üretme yeteneğine de sahiptir. Bu serbest radikaller lipid peroksidasyonuna yol açabilir (Sulkowska, 1998). Bu tür sitotoksik etkileri önlemek adına siklofosfamid bazı koruyucu ajanlar ile birlikte kullanılmalıdır.



Şekil 2.2 Siklofosfamid metabolizması.

### 2.2.2 Siklofosfamidin Kullanım Alanları ve Yan etkileri

Siklofosfamid, Lösemi, Akut Lenfositik Lenfoma ve Nöroblastomlarda tedavi amacıyla, Sistemik Lupus Eritematozus, Behçet hastalığı, Wegener granulomatozisi gibi otoimmün hastalıklarda ise immunsupresif özelliği nedeniyle kullanılır. Bunlara ek olarak organ transplantasyonunda da doku reddinin kontrol edilmesi amacıyla kullanılmaktadır (Pass, Carrie, 2005 & Ataya, 1989). Ancak sağlıklı dokularda, DNA, RNA ve proteinlere kovalent olarak bağlanarak rutin hücresel işlevleri bozmaktadır. Bu sebeple siklofosfamid tedavi edici özelliklerinin yanında toksik etkiler de oluştururken, buna ek olarak T ve B lenfositlerini de etkileyerek hücresel bağışıklığı baskılar (Watson ve Notley, 1973; Shepherd vd., 1991).

Siklofosfamidin yan etkileri ilk kez 1960 yılında bildirilmiştir. Yaygın ve daha masum sayılabilecek klinik yan etkileri arasında, mide bulantısı, kusma, saç dökülmesi, kemik iliği baskılanması, gastrointestinal bozukluklar, immun sistemin baskılanması sebebiyle gelişen enfeksiyonlar ve alerjik reaksiyonlar örnek olarak verilebilir. (Hansen ve vd. 1995 & Ahmed, Hombal, 1984). Ancak doza bağımlı olarak gelişen çok daha ciddi yan etkileri bulunmaktadır. Bunlar; nefrotoksisite (Sheth vd., 2018) hepatotoksisite (Hamzeh vd., 2018), gonadal toksisite (Atalay, 2014 & Kanno, 2009), kardiyotoksisite (Slordal, 2006 & Floyd, 2005) gibi çoklu organ hasarlarıdır. Hastalığın prognozunda gelişen en ciddi hasarlar yüksek doz CP uygulanmasından sonra görülmüştür. CP yüklemesinin ardından akut perikardit ve miyokardit gelişebildiği rapor edilmiştir. Bunun yanında doz bağımlı olarak ender olarak hipotroidi ve sarılık gelişen olgular da sunulmuştur (Kayaalp, 2017). Ayrıca siklofosfamidin metabolitlerinden olan akrolein'in mesane mukozasında için toksik etki yarattığı 1988 yılında Luce ve Simons tarafından kanıtlanmıştır.

Tüm bu yan etkilere ek olarak, siklofosfamidin ürettiği karbon iyonlarının, proteinlerin ve nükleik asitlerin merkezlerinde yer alan elektronlar ile tepkimeye girerek mutasyonlara, mikronükleus indüklenmesine reaktif oksijen türlerinin oluşumuna yol açtığı göstermiştir (Bendich, 1990). Zaten oluşan bu reaktif oksijen türleri de hücresel bozukluklara, DNA hasarına ve kansere sebebiyet vermektedir.

Cengiz (2018) ve ekibinin yapmış olduğu bir çalışmada da Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlarda CP uygulamasından sonra lokosit (% 77, % 86), trombosit (% 30, % 35) ve kemik iliği çekirdekli hücre sayıların önemli ölçüde azaldığı ve hematoksisite geliştiği gözlenmiştir.

Dağ vd. 2018 yılında yaptığı bir çalışmada 200 mg/kg siklofosfamid verilen hayvanlarda alyuvar sayısı, akyuvar sayısı, HCT değer, PLT sayısı ve lenfosit yüzdesi azalırken nötrofil ve monosit yüzdesi yükselmiştir. Parametrelerdeki meydana gelen bu değişim kemik iliğinde baskılanma olduğunun bir göstergesidir.

Yine Kenney vd. tarafından 2001 yılında gerçekleştirilen çalışmada yüksek dozda uygulanan CP'nin testis dokusunda oksidatif strese sebep olduğu, ek olarak da sperm sayısı ve hareketliliğinde azalmalar gözlendiği bildirilmiştir. Bu sperm parametrelerinin değişiminin de erkekte infertiliteye yol açabileceği düşünülmektedir.

Ayrıca siklofosfamide maruz kalan erkeklerden alınan testiküler biyopsiler incelendiğinde, spermatogenez süreci için gereken germinal epitel de hasarlar gözlenmiştir (Lendon, 1978).

Yüksek dozda siklofosfamid - ifosfamid kombinasyonu ile tedaviden sonra görülen en ciddi komplikasyonlardan birisi de hemorajik sistittir. Bu uygulamadan sonra hastaların %40'ında hemorajik sistit geliştiği rapor edilmiştir (McEvoy, 2004 & Miller, 1994).

Bunlara ek olarak siklofosfamidin oksidatif strese sebep olduğunu ve hayati öneme saip organlarda lipid peroksidasyonunu arttırdığı gözlenmiştir (Ayhancı vd., 2009; Abraham ve Isaac, 2011; Sakthivel ve Guruvayoorappan, 2014).

### **2.3 Çoklu Organ Toksisitesi**

Alkileyici ilaçların klinik kullanımında dozunu kısıtlayan en önemli faktör çoklu organ toksisitelerine sebep olmasdır. Endoksan olarak da bilinen siklofosfamid doz bağımlı nefrotoksisite, hepatotoksisite, gonadal toksisite, kardiyotoksisite, Ürotoksisite, hematoksisite ve immunsupresyona neden olur.

### 2.3.1 Nefrotoksisite

Böbrekler, vücut homeostazının sağlanmasında, sıvı dengesi ile kandaki pH değerinin düzenlenmesinde, metabolik artıklarla endojen ve ekzojen toksik maddelerin vücuttan atılmasında, elektrolit denge kurulmasında son derece önemlidir.

Siklofosfamid nedenli nefrotoksisitede, idrar oluşumundan sorumlu olan nefronun proksimal tübül, distal tübül ve glomerül olmak üzere tüm segmentleri etkilenir. En sık tübüler glikoz, aminoasit, protein, kaybı ile karakterize olan proksimal tübül tutulumu gözlenir (Goren, 1987). Proksimal tübül tutulumunda idrar sodyum (Na) değerinde artış gözlenirken, serum Na, klor (Cl), potasyum (K), fosfor (P) kalsiyum (Ca), ve magnezyum (Mg) seviyelerinde azalma beklenir. Distal tübüler fonksiyon bozukluğunda ise idrar pH'ında ve ozmolalitesinde artış gözlenir (Fels, 1996). Eğer glomerüler fonksiyon bozukluğu gelişmişse bu durum testlere glomerüler filtrasyon hızında azalma, serum Cr ve idrar protein/Cr oranında artma olarak yansır (Erkurt, 2009).

Diğer organlarımızla karşılaştırmak gerekirse böbrekler bazı özellikleri sebebiyle toksik etkilere ve oluşabilecek hasarlara karşı daha hassastır. Yavaş bölünmelerine rağmen, yüksek kan akımı ile karşılaşması ve tübüler epitelde spesifik taşıyıcıları olması sebebiyle toksisite oluşumuna oldukça duyarlıdır (Boogaard, 1990).

Kemoterapide kullanılan ilaçlar sebebiyle oluşan nefrotoksisite, kemoterapinin sık karşılaşılan yan etkilerinden birisidir. Alkilleyci ilaçlar kategorisinde yer alan siklofosfamid de yüksek doz alındığında nefrotoksisite gelişimine sebep olmaktadır. Siklofosfamidin nefrotoksisite mekanizması, aktif metaboliti olan akrolein tarafından üriner epitelin hasar görmesi sebebiyle gerçekleşir (Shapiro, 2001). Tübül epitelleri karşılaşılan hasara karşı kendini daha hızlı yenileyebilme özelliğine sahipken, glomerül ve medullada bulunan hücreler bu yönüyle biraz eksiktir. Bu hücreler ya kendilerini çok yavaş biçimde yenilerler ya da bu işlevi hiç yerine getiremezler. Bu sebeple, bu bölgelerde meydana gelen hasarlar üst üste geldikçe durumu böbrek yetmezliği gibi daha ciddi sonuçlara taşıyabilir.

Böbrek hasarını değerlendirmede, elektrolit Emilimi ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) gibi parametrelerden yararlanır (Pfaller, 1998).

Kullanılan ilaçlar böbrekte;

Akut böbrek yetmezliği (ABY)

Kronik böbrek yetmezliği (KBY)

Nefrotik sendrom olmak üzere üç önemli duruma sebep olur (Guo, 2002).

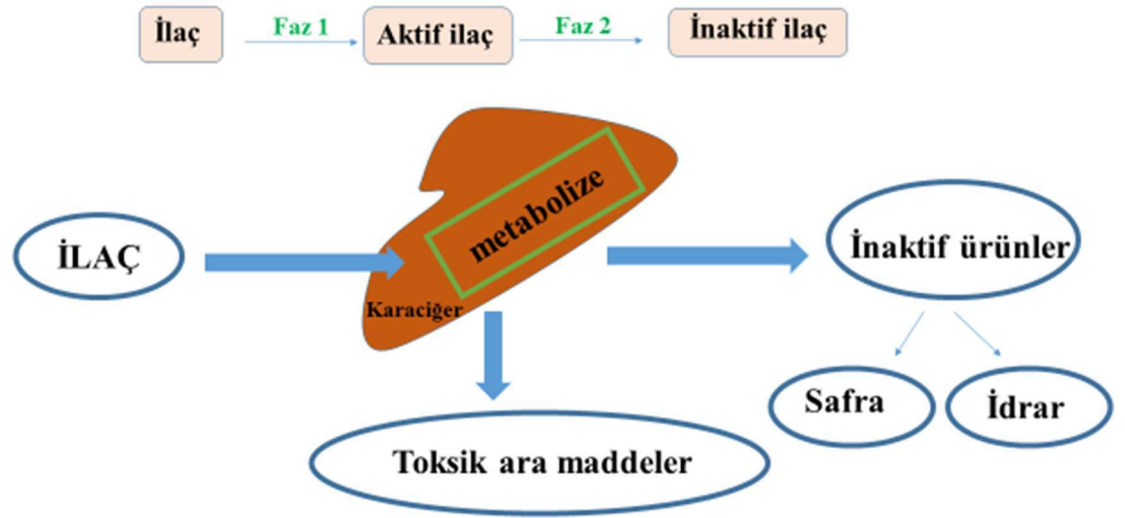
Dağ. Y ve ekibinin yaptığı bir çalışmada, siklofosfamid uygulanmış Sprague Dawley ırkı ratlardan alınan böbrek fonksiyon testlerinde glikoz, kreatin ve ürik asit düzeyi önemli bir artış göstermiştir ki bu sonuçlar hasar oluşumunun göstergesidir.

150 mg/kg siklofosfamid uygulanan, Wistar-Albino ırkı erkek ratların kullanıldığı bir diğer çalışmada gözlenen MDA artışı, GSH düzey ve CAT aktivite azalışı siklofosfamid kaynaklı nefrotoksisitenin yüksek oranda oksidatif stres nedeni olduğunu göstermiştir (Altay, 2016).

Benzer şekilde, 200 mg/kg siklofosfamid verilen Sprague Dawley cinsi erkek sıçanlarda yapılan histopatolojik değerlendirmelerde, alınan böbrek kesitlerinde vasküler konjesyon, tübül epitelinde dökümler, hiyalin birikimi, tübül atrofisi ve glomerüler hasar gözlenmiştir. Bu bulgular böbrek hasarının oluştuğunu kanıtlar niteliktedir (Çetinavcı, 2020).

### **2.3.2 Hepatotoksisite**

Karaciğer gerek biyokimyasal gerekse fizyolojik rolleri sebebiyle ilaçlara ve toksik etkilerine sık sık maruz kalan organdır. Vücuda alınan maddelerin ve ilaçların biyotransformasyonunu gerçekleştiren karaciğer, vitamin, demir ve glikojenlerin depolanması, safra üretimi, detoksifikasyon gibi hayati önem taşıyan rollere sahipken aynı zamanda karbonhidrat, yağ, protein ve amonyak metabolizmasında da görevlidir (Guyton, 2007 & Preston, 2013).



Şekil 2.3 İlaçların karaciğerde biyotransformasyonu.

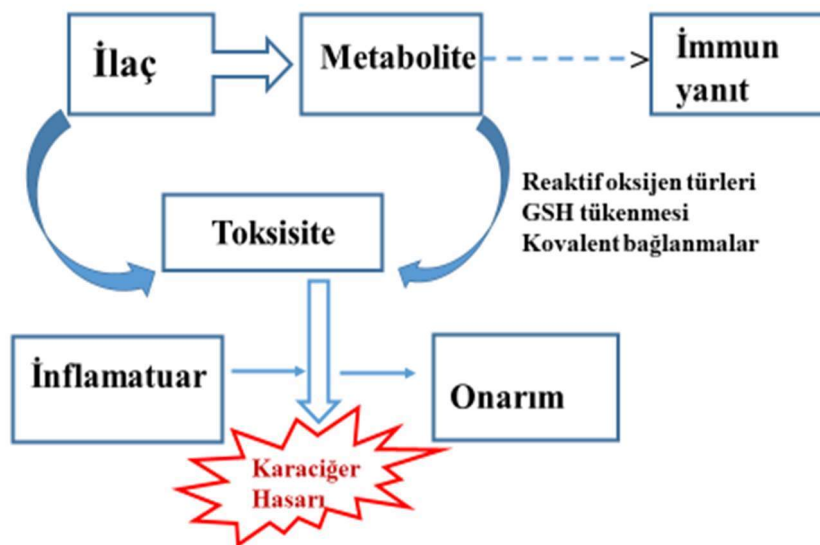
Günümüze kadar karaciğer hasarından sorumlu olan beş farklı mekanizma tanımlanmıştır. Bunlar;

- Hücre içi iyon dengesinin bozulması; ilaçların hücre içindeki proteinlere kovalent olarak bağlanmasıyla hücre içindeki kalsiyum dengesi bozulur bu da aktin yapısının bozulmasına sebep olarak hücrede şişme ve hücre yıkımı gerçekleştirir (Lee, 2003).
- Safra asiti sebebiyle oluşan apoptozis; Bazı ilaçlar safra sekresyonundan sorumlu olan bölgede aktin liflerinin yıkımına sebep olur ki bu durum safra salgılanmasına engel olmaktadır. Sonuç olarak safra asitleri karaciğerde birikmeye başlar. Bu birikim, sitoplazmadaki hücre ölümünden sorumlu olan reseptörlerin membrana geçmesine ve sonucunda hücrenin apoptozise gitmesine neden olur (Trauner, 1998 & Nemeroff, 1996).
- Apoptozis (Programlanmış hücre ölümü), İmmun sistem hücre hasarı meydana geldiğinde sitokinleri aktive edip hücre ölümüne neden olmaktadır (Jaeschke, Lemasters, 2003 & Jaeschke, 2002).
- İmmun mekanizma; İmmun tepkiye sebep olabilecek bileşikler, hepatositlere taşınıp antikor oluşumunu tetikleyerek hümmoral immunitiyi uyarırlar (Lee, 2003).

- Mitokondriyal disfonksiyon; Yağ asiti beta oksidasyonunun inhibisyonu, solunum zinciri enzimlerinin inhibisyonu ya da mitokondriyal DNA ya direkt etki etme ile üç farklı şekilde olmaktadır. Eğer serbest yağ asitleri metabolize olmazsa reaktif oksijen türlerinin birikimine sebep olur bu radikaller de mitokondriyal DNA da hasar meydana getirir (Jaeschke, Gores, 2002).

Karaciğer, siklofosfamid nedenli toksisitenin yaygın şekilde görüldüğü organlardan birisidir. Siklofosfamidin karaciğerde metabolizasyonu sonucunda oluşan akrolein ve fosforamid hardalı olarak adlandırdığımız sitotoksik metabolitleri, sistemik dolaşım sayesinde farklı dokulara ulaşarak oksidatif stres nedenli doku hasarına yol açmaktadır. Meydana gelen bu oksidatif stresin siklofosfamid nedenli hepatoksisiteye sebep olduğunu kanıtlar nitelikte çalışmalar bulunmaktadır (Hamzeh, 2018 & Manda, 2003).

Karaciğer hasarında ve oluşan hücre nekrozunun belirlenmesinde, Aspartat transaminaz (AST), Alanin transaminaz (ALT), Alkale fosfataz (ALP), Gama glutamil transferaz (GGT) ve Laktat dehidrojenaz (LDH) gibi karaciğer enzimlerinin artışından yararlanılırken, ağır karaciğer hasarının olduğu durumlarda CYP2C19 izoenziminin azalışı bize yol göstermektedir (Özen ve Koçak, 1998; Ng ve Balistreri, 2004 & George, 1995).



Şekil 2.4 Karaciğer hasarının gelişmesinde meydana gelen değişiklikler.



Gedikli ve ekibinin yaptığı bir çalışmada 200 mg/kg siklofosfamid uygulanan Sprague-Dawley erkek sıçanlarda yapılan biyokimyasal analizlerde MDA seviyesinde artış, GSH düzeyinde ise azalma tespit edilmiştir. Histolojik analizlerinde ise siklofosfamid verilen grupta sinüsoidal dilatasyon, vasküler konjesyon ve mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenirken, Bax ve Caspase-3 seviyelerinde artış olmuştur ki tüm bu bulgular karaciğer hasarına işaret etmektedir.

Canbaz (2018)'ın yapmış olduğu çalışmada, Wistar Albino türü erkek sıçanlara 500mg/10 ml'lik ampuller intraperitoneal olarak verilmiştir. İncelenen biyokimyasal analizlerde AST, ALT ve TOS değerlerinin siklofosfamid nedeniyle yükseldiğini, immunohistokimyasal incelemelerde ise NF-κB ekspresyonunun arttığı bulunmuştur. Bu sonuçlar hepatotoksisite geliştiğini göstermektedir.

Benzer bir şekilde, Demirkaya M.'nin Sprague-Dawley cinsi ratları kullandığı çalışmasında 50, 100 ve 150 mg/kg siklofosfamid kullanılmıştır. Yapılan incelemeler sonucunda, serum AST, ALP, ALT, TOS, OSİ ve LDH değerlerinde doz artışına bağlı olarak yükselme ile beraber karaciğerin histolojik incelemesinde dokuda dejenerasyona rastlanmıştır. Bu sonuçlar karaciğer dokusunun bozulduğunun ve oksidatif hasar oluştuğunun göstergesidir.

Ek olarak Ayhancı (2016) ve ekibi tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise, Sprague-Dawley cinsi albino sıçanlara 150 mg/kg enjekte edilmiş, biyokimyasal ve histolojik olarak incelenmiştir. Histolojik incelemelerde sıçanların hepatositlerinin sitolazmasında dejenerasyon olduğunu gösteren bulanıklaşma ve sitoplazma homojenitesinde bozulma gözlenmiştir. Bunun yanı sıra, hepatositlerin çekirdeklerinde kromatinlerde meydana gelen yoğunlaşma sonucunda küçülme ve koyu boyanma ayrıca sitoplazmada eozinofillerde artış görülmüştür. Damarsal yapılarda ise konjesyon artışı ve eritrosit birikiminin yanında yapılan biyokimyasal incelemelerde ALT, AST, ALP ve LDH düzeylerinde artış görülmüştür. Tüm histolojik bulgular siklofosfamid metabolitlerinin karaciğer doku membranını hasarladığını göstermektedir ki biyokimyasal incelemelerde bu sonucu desteklemektedir.

### 2.3.3 Gonadal Toksikite

Gonadal toksisitesi en yüksek olan kemoterapötik ajanlar siklofosfamidin de içinde yer aldığı alkilleyici ilaçlardır. Siklofosfamid kombinasyon tedavi uygulanmadan tek başına verildiğinde dahi hem kadında hem erkekte ciddi toksisiteye neden olmaktadır. Siklofosfamidin ciddi yan etkilerinden biri de fertilité üzerinedir.

Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda siklofosfamidin erkeklerde azospermi, kadınlarda ise amenore geliştiği gösterilmiştir. Aynı zamanda fetüste teratojenik etkilere de sahip olduğu bilinmektedir (Koyama vd. 1977).

Erkeklerde meydana gelen azosperminin yanı sıra yapılan testiküler biyopsilerde rutin spermatogenesisde gerekli olan germinal epitelin hasara uğradığı kanıtlanmıştır (Shalet, 1981). Yapılan diğer çalışmalarda siklofosfamid tedavisi sonrasında sperm motilitesinde ve konsantrasyonunda da ciddi derecede azalmalar gözlenmiştir. Ek olarak, testosteron seviyesinde düşüöşlere, testis dokusunda oksidatif strese ve apoptoza sebep olabilir (Ghobadi vd., 2017).

Cengiz (2017) tarafından Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlarla yapılan çalışmada; sıçanlara 50 ve 100 mg/kg siklofosfamid uygulanmıştır. Yapılan biyokimyasal incelemelerde SOD, CAT, MDA ve GSH seviyelerinde artış gözlenirken, TAS, TOS ve OSI değerlerinde ise azalma görülmüştür. İstolojik değerlendirmelerde testis dokusu incelendiğinde ise seminifer tübül duvarındaki spermatojenik hücrelerde dökülmeler, seminifer tübül ve tübül bazal membranda hasar gözlenmiş ve hücre sayısında azalmalar olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar siklofosfamidin üreme toksisitesine neden olduğunu kanıtlar niteliktedir.

Ayhancı A., (1997) tarafından yapılan bir çalışmada ise, siklofosfamidin toksik bir metaboliti olan akroleinin de 3-10 mg/L arası konsantrasyonlarda kullanıldığında fare embriyosunda anormal gelişmelere yol açtığı kanıtlanmıştır.

Cengiz vd. nin (2020) gerçekleştirdiği bir diğer çalışmada, Sprague-Dawley cinsi ratlara 200 mg/kg CP verilmiş ve gerekli incelemeler yapılmıştır. Analizler sonucunda siklofosfamid uygulanmış grupta testis tübüllerinde spermatogenetik hücre kaybı, seminifer tübüllerde incelleme ve tübül lümeninde genişleme

gözlenmiştir. Ayrıca histopatolojik incelemelerde Bcl-2, GSH ve TAS değerleri azalırken; TOS, OSİ, MDA Cas-3 ve BAX düzeylerinde artış görülmüştür. Alınan bu sonuçlar CP'nin testiküler toksisiteye, histopatolojik değişikliklere ve lipid peroksidasyonuna sebep olduğunu göstermektedir.

Potnuri (2018) ve ekibi bir çalışmada, ratlara oral gavaj yoluyla 15 mg/kg siklofosfamid vermiştir. Biyokimyasal analizleri sonucunda siklofosfamid, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon s transferaz enzimlerinde düşüşe, Cas-3 seviyesinde ise artışa sebep olmuştur. Steroidogenez sistemi incelediğinde, 17- $\beta$  hidroksisteroid dehidrojenaz, 3- $\beta$  hidroksisteroid dehidrojenaz aktivitelerinde ve testosteron ile luteinize edici hormon düzeylerinde azalış gözlemlenmiştir. Aynı zamanda yapılan incelemeler sonucunda testiküler ağırlıkta, sperm sayısında ve motilitesinde, sperm akrosin seviyesinde azalma gözlenmiştir. Tüm bu değerlendirmelerin sonuçları siklofosfamid nedenli gonadal toksisiteye işaret etmektedir.

Benzer şekilde Ekeleme-Egedigwe ve ekibi (2019) tarafından yapılan çalışmada; ratlara intraperitoneal yolla 50 mg/kg verilen siklofosfamid, sıçan testis ağırlığını azalttığı, serum LH, FSH ve testosteron seviyelerinin yanında SOD, CAT, GPx ve GSH 1 önemli derecede düşürdüğü görülmüştür. Aynı zamanda MDA seviyesinde artış ile birlikte lipid peroksidasyonuna sebep olmuştur. Ek olarak histolojik incelemelerde testis dokusunda bozulmalara, leydig hücrelerinde nekroza ve spermatik dokuda tutulumlara rastlanmıştır.

Watcho vd. (2019) Wistar cinsi ratlara oral yolla 5 mg/kg siklofosfamid uygulamıştır. Histolojik ve morfolojik incelemeler sonucunda siklofosfamidin seminikal vezikül ağırlığında, testosteron seviyesinde; sperm sayısı, hareketliliği ve canlılığında önemli azalmalara sebep olduğu görülmüştür. Sonuçlar siklofosfamidin gonadal toksisiteye yol açtığını kanıtlamaktadır.

### **2.3.4 Kardiyotoksisite**

Son dönemlerde kanseri tedavi etmek amacıyla uygulanan kemoterapötik ajanların kullanımı ve sebep olduğu ciddi yan etkiler katlanarak artmıştır. Bu

kemoterapötik ilaçların birçoğu kardiyotoksisiteye neden olmaktadır ki siklofosfamid de bu ilaçlardan bir tanesidir.

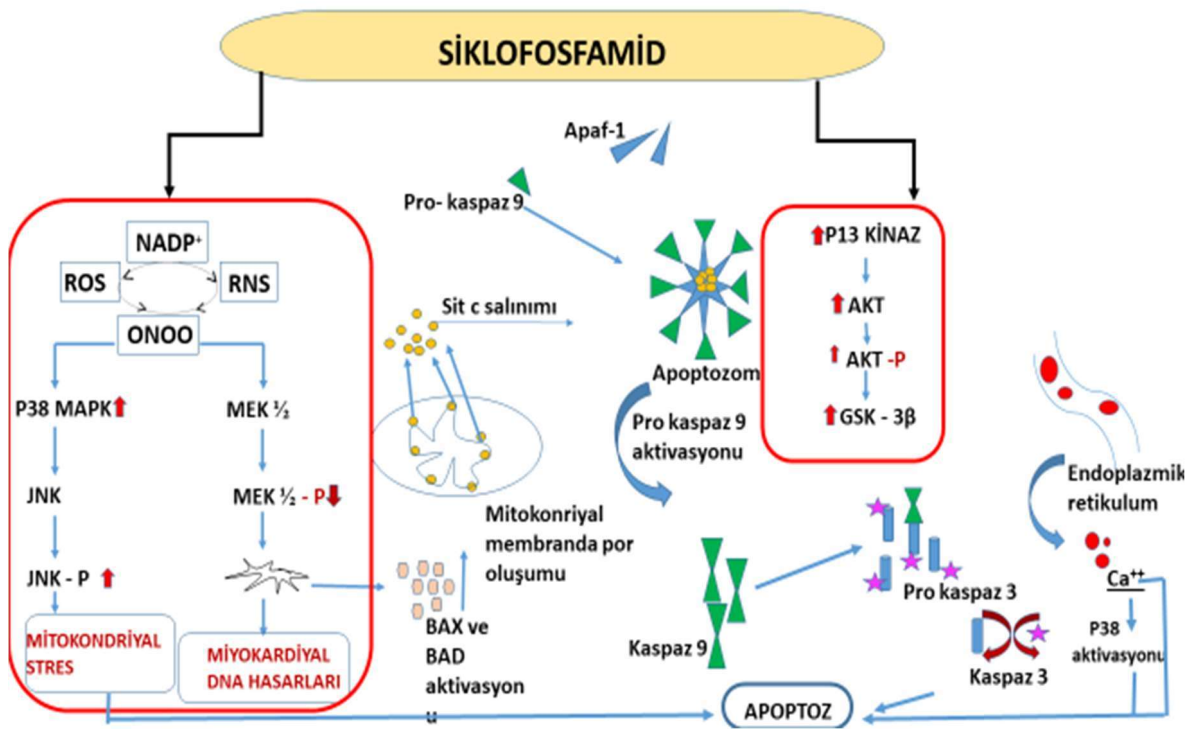
Siklofosfamid kaynaklı kardiyak hasar doz bağımlıdır, özellikle yüksek doz alındığında (120-200 mg/kg) kardiyotoksik etkileri bildirilmiştir. Bunlar arasında perikardiyal efüzyon, hemorajik miyoperikardiyum, hipertansiyon, miyokardit, perikardit ve aritmi örnek olarak gösterilebilir (Slordal, 2006). Siklofosfamid kullanan hastaların % 2-17'sinde ölümcül kardiyomiyopati bildirilmiştir. Genel olarak siklofosfamid nedenli kardiyotoksisite ilacı kullanan hastaların %7 ila 28 inde görülmektedir ( Iqubal A. vd., 2019).

CP nedenli hasarın patofizyolojisi tam olarak çözülememiştir fakat metabolitlerinin oksidatif strese ve doğrudan endotelial kapiller hasara neden olduğu düşünülmektedir (S. Dhesi, vd 2013). Siklofosfamid, p38 mitojenle aktive olan protein kinaz (p38-MAPK) yolunu aktive ederek oksidatif hasara neden olabilir. Genel olarak siklofosfamid kaynaklı kardiyotoksisitenin mekanizması, kardiyomiyosit inflamasyonuna neden olan protein eklenmelerini, oksidatif hasarı, hücre içi kalsiyum homeostazında meydana gelen değişiklikleri ve programlanmış hücre ölümünü kapsar. Meydana gelen bu olaylar teşhis ve tedavi edilemez ise kalp kasında birtakım rahatsızlıklara neden olur ve ölümle sonuçlanabilir (Iqubal A. vd., 2019).

Organ transplantasyonunda doku reddinde de kullanılabilen siklofosfamid; . Ando ve ekibi tarafından yapılan çalışmada 39 meme kanserli hastaya hazırlama rejimi olarak 2000 mg/m<sup>2</sup> olarak verilmiştir. Çalışmanın sonucunda hastalardan birinde konjestif kalp yetmezliği, 2'sinde sol ventrikül disfonksiyonu, 3 hastada perikardiyal efüzyon gözlenmiştir (Ando 2000).

Morandii ve ekibinin yaptığı yine kemik iliği nakledilen 16 meme kanseri hastasının olduğu bir başka çalışmada, 7g/m<sup>2</sup> siklofosfamid kullanılmıştır. Yapılan analizler sonucunda, hastalarda kardiyak enzimerde artış gözlenmezken yalnızca 6 hastada elektrokardiyografi (EKG) sonuçlarında nonspesifik ST-T değişiklikleri görülmüş ve ekokardiyografi (EKO) testinde sol ventrikül diyastolik disfonksiyon gözlenmiştir (Morandi, 2001).

Çetik'in 2014 yılında Sprague Dawley cinsi sağlıklı, erkek sıçanlarda yapmış olduğu bir çalışmada, 50-100-150 mg/kg siklofosfamid uygulanmasından sonra yapılan incelemelerde; MDA, CK-MB ve TOS düzeylerinin doz artışına bağımlı bir şekilde yükselmesi CP nedenli kardiyotoksisiteyi doğrulamaktadır. Buna ek olarak yapılan histolojik incelemelerde kalp dokusunda kanama gözlenmesi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve kas liflerinde oluşan ayrılmalar da CP nedenli oluşan hasarı destekler niteliktedir.



Şekil 2.5 Siklofosfamid nedenli kardiyotoksitenin moleküler mekanizması.

### 2.3.5 Ürotoksisite

CP'nin en önemli toksisitesi ve doz sınırlayıcı yan etkisi %2-40 arasında görülen hemorajik sistittir. Hemorajik sistit; mesane mukozasında kanama meydana getiren inflamasyon olarak bilinir (Manikandan vd., 2010). Yüksek dozda siklofosfamid uygulanmasında kanama olan hastalarda % 2-4 ölüm oranı bildirilmiştir. Siklofosfamidin ürotoksik etkileri 4-hidroksi-siklofosfamid metabolitleri ve karaciğerde hidroksillendikten sonra böbreklerden salınan toksik bir metabolit olan akrolein nedeniyle oluşmaktadır. Akroleinin tranzisyone epitelyum ile direkt olarak temas etmesi sonucunda üroteliyal hasar oluşmaktadır (Masuda vd.,

2006). Tek doz siklofosfamid enjeksiyonundan sonra ilk 24 saat içerisinde akrolein üriner sisteme geçtiğinde, hemoraji, ülserasyon, mukoza hiperemisi ve nekroz ile karakterize olan ciddi bir sistit oluşumu gözlenmektedir (Ribeiro vd., 2002).

Hemorajik sistitte suprapubik ağrı, sık idrara çıkma ve idrarını tam olarak yapamama hissi, dizüri gibi belirtiler gözlenmektedir (Gray, 1986).

Akroleinin ürotelyumu geçmesiyle birlikte bazı reaktif oksijen türleri uyarılır ve bunların aşırı üretimiyle oksidatif stres gerçekleşir (Senthilkumar, 2006). Bu serbest radikallerin aşırı üretilmesi sonucunda böbreklerde katalaz (CAT), redükte glutatyon (GSH), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve süperoksit dismutaz (SOD) düzeyleri azalırken; malondialdehid (MDA) seviyesinde artış gözlenmektedir (Gunes, 2017).

Hemorajik sistit gelişiminde alt ürotelyumda indüklenebilir nitrik oksit sentaz (INOS) üreten hücrelerin sayısında artış gözlenmektedir. Nitrik oksit (NO) önemli fizyopatolojik ve fizyolojik süreçleri düzenleyen serbest radikal öncülüdür ve nitrik oksit sentaz enzimiyle L-arginin metabolizması esnasında üretilmektedir. Ayrıca hemorajik sistit durumunda; TNF  $\beta$ , interlökin  $\alpha$ , siklooksijenaz-2, platelet aktive edici faktör düzeyleri de yükselmektedir (Kiuchi vd., 2009, Korkmaz vd., 2005).

Siklofosfamid kaynaklı ürogenital sistem toksisitesini akroleinin nötralizasyonu ve detoksifikasyonu ile engelleyen hâlihazırda bazı yaklaşımlar vardır. Sık idrara çıkabilmek amacıyla bol su içmenin yanı sıra akroleini bağlayarak non-ürotoksik hale çevirmek için mesna adı verilen ilacın kullanılması önerilmektedir. Mesna uygulandığında akroleinin diğer etkilerini engellemeden spesifik bir şekilde bağlamaktadır. Sülfidril grubu taşıyan ve küçük bir molekül olan mesna, reaktif oksijen türlerinin etkilerini ortadan kaldırır. Bu şekilde akroleini bağlayarak detoksifiye eder ve tranzisyone epitelyum hasarını engeller (Skinner, 1993 & Gressier, 1995).

Yıldız vd. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada; Wistar albino sıçanlara 150 mg/kg siklofosfamid uygulanmıştır. Yapılan incelemelerde histopatolojik olarak hafif-orta dereceli böbrek ve mesane hasarlarının olduğu gözlenmiştir ayrıca böbrek hasarı biyobelirteci olan BUN ve serum kreatinin seviyelerinde artış görülmüştür.

### 2.3.6 Miyelosüpresyon ve İmmünsüpresyon

İmmun sistem hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. İmmunotoksik maddeler immün sistem mekanizmasında olumsuz dedğişikliklere neden olan çevresel faktörlerdendir. İmmünsüpresyona yol açan faktörler arasında; kemoterapi ilaçları, antibiyotikler, stres, alkol örnek olarak gösterilebilir. (Riahi vd., 2010, Wahab vd., 2014). İmmünsüpresyona neden olan kemoterapi ilaçlarından biri de siklofosfamiddir. En sık kullanılan immünsüpresif ilaç olan CP diğer ilaçlara göre daha uzun süreli immünsüpresyona sebep olur ve bağışıklığı baskılamaya bağılı olarak lökopeni, lenfopeni trombositopeni gelişmektedir. Bu etkiler doz artışıyla birlikte daha ciddi sonuçlara sebep olur (Kalaycıoğlu vd., 1995 & Cingi vd., 1996). Siklofosfamidin antineoplastik etkileri fosforamid mustard (FAM) ile alakalıdır. FAM, DNA ya bağılanarak hücre bölünmesini engeller ve immünsüpresif etki gösterir (Kawabata vd., 1990).

Kemoterapötik ilaçların neredeyse hepsi hızlı bölünen hücreler üzerinde etki göstermektedir. Bu ilaçların sitotoksik etkilerine duyarlı olan ve hızlı bölünen hücrelerden biri de kemik iliğı hücreleridir. Bu etkiler sonucu gelişen en belirgin toksisite miyelosüpresyondur (kemik iliğinin baskılanması) ve doz bağımlıdır (Adamson, 2015).

Husain, (2020) tarafından ratlarla yapılan bir çalışmada; ratlara yedi gün boyunca 3 mg/kg siklofosfamid uygulanmıştır. Yapılan hematolojik incelemeler sonucunda eritrosit (RBC), hemoglobin (Hb) , hematokrit (HCT), lökosit (WBC) ve trombosit (PLT) değerlerinde düşüş gözlenmiştir.

Cengiz (2020) ve ekibi siklofosfamidin sağılıklı dokularda da hasara neden olduğunu göstermek amacıyla yaptığı bir çalışmasında, Spraque Dawley cinsi erkek sıçanlara 200 mg/kg siklofosfamid uygulamış ve daha sonra hayvanlardan kan ve kemik iliğı hücreleri örnekleri almıştır. Yapılan incelemelerde; hematokrit, eritrosit, hemoglobin, lökosit (% 97), trombositler (% 45) ve kemik iliğı hücrelerinin (% 93,6) sayısında azalma gözlemlenmiştir. Sonuçlar siklofosfamidin kemik iliğı ve kan hücreleri üzerinde toksik etkilere neden olduğunun göstergesidir.

## 2.4 Serbest Radikaller, Zararları ve Oksidatif Stres

Bir ya da birden fazla eşlenmemiş elektron bulunduran ve fizyolojik reaksiyonlar esnasında farklı moleküller ile elektron alışverişi yapabilen atom veya moleküllere serbest radikaller denir. Hücrelerde endojen ve ekzojen kaynaklı etmenlere bağlı olarak oluşan serbest radikaller eşleşmemiş elektronlara sahip oldukları için fazlasıyla reaktif maddelerdir (Cheeseman ve Slater, 1993).

En önemli serbest radikaller, reaktif oksijen türleri (ROS) olarak adlandırılan oksijen temelli radikallerdir ve oksijenin kullanıldığı her organizmada meydana gelen reaksiyonlar sonucunda üretilmektedir. Fakat üretim hızları vücutta herhangi bir hasar oluştuğunda artar (AKKUŞ, 1995). Bu artışa bağlı olarak da kardiyotoksisite, nefrotoksisite, hepatotoksisite vb ciddi durumlar ortaya çıkar. Reaktif oksijen türleri; Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), Süperoksit ( $O_2^{\cdot-}$ ) ve Hidroksil ( $OH^{\cdot}$ ) dir (Bast vd., 1991; Valko vd., 2007).

Radikaller	Radikal olmayanlar
Süperoksit	Hidrojen Peroksit
Hidroksil	Lipid hidroperoksit
Alkoksil	Hipoklorik asit
Peroksil	

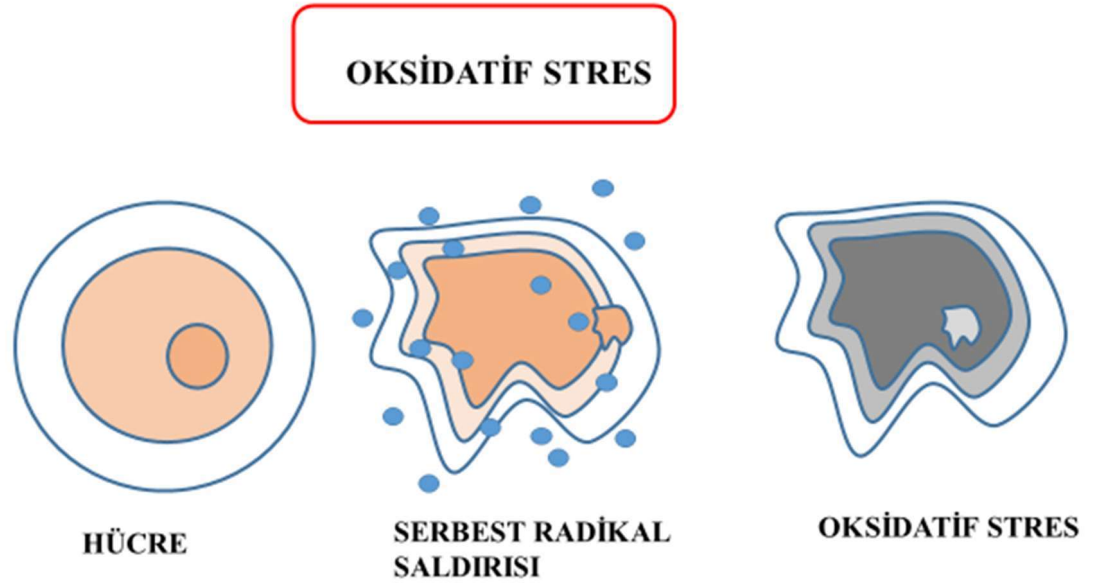
**Çizelge 2.1** Reaktif oksijen türleri

Reaktif oksijen türleri, ilaç toksikasyonları, kimyasal ajanlara maruz kalma, alkol ve uyuşturucular, sigara vb. birçok çevresel etkiyle oluşabilir (Halliwell, 2001) ve bazı eksojen kaynaklar sebebiyle (güneş radyasyonu, mantar toksinleri vb.) üretimi artabilir (Powell, 1991). Bunun yanında reaktif oksijen türleri, mitokondride, kloroplastlarda ve elektron taşıma zincirinde yan ürün olarak da oluşabilir (Blokhina, 2003).

Organizmada normal şartlar altında ya da bir takım patolojik olaylar sebebiyle oluşmuş olan serbest radikaller ile antioksidan savunma sistemimiz arasında mevcut



bir denge vardır. İşte antioksidan savunma ile serbest radikaller veya reaktif oksijen türleri arasındaki bu dengenin bozulması oksidatif stres olarak tanımlanır (Özcan, 2015). Oksidatif stres sonucunda, reaktif oksijen türleri olan Hidrojen peroksit, Süperoksit ve Hidroksilin reaksiyon hızları ve miktarlar artar. Bu artışla birlikte proteinlerin, lipitlerin, karbonhidratların ve nükleik asitlerin yapısında birtakım değişiklikler meydana gelir (Shinde vd., 2012).



**Şekil 2.6** Serbest radikallerin saldırısıyla hücre yapısında oluşan hasar.

#### 2.4.1 Proteinlerin oksidatif modifikasyonu

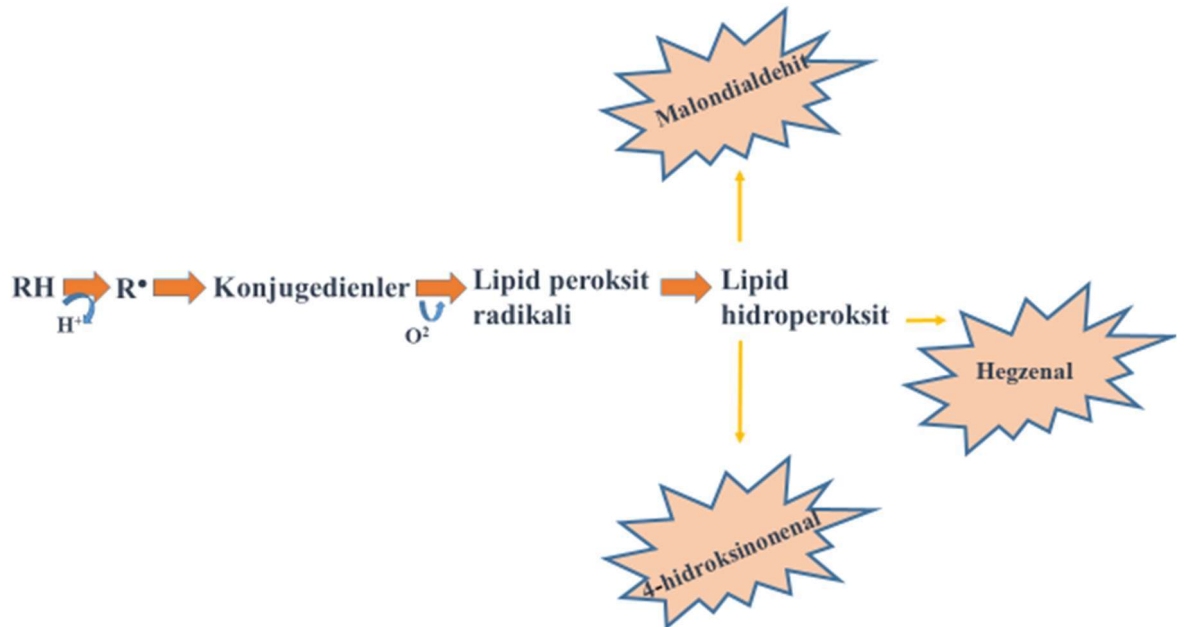
Proteinler serbest radikallerin oluşturacağı hasara karşı oldukça hassastır. Ancak oluşan bu hasarın ne kadar ciddi olduğuna proteinlerin yapı taşı olan aminoasitler karar vermektedir. Yapısında sülfür bulunduran ve doymamış bağlarca zengin olan aminoasitler serbest radikallerin toksisitesinden daha yoğun etkilenirler. Bu yüzden fenil alanin, sistein, triptofan, istidin gibi aminoasitler daha reaktif olduğundan serbest radikaller ile hızlıca tepkimeye girerler (Devasagayam vd., 2003). Aminoasitlerin serbest radikaller ile bu kolay etkileşimleri sonucunda karbon merkezli radikaller ve sülfür radikalleri oluşur. Bu oluşum sonucunda da çok sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin kendine has üç boyutlu yapıları bozulur gerekli fonksiyonlarını gerçekleştirmezler (Özen, 2003). Proteinlerin yapısında meydana

gelen bu değişimler; aminoasitlerin modifikasyonu, proteinlerin fragmentasyonu ve protein agregasyonu ya da çapraz bağlanmalar olmak uzere ue ayrılır (Celik, 2001).

#### 2.4.2 Membran Lipit Peroksidasyonu

Organellerin membranlarında bulunan lipitler serbest radikallerin toksik etkilerine karşı son derece duyarlıdır. Lipid peroksidasyonu, reaktif oksijen turlerinin etkisiyle lipitlerdeki mevcut doymamış yağ asitlerinden bir hidrojen atomunun uzaklaştırılmasıdır. Bu hidrojen atomunun koparılmasıyla yağ asidi zinciri bir lipid radikaline donüşmüş olur. Zayıf yapıda olan lipid radikalinden çift bağların yer değiştirip oksijen ile etkileşime girmesiyle lipid peroksit oluşur. Bu radikaller yeni lipid radikallerinin oluşumundan açığa çıkan hidrojenleri yapısına katarak lipid peroksitlerine donüşmektedir (Erden, 1992).

Lipid peroksidasyonunun en önemli urunu malondialdehid (MDA) dir. Eğer yağ asitleri uten daha fazla çift bağ içeriyorsa bunların peroksidasyonu sonucunda MDA oluşur. Malondialdehid, membranda yer alan bileşiklerin çapraz şekilde bağlanmasına ve enzim aktivitesinde değişikliğe ya da iyon geçirgenliğinde bir takım bozulmalara yol açar (Kalender, 2002 & Placer, 1990).



Şekil 2.7 Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan urunler.

### 2.4.3 Serbest radikallerin karbonhidratlara olan etkileri

Serbest radikaller polisakkarit depolimerizasyonu oluşturarak ve monosakkaritler ile reaksiyona girerek karbonhidratları etkilerler ve karbon atomlarından bir hidrojen koparıp karbon merkezli olan radikaller üretirler. Monosakkaritler ile girdiği reaksiyon sonucunda peroksitleri ve hidrojen peroksiti oluşturur (Özkan ve Fışkın, 2004).

### 2.4.4 Serbest radikallerin nükleik asitler üzerindeki etkileri

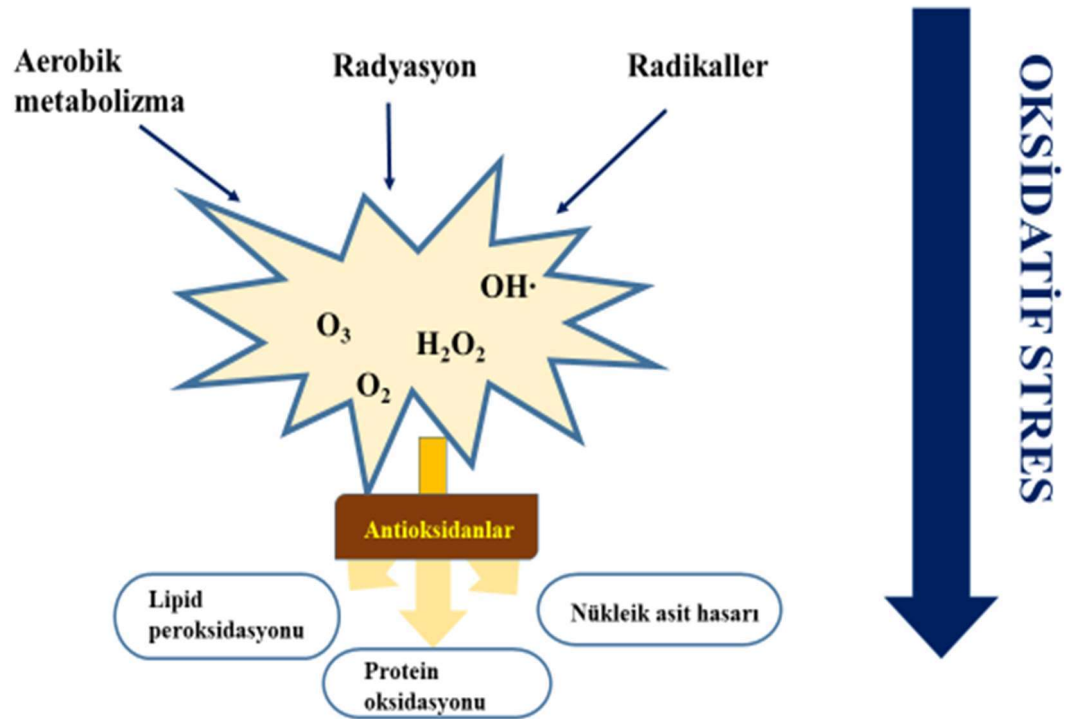
Reaktif oksijen türleri karbonhidratlar, lipitler ve proteinlerde olduğu gibi nükleik asitler ile de reaksiyon oluşturarak bir takım hasarlara sebep olurlar. En başta hidroksil radikali olmak üzere oksidan maddeler, DNA da bulunan deoksiriboz fosfatlarla reaksiyon oluşturarak DNA ipliklerinde kırılmalara, bazların modifikasyonuna ve bunların bir sonucu olarak da mutasyona sebep olurlar (Dağsuyu, 2015). DNA da meydana gelen hasar sonucunda hücreler enerji kaybı yaşayarak nekrotik hücre ölümüne giderler. Günümüze kadar oksidatif hasar olarak değişen yaklaşık 20 türde DNA ya rastlanmıştır (Özel, 2006 & Onat, 2006).

## 2.5 Antioksidanlar

Antioksidanlar, tüm vücudu etkisi altına alabilen serbest radikallerin oluşumunu engellemek, sebep oldukları hasarı azaltmak veya yok etmek ve detoksifikasyon sağlamak üzere vücutta görev yapan savunma sistemleridir (Şener, 2009). Antioksidanlar vücut tarafından sentezlenebilirler veya gıdalarla ve takviye olarak alınabilirler. Mekanizma olarak hidrojen atomlarını paylaşırlar ve radikallerin reaktiflik özelliklerini baskırlar. Serbest radikalleri dört farklı mekanizma ile etkisizleştirebilirler (Memişoğulları, 2005). Bu mekanizmalar;

- **Scavenging ( temizleme ) etkisi;** Bu özellikleriyle oksidanları zayıf bir molekül haline dönüştürürler. Antioksidan enzimler bu tip etki gösterirler.

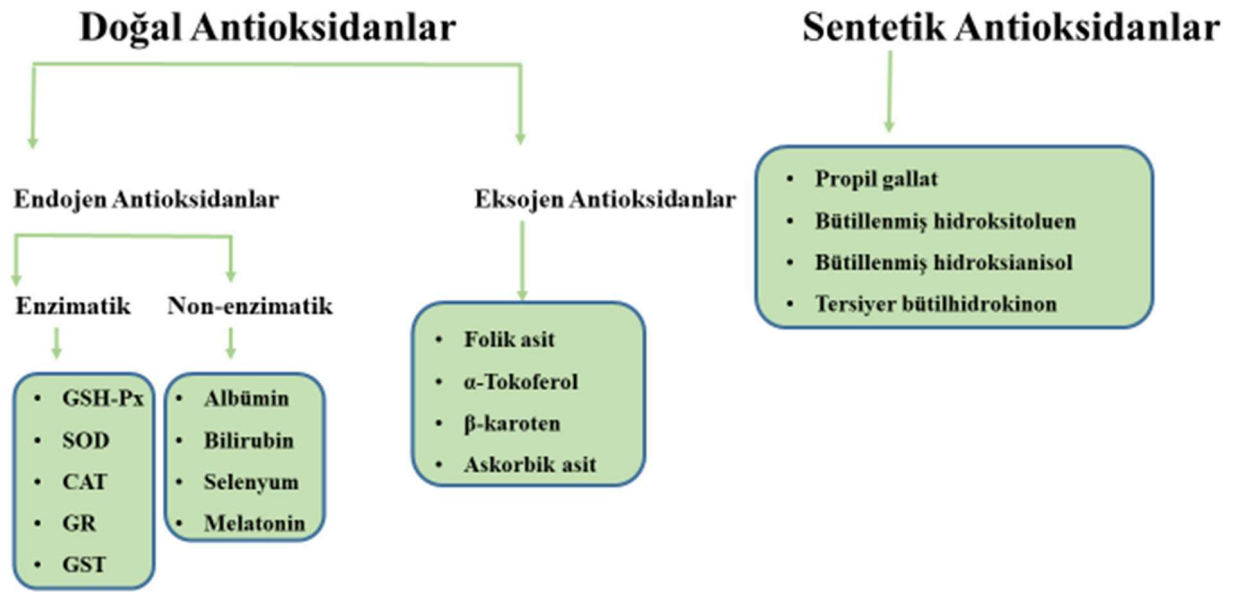
- **Quencher (baskılama) etkisi;** Oksidan maddelerle bir hidrojenlerini paylaşarak onları etkisiz hale getirirler ve genelde rekatif oksijen türlerini yakalama özelliğine sahip olan flavonoidler ve vitaminler tarafından gerçekleştirilir.
- **Onarım etkisi;** Serbest radikallerin yol açtığı hasarları tamir ederler.
- **Zincir koparma etkisi;** Oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını yerine getirmelerini engellerler. Albümin ve bilirubin zincir kırıcı etki gösterirler (Meral vd., 2012 & Memişoğulları R., 2005).



Şekil 2.8 Antioksidanların koruyucu ve önleyici etkileri.

### 2.5.1 Antioksidanların Sınıflandırılması

Antioksidanlar türlerine göre doğal antioksidanlar ve sentetik antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılırlar.



Şekil 2.9 Antioksidanların sınıflandırılması.

### 2.5.1.1 Doğal Antioksidanlar

Doğal antioksidanlar ise endojen yani organizmada sentezlenen ve eksojen ( gıda yoluyla alınan ) antioksidanlar olarak iki grupta incelenir (Sen, 2011). Endojen antioksidanlar grubunda yer alan Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), Süperoksit dismutaz (SOD), Glutasyon redüktaz (GR), Katalaz (CAT) ve Glutasyon S transferaz (GST) enzimatik savunmayı gerçekleştiren antioksidanlardır. En etkili olan enzimatik antioksidanlar SOD, CAT ve GSH-Px' dir (Cheeseman ve Slater, 1993).

Albümin, bilirubin, selenyum ve melatonin ise enzimatik olmayan antioksidanlardan bazılarıdır (Willcox JK., 2004 & Sen, 2011).

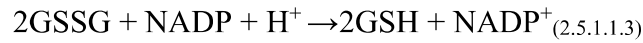
Selenoenzimler sınıfından olan glutasyon peroksidaz (GSH-Px) dört protein alt biriminden oluşur ve hidroperoksitlerin indirgenmesinde görevlidir (Karabulut ve Gülay, 2016a). Sitoplazmada bulunur ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nedenli gelişen oksidatif hasara karşı hücreleri korur (Sen S, 2011).



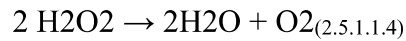
Süperoksit dismutaz (SOD) mitokondride süperoksit serbest radikalini reaktifliği daha düşük olan hidrojen peroksit'e dönüştürmekten sorumludur (Kinnula ve Crapo, 2004). Sitozolda bulunan bakır (Cu) ve çinko (Zn) içeren süperoksit dismutaz, mitokondride bulunan manganez (Mn) içeren süperoksit dismutaz (Mn SOD) ve ekstrasellüler sıvıda bulunan ekstrasellüler süperoksit dismutaz (EC SOD) olmak üzere üç farklı formu vardır (Young IS, 2001 & Sen S, 2011).



Glutasyon redüktaz (GR) iki alt birimden oluşan ve hidroperoksitlerin indirgenmesiyle oluşan yükseltgenmiş olan glutasyonu (GSSG) tekrardan indirgenmiş forma (GSH) dönüştüren enzimatik antioksidandır (Pektaş, 2009).

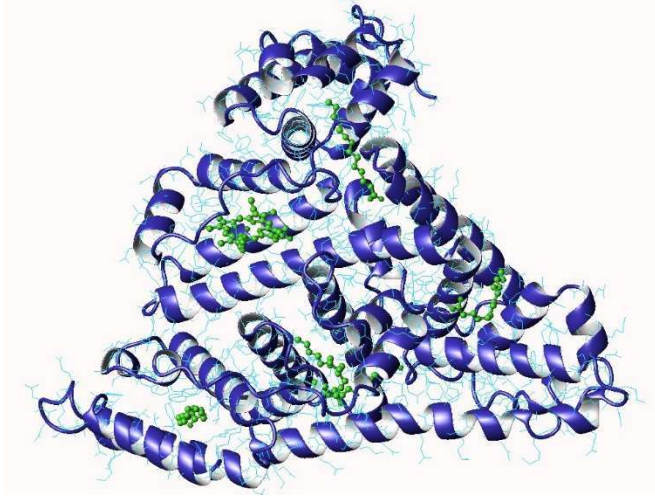


Katalaz (CAT) ise dört alt birimden oluşan ve yapısında dört tane HEM (Fe(III)-protoporfirin) grubu içeren, tetramerik yapıya sahip olan ve antioksidan özelliği gösteren bir enzimdir. Hidrojen peroksiti parçalayarak hidroksil (OH•) serbest radikalinin oluşmasını önler (Singh vd., 2009).



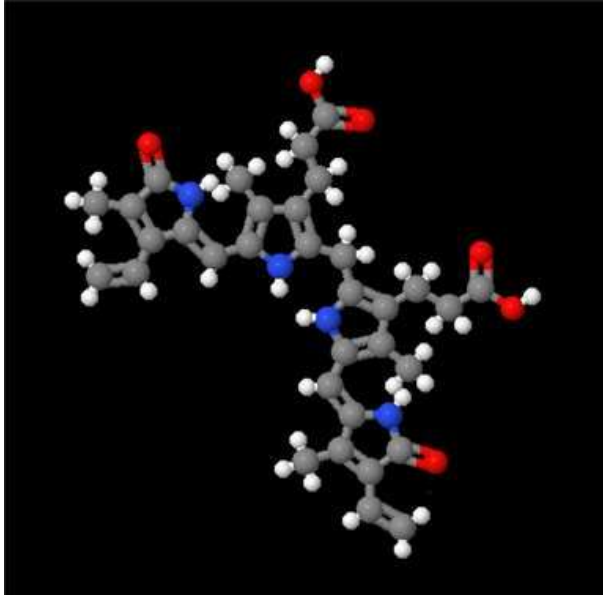
Detoksifikasyonda son derece önemli bir enzimatik antioksidan olan glutasyon S transferaz (GST) lipidlerden oluşan araşidonik asit gibi peroksitlere karşı antioksidan savunma mekanizması oluştururlar (Pektaş, 2009). Ek olarak, oksidatif strese ve ksenobiyotiklere karşı koruma sağlarken kemoterapötik bileşiklere karşı da direnç gösterirler. Bu yüzden kanserle mücadelede büyük önem taşımaktadırlar (Tozkoparan ve Aytaç, 2007; Duvoix vd., 2004).

585 aminoasit içeren ve fizyolojik açıdan ciddi öneme sahip olan albümin, serbest radikalleri tutucu özelliği ile güçlü bir antioksidan etkiye sahiptir (Kasnak ve Palamutoğlu, 2015). Aynı zamanda proteinleri ve metal iyonları bağlamakla görevlidir. Bakır iyonlarına bağlanarak lipid peroksidasyonunu ve hidroksil radikalinin oluşumunu inhibe eder. (Akkuş 1995; Aslan vd., 1995).



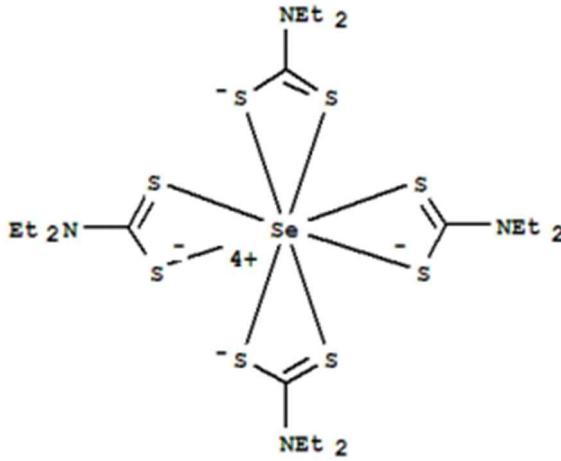
**Şekil 2.10** Antioksidan etkiye sahip albümin'in 3 boyutlu yapısı (Argun, 2020).

Bilirubin, eritrositler içerisinde bulunan HEM (hemoglobin)' lerin yıkımı sonucu meydana gelen ve zincir kırıcı olma özelliğiyle bilinen güçlü bir antioksidandır (Gülen, 2013). Karaciğer tarafından alınan bilirubin, biyotransformasyona uğrayarak idrar ya da safra yoluyla vücuttan uzaklaştırılır (Burtis, 2005).



**Şekil 2.11** Hidroksil radikali toplayıcısı bilirubin'in 3 boyutlu yapısı (Argun, 2020).

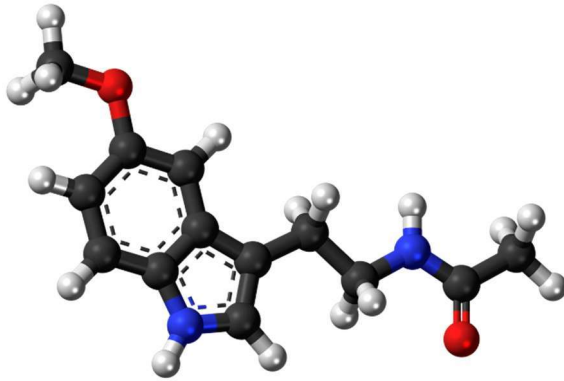
Oksidatif hasara karşı hücre koruyucu etkiler gösteren glutatyon peroksidazın kofaktörü olan selenyum, immun sistemi düzenleyici özelliği bulunan bir antioksidandır. Glutatyon peroksidazın aktivitesini arttırarak reaktif oksijen türlerinin üretimini engeller (Kim, 2014). Ancak selenyumun antoksidan etkisinden faydalanabilmek için düşük derişimlerde olması gerekir, aksi takdirde yüksek derişime sahip selenyum toksik etkilere neden olmaktadır (Tran vd., 2007).



Şekil 2.12 Selenyumun kimyasal yapısı (Anonim, 2017).

Vücutta birçok yerde sentezlenebilen melatonin; uyku, üreme gibi birçok fonksiyonun düzenlenmesinde görev almasının yanı sıra hidroksil radikalini yok edebilen antioksidan özelliğe sahip bir hormondur. Karanlık ortamlarda triptofan aminoasitinden sentezlenmektedir. Ek olarak elektron transport sisteminin etkinliğini artırır böylece serbest radikallerin üretimini azaltır (Yazıcı ve Köse, 2004 & Reiter, 2006).

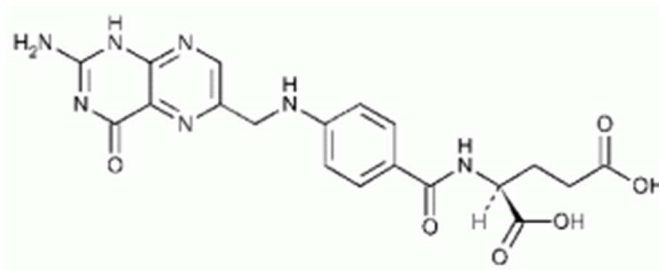




**Şekil 2.13** Melatoninin 3 boyutlu gösterimi (İnal, 2019).

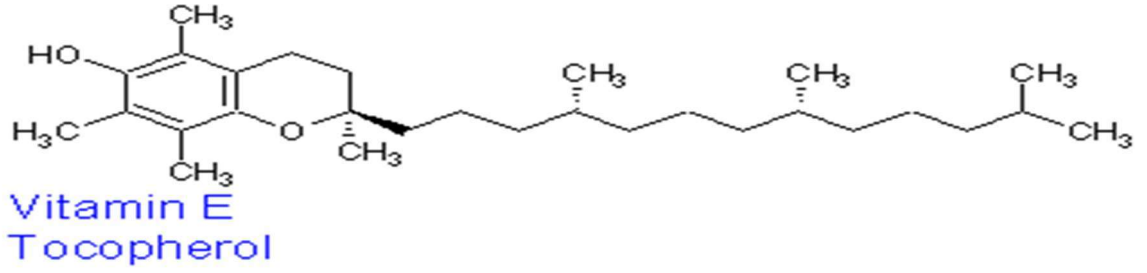
Eksojen antioksidanlar grubunda ise Folik asit (B9 Vitamini, Vitamin M ya da pteroilglutamik asit),  $\alpha$ -Tokoferol (E Vitamini), Askorbik asit (C Vitamini) ve  $\beta$ -karoten (A Vitamini öncülü) yer almaktadır.

Kırmızı kan hücrelerinin üretimi ve DNA sentezi için gerekli olan folik asit, kandaki homosistein seviyesinin düşmesine sebep olur. Ayrıca erkeklerde sperm üretimi dediğimiz spermatogenesis olayı için de gereklidir. Aynı zamanda antioksidan aktivitesi sayesinde reaktif oksijen türlerini temizleme özelliğine de sahiptir (Visioli ve Hagen, 2007 & Hussein, 2012 ).



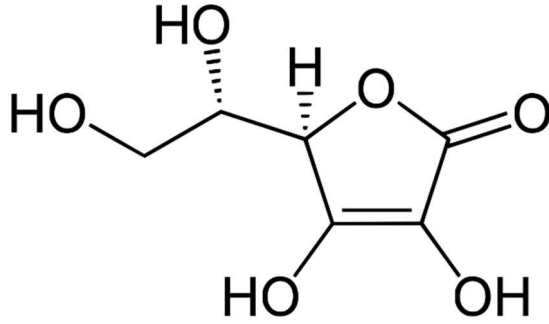
**Şekil 2.14** Pteroilglutamik asit'in kimyasal gösterimi (Anonim, 2017).

$\alpha$ -Tokoferol yani E vitamini yüksek antioksidan özelliğe sahip, yağda çözünebilen ve serbest radikaller ile savaşarak vücudu oksidatif strese karşı savunan bir vitamindir. Aynı zamanda lipid peroksidasyonuna engel olarak biyolojik sistemleri korurlar (Al-Attar, 2011).



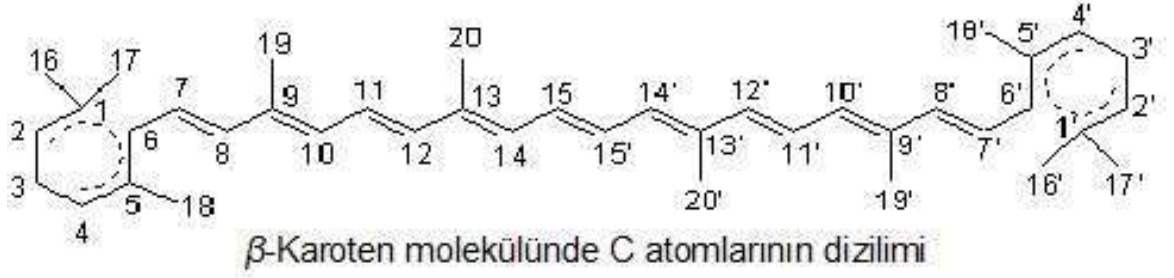
Şekil 2.15  $\alpha$ -tokoferol (Anonim, 2019).

Suda eriyebilen vitaminlerden biri olan askorbik asit, detoksifikasyon sonucunda oluşan reaktif oksijen türlerinin toksik etkilerini yok eder (Carr vd., 2000). Ek olarak vücutta demir emiliminde rol alır (Eryılmaz, 2001). Aynı zamanda antihistaminik reaksiyonlarda, kolajen doku sentezinde ve immun sistemin geliştirilmesinde de görevlidir (Koca ve Karadeniz, 2005).



Şekil 2.16 Askorbik asidin kimyasal yapısı (Anonim, 2016).

$\beta$ -karoten provitamin olarak bilinir çünkü karaciğerde A vitaminine dönüştürülürler. Yağda çözünen bir vitamindir ve lipid peroksidasyonuna karşı lipozomları korumakta görevlidir (Woodall, 1997 & Pham-Huy, 2008).



**Şekil 2.17** A vitamini öncülü olan  $\beta$ - karoten (Tokuşoğlu, 2017).

Doğal antioksidanların önemli bir grubunu oluşturan ve suda çözünen fenolik bileşiler, bitkilerin yapısında bulunan ve antioksidan etkilere sahip sekonder (ikincil) metabolitlerdir. Temel olarak;

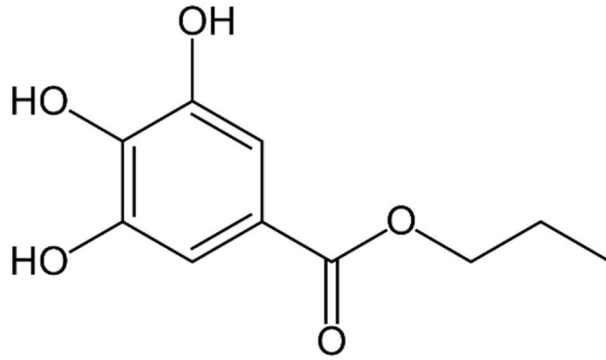
- Fenolik asitler
  1. Hidroksibenzoik asit
  2. Hidroksisünamik asit
- Flavonoidler
  1. Flavonoller,
  2. Antosiyanidinler,
  3. Flavonlar ve kateşinler,
  4. Flavanonlar,
  5. Lökoantosiyanidinler ve proantosiyanidinler

olmak üzere iki grupta incelenebilirler (Cemeroğlu, 2004).

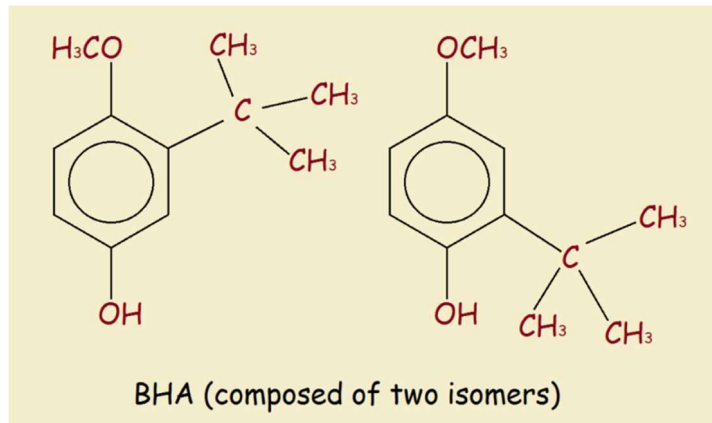
### 2.5.1.2 Sentetik Antioksidanlar

Propil gallat (PG), bütillenmiş hidroksitoluen (BHT), bütillenmiş hidroksianisol (BHA) ve tersiyer bütihidrokinon (TBHQ) genelde gıda maddelerine eklenen raf ömrünü uzatan antioksidanlardır (Konak, 2018).

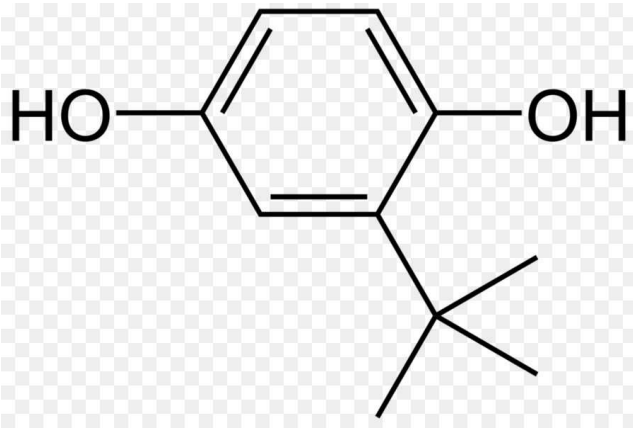
Son yıllarda yapılan çalışmalar, sentetik antioksidanların doğal antioksidanlara göre daha az etkili olduğunu, ekonomik açıdan daha maliyetli olduğunu ve toksik etkiler yaratabileceğini kanıtlamıştır. Bu yüzden doğal antioksidanlar yanında daha az tercih edilmektedir (Yavaşer, 2011).



Şekil 2.18 Propil gallat (PG) (Anonim, 2011).



Şekil 2.19 Bütillenmiş hidroksianisol ve hidroksitoluen (Anonim, 2019).



Şekil 2.20 Tersiyer bütüldenrokinon (Anonim, 2020).

### 3. YÖNTEM

Bu çalışmanın hazırlanmasında ayrıntılı literatür araştırması yapılarak teorik bilgiler verilmiştir. Araştırmanın sonunda siklofosfamid kaynaklı çoklu organ toksisitesinde antioksidanların rolü incelenmiş ve toksisiteye karşı ne kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

#### 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Kanser normal yapıya sahip olan hücrelerin kontrol edilemez bir şekilde çoğalması ve metastaz yapmasıyla bilinen, içerisinde bulunduğumuz yüzyılın en ciddi sağlık sorunlarından birisidir. Kanser tedavisi edilmesinde kemoterapi ilaçlarının kullanılmasından cerrahi yöntemlere kadar çeşitli uygulamalar mevcuttur. Fakat tedavi amacıyla hastalara uygulanan kemoterapi ilaçlarının faydalı olmasının yanında bir o kadar da ciddi sayılabilecek zararlı etkileri vardır. Genellikle yüksek dozda alınması gereken bu ilaçların karaciğer hasarı, kardiyak hasarlar, böbrek hasarları, reproduktif sistem hasarları, kan ve kemik iliği hücrelerinin baskılanması ve üreme sistemi bozuklukları gibi göz ardı edilemeyecek yan etkileri bulunmaktadır. Kemoterapide kullanılmasının yanı sıra sistemik lupus eritematozus, Behçet hastalığı, bazı lösemi türleri gibi otoimmün hastalıklarda da kullanılan ve alkilleyici ilaçlar kategorisinde yer alan siklofosfamid de bu ciddi yan etkilere sahip olan kemoterapötik bir ajandır. Çok sayıda organ hasarına neden olan bu ilacın yan etkilerinden dolayı klinik ve deneysel kullanımları sınırlandırılmış durumdadır. Siklofosfamidin bu güçlü yan etkilerinin temelinde akrolein ve fosforamid mustarda metabolize edilmesi yatmaktadır.

Kullandığımız ilaçlar, alkol ve uyuşturucu veya tamamen vücudumuzda doğal patolojik olaylar sonucu da oluşabilen serbest radikaller ile kendi savunma sistemimiz arasında mevcut bir denge vardır. İşte bu dengenin vücudumuz aleyhine bozulması oksidatif strese ve reaktif oksijen türlerinin oluşumuna sebep olur.

Oluşan bu reaktif oksijen türleri proteinler, karbonhidratlar, lipidler gibi makromoleküllerde ve DNA mızda çok büyük hasarlara neden olmaktadır. Siklofosfamidin metabolize edilmesi veya reaktif oksijen türlerinin üretiminin yol açtığı bu toksisiteden kurtulmak amacıyla doğal ya da sentetik ajanlara ve alternatif tıbbi olan ilgi gün geçtikçe artmaktadır.

Hem bu toksik etkilerden hem de hastalıklardan korunabilmemiz için immun sistemimizin son derece güçlü olması gerekir. Bağışıklık sistemimizi destekleyen en önemli madde antioksidanlardır. Antioksidanlar kendine has mekanizmasıyla serbest radikallere, kimyasal ajanların toksik etkilerine karşı vücudu güçlü bir şekilde

savunur. Antioksidanlar vücudumuz tarafından doğal olarak sentezlenebildiği gibi dışarıdan takviye olarak da alınması mümkün olan maddelerdir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda antioksidanların organ toksisitesinde önemli rollerinin olduğu gösterilmiştir.

Cengiz ve ekibi (2018) kekik bitkisinin ana bileşiği olan ve antioksidan aktiviteye sahip olan karvakrol ile bir çalışma yapmıştır. Siklofosfamid ile deneysel hematoksisite oluşturulmuş çalışmada kan ve kemik iliği üzerine sitoprotektif etkileri incelemek amacıyla ratlara 5 ve 10 mg kg<sup>-1</sup> karvakrol vermiştir. Analizleri sonucunda; trombosit sayılarında bir miktar artış, lökosit sayısında doz bağımlı olarak % 50'nin üzerinde bir artış olduğunu gözlemlemiştir. Ayrıca antioksidan aktivitesi gösteren karvakrolun kemik iliği hücrelerinde, lökosit ve trombositler de herhangi bir toksik etkisine rastlanmadığı kanıtlanmıştır.

Kekik bitkisinin ana bileşiği olan karvakrolün bir başka çalışmada testis toksisitesi üzerine koruyucu etkileri incelenmiştir. Cengiz ve ekibi (2017) siklofosfamid ile hasarlanan ratlara 10 mg kg<sup>-1</sup> karvakrol vermiştir. 50 ve 100 mg/kg siklofosfamid uygulanan gruplarda SOD, CAT, MDA ve GSH seviyelerinde artış gözlenirken, TAS, TOS ve OSİ düzeylerinde azalmalar olmuştur. 10 mg kg<sup>-1</sup> karvakrol verildiğinde ise MDA, TOS ve OSI düzeylerinde azalış gözlenmiştir. Histolojik analizlerde ise CP grubunda testis dokusu incelendiğinde spermatojenik hücrelerde dökülme, seminifer tübül hasarı ve hücre sayısının azalması gibi değişimler görülmüştür. Aynı şekilde karvakrol verilen grup incelendiğinde ise bu hasarların iyileştiği, dokuların normale döndüğü gözlenmiştir. Alınan bu sonuçlar karvakrolün siklofosfamid nedenli toksisiteyi ve doku hasarını önlemede etkili olduğunu göstermektedir.

Dağ ve ekibi (2018) turunçgillerde yaygın olarak bulunan Naringin'in siklofosfamid ile indüklenen nefrotoksositeye ve böbrek histopatolojisi üzerine koruyucu etkilerini incelemiştir. Antioksidan özelliği olan Naringin; siklofosfamid uygulanmış olan ratlarda düşen alyuvar, akyuvar, hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerlerinin normal seviyeye gelmesini sağlamıştır. Böbrek dokular incelendiğinde ise siklofosfamid Bowman kapsülünde dilatasyon, tübüll epitellerinde şiddetli hidropik dejenerasyon, interstisyel damarlarda ve glomeruluslarda hiperemi ve koagülasyon nekrozuna neden olurken, 50 mg/kg



Naringin tedavisiyle birlikte tübül epitelinde hidropik dejenerasyon şiddeti azalmış ve interstiyel damarlarda hiperemi gözlenmiştir. 100 mg/kg Naringin uygulamasında ise tübül epiteldeki hidropik dejenerasyon daha da azalmış ve çok az sayıda tübül epitelinde koagülasyon nekrozu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar antioksidan aktivite gösteren Naringin'in nefrotoksisite ve böbrek histopatolojisinde yararlı etkileri olduğunu kanıtlamaktadır.

Farklı bir çalışmada Gedikli ve Şengül (2018), 200 mg/kg siklofosfamid uygulanmış ratlara 50 ve 100 mg/kg dozda kuersetin vermiş ve daha sonra karaciğer dokusu ve kan örnekleri almıştır. İncelemeler sonucu CP verildiğinde yükselen MDA seviyesinin kuersetin uygulamasıyla düştüğünü, histolojik analizlerde ise CP grubunda meydana gelen mononükleer hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon ve sinüsoidal dilatasyonun kuersetin verilmesiyle hafiflediğini tespit etmiştir. Elde edilen bu sonuçlar meyve ve sebzelerde bulunan; antioksidan ve anti-kanser etkilere sahip flavonoidlerden birisi olan kuersetinin serbest radikalleri temizlediğini ve siklofosfamid ile indüklenen hepatotoksisite de koruyucu etkilere sahip olduğunu göstermektedir.

Ayhancı ve ekibinin (2016) yapmış olduğu bir diğer çalışmada, Selenyumun siklofosfamid nedenli hepatotoksisiteyi iyileştirici etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada, 150 mg/kg CP verilen ratlarda deneysel hepatotoksisite geliştirilmiş daha sonra 0.5 ve 1 mg/kg Se kullanılarak histolojik ve biyokimyasal analizler yapılmıştır. Glutasyon peroksidaz enziminin yapısında bulunan ve hücreleri oksidatif strese karşı koruyan güçlü bir antioksidan olan selenyum, CP'nin artışına neden olduğu ALT, AST, ALP ve LDH seviyelerinin artış oranını düşürmüştür. 150 mg/kg CP uygulanan grupta AST, ALT, ALP ve LDH seviyeleri kontrole göre sırasıyla %226, %145 %88 ve %73 oranında artmıştır. 0.5 mg/kg selenyum verildiğinde bu artış oranları AST ve LDH değerlerinde sırasıyla %120 ve %52 oranlarında artarken, 1 mg/kg selenyum verilen grupta AST değeri kontrole göre %34 oranında artmıştır. Histolojik incelemelerde ise 0,5 mg/kg selenyum verildiğinde, karaciğer hücrelerinde CP'nin neden olduğu sitoplazma homojenitesinde bozulmanın şiddetinin azaldığı görülmüştür. Selenyumun dozu 1 mg/kg a çıkarıldığında ise karaciğer hücrelerindeki iyileşmenin daha belirgin olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlardan yola çıkarak Ayhancı

ve ekibi selenyumun karaciğer dokusundaki hasarı serbest oksijen radikallerini yok ederek karaciğer dokusunu iyileştirebildiğini söylemektedir.

Cengiz vd. (2020) başka bir çalışmada, siklofosamid nedenli oluşan oksidatif stres, lipid peroksidasyonu, apoptoz ve histolojik değişikliklere karşı antioksidan, antiapoptotik, antifungal ve antiabakteriyel özelliklere sahip olan bor'un koruyucu rolünü incelemiştir. Çalışmanın sonunda 200 mg / kg dozda CP' nin neden olduğu seminifer tübül hasarı, seminifer epiteldeki incelmeler ve tübül lümenindeki genişlemelerin 200 mg/kg bor verilmesiyle iyileştiği; BCL-2, TAS, GSH düzeylerindeki azalmanın yine bor etkisiyle tekrar eski haline geldiği kanıtlanmıştır. Ayrıca CP nedenli TAS, OSİ, MDA, Bax ve Cas-3 parametrelerinde ki yükselişler de bor uygulamasıyla düzelmiştir. Bu sonuçlar bor'un glutatyon düzeyini artırıp reaktif oksijen türlerini inhibe ederek oksidatif stresi sınırladığının ve testis lipid peroksidasyonunu önemli ölçüde azaltıp antioksidan savunmaları da güçlendirdiğinin bir göstergesidir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada ilk kez; siklofosfamidin neden olduğu yan etkiler arasında yer alan çoklu organ toksisitesi incelendi.

Ayrıntılı literatür taraması sonucunda elde edilen tüm bilgilerin ışığında, tedavi amaçlı kullanılan ve kemoterapötik bir ilaç olan siklofosfamidin doz bağımlı olarak oluşturduğu karaciğer toksisitesi, kardiyotoksisite, nefrotoksisite, üriner sistem toksisitesi, gonadal toksisite, miyelosupresyon ve immunsupresyon gibi önlemler alınması gereken ciddi yan etkilerinin olduğu kanıtlandı.

İmmun sistemimizin bu tür yan etkilere karşı vücudumuzu daha güçlü bir şekilde savunabilmesi için bir takım takviyelere ihtiyacımız vardır ki antioksidanlar bu aşamada devreye girmektedir.

Antioksidanlar bağışıklık sistemimizin çalışması için son derece gerekli olan maddelerdir ve bugüne kadar yapılan çalışmalar da antioksidan aktivitesinin siklofosfamid nedenli toksisiteyi ne derece önleyebildiğini kanıtlamıştır.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

- Abraham, P., & Isaac, B. (2011). Ultrastructural changes in the rat kidney after single dose of cyclophosphamide—possible roles for peroxisome proliferation and lysosomal dysfunction in cyclophosphamide-induced renal damage. *Human & experimental toxicology*, 30(12), 1924-1930.
- Adamson PC, Balis FM, Berg S, Blaney SM. General Principles of Chemotherapy. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles And Practice of Pediatric Oncology. 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015;10;279-336.
- Ahmed AR, Hombal SM. Cyclophosphamide (Cytosan): a review on relevant pharmacology and clinical uses. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1984 Jan 1;11(6):1115-26.
- Akkuş İ (1995) Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Yayınları, Konya.
- Al-Attar AM. 2011. Antioxidant effect of vitamin E treatment on some heavy metals-induced renal and testicular injuries in male mice. *Saudi Journal of Biological Sciences* 18: 63–72.
- Altay Z., (2016). Siklofosfamid uygulanan ratlarda nefrotoksisite üzerine propolisin etkileri, Fırat üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim dalı, Yüksek lisans tezi - Elazığ.
- Ando M, Yokozawa T, Sawada J, Takaue Y, Togitani K, Kawahigashi N et al. Cardiac conduction abnormalities in patients with breast cancer undergoing high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 185-9
- Anonim, 2011, Propyl Gallate, <http://www.lamba.hr/en/proizvodi/konzervansi/propil-galat-2/> , erişim tarihi: 18.01.2021.
- Anonim, 2016, Askorbik asit, <https://inovatifkimyadergisi.com/askorbik-asit> , erişim tarihi: 18.01.2021.
- Anonim, 2017. Folik asit nedir? , <https://supplementansiklopedisi.com/folic-acid-folik-asit-nedir/> , erişim tarihi: 20.01.2021.
- Anonim, 2017. Selenyum nedir ve ne işe yarar?, <https://supplementansiklopedisi.com/selenium-selenyum-nedir/> , erişim tarihi: 20.01.2021.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Anonim, 2019, Tüm vitaminlerin kimyasal yapısı ve formülleri, <https://www.nkfu.com/tum-vitaminlerin-kimyasal-yapisi-ve-formulleri/> , erişim tarihi: 18.01.2021.
- Anonim, 2020, Tertbutylhydroquinone, <https://www.pngindir.com/png-kilgle/> , erişim tarihi: 18.01.2021.
- Argun C., 2020, Albümin nedir?, <https://tahlil.com/blog/albumin-nedir-1207> , erişim tarihi: 18.01.2021
- Argun C., 2020, Bilirubin yüksekliği nedir ? Hangi durumlarda bilirubin yüksekliği olur?, <https://tahlil.com/blog/bilirubin-yuksekligi-nedir-hangi-durumlarda-bilirubin-yuksekligi-395>, erişim tarihi: 18.01.2021.
- Aslan R, Şekeroğlu MR, Bayiroğlu F (1995) Serbest Radikal Türlerinin Membran Lipid Peroksidasyonuna Etkileri ve Hücrel Antioksidan Savunma. Sağl. Bil. Der, 2:137-42.
- Atalay F., Gülmez Ö., Özsancağ AU., 2014. Cardiotoxicity following cyclophosphamide therapy: a case report. J Med Case Rep, 8, 252
- Ataya KM, Valeriote FA, Ramahi-Ataya AJ. Effect of cyclophosphamide on the immature rat ovary. Cancer Research. 1989 Apr 1; 49(7): 1660-4.
- Ayhancı A., Acar Ö., Şahintürk V., Güneş S., Şahin İK., Musmu. A., Uslu. S., Selenyum Siklofosfamid Nedenli Hepatotoksisiteyi İyileştirebilir, Osmangazi Tıp Dergisi, 2016;38 (3), 34-39.
- Ayhancı, A., 1997, Siklofosfamid sitotoksitesinin çinko ile etkileşimi, Doktora tezi Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Ayhancı, A., Yaman, S., Appak, S., & Gunes, S. (2009). Hematoprotective effect of seleno-Lmethionine on cyclophosphamide toxicity in rats. Drug and chemical toxicology, 32(4), 424-428.
- Bast, A., Haenen, G.R. ve Doelman, C.J. (1991). Oxidants and antioxidants: State of the art, American Journal of Medicine, 91: 3625-3635
- Bendich A. Antioxidant nutrients and immune functions – introduction. Adv Exp Med Biol 1990; 262: 1-12
- Blokhina, O., Virolainen, E., Fagerstedt, K. V., 2003, Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress:a review, Annals of Botany, 91, 179-194.
- Boogaard PJ, Nagelkerke JF, Mulder GJ: Renal proximal tubular cells in suspension or in primary culture as in vitro models to study nephrotoxicity. Chem. Biol. Interact 1990; 76: 281-291.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Burtis CA, Ashwood ER. Vitaminler. Aslan D. Eds. Klinik Kimyada Temel İlkeler. Palme Yayınları, Ankara; 2005.
- Canbaz HT, 2018. Sıçanlarda siklofosfamid ile oluşturulan hepatotoksisiteye geraniolün olası koruyucu etkilerinin araştırılması, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Doktora tezi -Konya.
- Carr AC, Zhu BZ, Frei B. Potential antiatherogenic mechanisms of ascorbate (vitamin C) and alpha-tocopherol (vitamin E). *Circulation Research* 2000, 87, 349-354.
- Celik, S., 2001, APS ile Opere edilen tavşanların kan ve karaciğer dokularındaki serbest oksijen radikallerinin antioksidan enzim düzeylerinin tayini, Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Kütahya.
- Cemeroğlu,B., 2004. Meyve ve Sebze İşleme Teknolojisi. 1. Cilt. Başkent Klîşe Matbaacılık Ankara.
- Cengiz. M., Ayhancı A., Kutlu HM. Investigation into the Protective Effects of Escin on Blood Cells and Cyclophosphamide-Induced Bone Marrow Toxicity in Rats, *BSEU Journal of Science*, 7(2), 730-738, 2020.
- Cengiz. M., Sahintürk V., Yıldız SÇ., Sahin İK., Bilici N., Yaman SO., Altuner Y., Basköy SA., Ayhancı A. Cyclophosphamide induced oxidative stress, lipid per oxidation, apoptosis and histopathological changes in rats: Protective role of boron, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 62 (2020) 126574.
- Cengiz. M., Tekin. Y., İnal. B., Ayhancı. A. Kekik Bitkisinin Temel Bileşeni Olan Karvakrolün Sıçanlarda Siklofosfamid Nedenli Üreme Sistemi Hasarı Üzerine Koruyucu Etkileri, *Türkiye Tarımsal Araştırmalar Dergisi*, 2017, 4(2): 171-175.
- Cengiz. M., Yeşildağ. Ö.,Ayhancı, A. Siklofosfamid Nedenli Hematoksisite Üzerine Karvakrolün Sitoprotektif Etkileri, 2018.
- Chang, T. K. H., Weber, G. F., Crespi, C. L. et al. (1993). Differential activation of cyclophosphamide and ifosfamide by cytochromes P-450 2B and 3A in human liver microsomes. *Cancer Res* 53: 5629-37.
- Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *British Medical Bulletin* 1993, 49(3), 481-93.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Chima A. Ekeleme-Egedigwe., Ademola C. Famurewa, Ebuka E. David., Chinedum O. Eleazu, Uchenna O. Egedigwe. Antioxidant potential of garlic oil supplementation prevents cyclophosphamide-induced oxidative testicular damage and endocrine depletion in rats, *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism* 18 (2019) 100109.
- Cingi, M.Ğ., Erol, K., Özdemir, M., 1996, *Farmakoloji Ders Notları II*, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir.
- Corrie PG. Cytotoxic chemotherapy: clinical aspects. *Medicine* 2008;36(1):24-28.
- Çetik S., 2014, *Sıçanlarda Siklofosfamid Nedenli Kardiyotoksisitede Oksidatif Stres ve Kalp Hasarına Karşı Karvakrolün Koruyucu Etkisi*, Doktora tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Çetinavcı. D., (2020). Sıçanlarda siklofosfamid ile indüklenen nefrotoksisiteye karşı rosmarinik asit'in etkileri, *Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı*, Uzmanlık tezi - Trabzon.
- Dağ Y, Şengül E, Selçuk M, Yıldırım S, Çelebi F, Çınar A: Ratlarda Cyclophosphamide ile İndüklenen Nefrotoksisitede Bazı Hematolojik Parametreler ve Böbreğin Histopatolojisi Üzerine Naringinin Protektif Etkileri. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.*, 13 (2): 219-228, 2018. DOI: 10.17094/ataunivbd.384225
- Dağsuyu, E., 2015, *Bazı bitki ekstraktları ve kimyasal maddelerin antioksidan aktiviteleri ve histon deasetilazın inhibisyonu*, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı.
- Demirkaya M., 2012. Ratlarda siklofosfamid nedenli hepatotoksisite üzerine karvakrol'ün koruyucu etkisi, *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Ana bilim dalı, Genel Biyoloji bilim dalı*, Yüksek Lisans tezi – Eskişehir.
- Devasagayam TPA, Bloor KK, Ramsarma T. 2003. Methods for estimating lipid peroxidation: Analysis of merits and demerits (minireview). *Indian J. Biochem. Biophys.* 40(5), 300-308.
- Duvoix A, Delhalle S, Blasius R, Schnekenburger M, Morceau F, Fougere M, Henry E, Galteau MM, Dicato M, Diederich M. 2004. Effect of chemopreventive agents on glutathione Stransferase P1-1 gene expression mechanisms via activating protein 1 and nuclear factor kappaB inhibition. *Biochem. Pharmacol.* 68: 1101–1111.
- Erden, M. (1992). Serbest radikaller. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 12: 201-207.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Erkurt MA, Kuku İ, Kaya E, et al. Kanser Kemoterapisi ve Böbrek. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2009; 16: 63-68.
- Ertan M. Antikanser İlaçlar. 1. Baskı. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2000.
- Eryılmaz, B., 2001, *Capsicum annuum* L. (Solanaceae) meyvelerinin antioksidan aktivite açısından değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi Anabilim Dalı, Ankara.
- Fels LM, Bokemeyer C, Rhee J. Evaluation of late nephrotoxicity in long-term survivors of Hodgkin's disease. *Oncology* 1996; 53: 73-78.
- Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7685-96
- G.J. Veal, M. Cole, G. Chinnaswamy, J. Sludden, D. Jamieson, J. Errington, G. Malik, C.R. Hill, T. Chamberlain, A.V. Boddy, Cyclophosphamide pharmacokinetics and pharmacogenetics in children with B-cell non-Hodgkin's lymphoma, *Eur. J. Cancer* 55 (2016) 56–64
- Gate L, Tew KD. Glutathione S-transferases as emerging targets, *Expert Opin Ther Targets*. 2001;5(4):477-489.
- Gedikli S., Şengül E. Ratlarda Siklofosamid ile İndüklenen Hepatotoksisite Üzerine Kuersetinin Etkileri, *Dicle Tıp dergisi*, (2019) 46 (1) : 41 – 50.
- George J, Murray M, Byth K, Farrell GC. Differential alterations of cytochrome P450 proteins in livers from patients with severe chronic liver disease. *Hepatology* 1995; 21: 120-128.
- Ghobadi, E., Moloudizargari, M., Asghari, M. H. & Abdollahi, M. (2017). The mechanisms of cyclophosphamide-induced testicular toxicity and the protective agents. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 13: 5, 525–536
- Goren MP, Wright RK, Horowitz ME, Pratt CB: Ifosphamideinduced subclinical nephrotoxicity despite MESNA. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 127-130.
- Gray KJ, Engelmann UH, Johnson EH, Fishman IJ. Evaluation of misoprostol cytoprotection of the bladder with cyclophosphamide (cytoxan) therapy. *J Urol* 1986;136(2):497–500.
- Gressier B, Lebegue N, Brunet C, Luyckx M, Dine T, Cazin M, Cazin JC. Scavenging of reactive oxygen species by letosteine, a molecule with two blocked-SH groups. Comparison with free-SH drugs. *Pharm World Sci* 1995 26;17(3): 76–80.



## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Gunes S, Ayhanci A, Sahinturk V, Altay DU, Uyar R. Carvacrol attenuates cyclophosphamide-induced oxidative stress in rat kidney. *Can J Physiol Pharmacol* 2017; 95: 844-849.
- Guo X, Nzerue C. How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity. *Cleve Clin J Med* 2002; 69: 289-90.
- Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ (Çeviren). 11. Baskı, İstanbul: Nobel, 2007.
- Gülen, S., 2013, Asma ve yonca yapraklarının in vitro antioksidan özellikleri, Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı.
- H. Elmariah, Y.L. Kasamon, M. Zahurak, K.W. Macfarlane, N. Tucker, G.L. Rosner, J. Bolaños-Meade, E.J. Fuchs, N. Wagner-Johnston, L.J. Swinnen, Haploidentical bone marrow transplantation with post-transplant cyclophosphamide using nonfirst-degree related donors, *Biol. Blood Marrow Transplant.* 24 (2018) 1099–1102
- Halliwell B, Gutteridge JMC, *Free Radicals in Biology and Medicine*, (Oxford: Clarendon Press Inc, 2001), ss. 1-15
- Hamzeh M, Hosseinimehr SJ, Khalatbary AR, et al. Atorvastatin mitigates cyclophosphamide-induced hepatotoxicity via suppression of oxidative stress and apoptosis in rat model. *Res Pharm Sci* 2018; 13: 440-9.
- Hansen F, Stenbygaard L, Skovsgaard T. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) on hematologic toxicity induced by high-dose chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Acta Oncol.* 1995;34(7):919- 24
- Husain GM., Urooj M., Mustehsan., Javed G., Kumar P., Kazmi MH., Beneficial Effect of Qurs-E-Damavi, A Traditional Unani Formulation in Cyclophosphamide Induced Haematological Perturbations in Rats, *Adv Complement Alt Med.* 6(2). ACAM.000635.2020.
- Hussein HK, Elnaggar MH, Al-Zahrani NK. Antioxidant role of folic acid against reproductive toxicity of cyhalothrin in male mice. *Glo Adv Res J Environ Sci Toxicol.* 2012; 1(4): 66-71.
- Iqbal, A., Iqbal, M. K., Sharma, S., Ansari, M.A., Najmi, A.K., Ali, S.M., ... & Haque, S.E. (2019). "Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: old drug with a new vision," *Life Sciences*, 218, 112– 131.
- İnal E., 2019, Melatonin nedir?, <https://noroblog.net/2019/07/24/melatonin-nedir/> , erişim tarihi: 18.01.2021

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, Hinson JA, Pessayre D, Lemasters JJ. Mechanism of hepatotoxicity. *Toxicol Sci* 2002; 65: 166-176.
- Jaeschke H, Lemasters JJ. Apoptosis versus oncotic necrosis in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Gastroenterology* 2003; 125: 1246-1257.
- Kalaycıoğlu, M. E., Lıchtın, A. E. Andrese, S. W., Tuason, L., Bolwell, B.J., 1995, High-Dose Busulfan and Cyclophosphamide Followed by Autologous Bone Marrow Transplantation and/or Peripheral Blood Progenitor Cell Rescue for Metastatic Breast Cancer., *Am. J. Clin. Oncol.* 18(6): 491-494 p.
- Kalender S, Kalender Y, Ögütçü A, Uzunhisarcıklı M, Durak D, Açıköz F, (2002) : Endosulfan-induced cardiotoxicity and free radical metabolism in rats : the protective effect of vitamin E. *Toxicology*, 202: 227-235.
- Kanno TYN., Sensiate LA., Paula NA., Salles MJS., 2009. Toxic effects of different doses of cyclophosphamide on the reproductive parameters of male mice. *Braz J Pharm Sci*, 45, 313-319.
- Karaboğa, M., (2018). Ratlarda Deneysel Siklofosfamid Toksikasyonunda Sodyum Selenit'in Karaciğer ve Böbrekte Metalotiyonin Ekspresyonu Üzerine Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Patoloji (Veteriner) Yüksek Lisans Programı, Aydın.
- Karabulut, H., Gülay, M.Ş., 2016a, Antioksidanlar, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 1 (1), 65-76.
- Kasnak, C., Palamutoğlu, R., 2015, Doğal antioksidanların sınıflandırılması ve insan sağlığına etkileri, *Türk Tarım-Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 3 (5), 226-234.
- Kawabata, T.T., Chapman, M.Y., Kim, D.H., Stevens, W.D., Holsapple, M.P., (1990). Mechanism of in vitro Immunosuppression by Hepatocyte Generated Cyclophosphamide Metabolites and 4-Hydroxycyclophosphamide, *Biochemical Pharmacology*, Vol.40: No. 5, pp. 927-935 p.
- Kayaalp SO (2017) Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Feryal Matbaacılık, Ankara cilt:1, S:973-993, Cilt: 2, S: 1100-1107 p.
- Kenney LB, Laufer MR, Grant FD, Grier H, Diller L. High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. *Cancer*. 2001;91(3):613-21.
- Kim Y, Kim DC, Cho ES, Ko SO, Kwon WY, Suh GJ, Shin HK. Antioxidant and antiinflammatory effects of selenium in oral buccal mucosa and small intestinal mucosa during intestinal ischemia-reperfusion injury. *J Inflamm*. 2014; 11(36) doi:10.1186/ s12950-014-0036-1.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Kinnula VL, Crapo JD. 2004. Superoxide dismutases in malignant cells and human tumors. *Free Radic Biol Med*, 36: 718-44.
- Kiuchi, H., Takao, T., Yamamoto, K., (2009). Sesquiterpene Lactone Parthenolide Ameliorates Bladder Inflammation and Bladder Overactivity in Cyclophosphamide Induced Rat Cystitis Model by Inhibiting Nuclear Factor-kappa B Phosphorylation. *The Journal of Urology*. May Vol. 181, 2339-2348.
- Koca N, Karadeniz F. 2005. Gıdalardaki Doğal Antioksidan Bileşikler. *Gıda* 30: 229-236.
- Konak, S., 2018, Kişniş tohumu ve yapraklarının antioksidan özelliklerinin değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı.
- Korkmaz, A., Oter, S., Sadir, S., Coskun, O., Topal, T., Ozler, M., Bilgic, H., (2005). Peroxynitrite may be involved in bladder damage caused by cyclophosphamide in rats. *J Urol* 173:1793–1796.
- Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Aoki Y. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer*. 1977;39(4):1403-9.
- Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2003; 349: 474-485.
- Lendon M, Hann IM, Palmer MK, Shalet SM ve vd. Testicular histology after combination chemotherapy in childhood for acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1978; 26:439–41.
- Lu H, Chan KK. Pharmacokinetics of N-2-chloroethylaziridine, a volatile cytotoxic metabolite of cyclophosphamide, in the rat. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2006, 58: 532-539.
- Luce JK, Simons JA. Efficacy of mesna in preventing further cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *Med Pediatr Oncol*. 1988;16(6):372-4.
- Manda K, Bhatia AL. Prophylactic action of melatonin against cyclophosphamide-induced oxidative stress in mice. *Cell Biol Toxicol* 2003; 19: 367-72.
- Manikandan, R., Kumar, S., Dorairajan, L. N. (2010). Hemorrhagic cystitis: a challenge to the urologist. *Ind. J. Urol.*, 26(2), 159.
- McEvoy GK. Ed, Bethesda, Maryland: AHFS 2004 Drug Information. American Society of Health-System. Pharmacists, 2004; 929-952

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Memişoğulları R., 2005. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. Dicle Tıp Fakültesi Dergisi, 3: 30-39.
- Meral, R., Doğan, İ.S., Kanberoğlu, G.S, 2012, Fonksiyonel gıda bileşeni olarak antioksidanlar, Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 2 (2), 45-50.
- Miller LJ, Chandler SW, Ippoliti CM. Treatment of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis with prostaglandins. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 590-594.
- Morandi P, Ruffini PA, Benvenuto GM, La Vecchia L, Mezzena G, Raimondi R. Serum cardiac troponin I levels and ECG/Echo monitoring in breast cancer patients undergoing high-dose (7g/m<sup>2</sup>) cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 277-82.
- Nemeroff CB, DeVane CL, Pollock BG. Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 311-320.
- Ng VL, Balistreri W. (2004) Manifestations of liver diseases. *Nelson Textbook of Pediatrics*. (17th ed.). (Editors: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB), s.1308– 14, W.B. Saunders Co., Philadelphia.
- Nussbaumer, S., Bonnabry, P., Veuthey, J. L., & Fleury-Souverain, S. (2011). Analysis of anticancer drugs: A review. *Talanta*, 85(5), 2265-2289.
- Omole , J.G., Ayoka, O.A., Alabi, Q.K., Adefisayo, M.A., Asafa, M.A., Olubunmi, B.O., Fadeyi, B.A. (2018). Protective effect of kolaviron on cyclophosphamide-induced cardiac toxicity in rats, *Journal Evidence-Based Integrative Medicine*, 23, 2156587218757649.
- Onat, T., Emerk K., Sözman E., 2006. İnsan Biyokimyası, 2. Baskı, Palme Yayıncılık, 2006.
- Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *J Clin Exp Invest*. 2015; 6(3): 331-6.
- Özel, Y., 2006. Ratlarda karaciğer iskemi / reperfüzyon hasarında grape seed proanthocyanidininin koruyucu etkilerinin incelenmesi. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- Özen H, Koçak N. (1998) Hipertransaminazemiye ve hepatomegaliye neden olan viral hepatit dışı nedenler. *Katkı Pediatri Dergisi*. 19(6):661–74.
- Özen T., 2003, Bazı bitkilerin antioksidan aktivitesinin in vitro ve in vivo araştırılması, Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Samsun.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Özkan, A., Fıfşkın, K., 2004, Serbest oksijen radikalleri, karsinogenez ve antioksidant enzimler, Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi, 14, 52-60.
- Padma, V.V. (2015). An overview of targeted cancer therapy, *Biomedicine*, 5 (4).
- Pass GJ, Carrie D, Boylan M, Lorimore S, Wright E, Houston B, Henderson CJ, Wolf CR. Role of hepatic cytochrome p450s in the pharmacokinetics and toxicity of cyclophosphamide: studies with the hepatic cytochrome p450 reductase null mouse. *Cancer Research*. 2005 May 15;65(10): 4211-7.
- Pektaş, İ. 2009. Bitki Gelişim Düzenleyicilerinin Antioksidan Enzimler Üzerindeki Etkisinin Araştırılması. Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir.
- Pfaller W, Gstraunthaler G. Nephrotoxicity testing in vitro-- what we know and what we need to know. *Environ Health Perspect* 1998; 106: 559-569.
- Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Sci*. 2008; 4(2): 89-96.
- Physicians desk reference. Medical economic data, a division of medical economics company. Montvale; 1993.
- Placer CA, Cushman LL, Johnson BC, (1990) Estimation of product of lipid peroxidation (Malondy Dialdehyde) in biochemical systems. *Anal. Biochem.*, 16: 259-264.
- Potnuri AG., Allakonda L., Lahkarc M. Crocin attenuates cyclophosphamide induced testicular toxicity by preserving glutathione redox system, *Biomedicine & Pharmacotherapy* 101 (2018) 174 -180.
- Powell, D.W., Immunophysiology of intestinal electrolyte transport. Page 591 in *Handbook of Physiology 6. The Gastrointestinal System, IV. Intestinal Absorption and Secretion*. Am Physiol Soc, Bethesda, MD, (1991)
- Preston RR, Wilson TE. Lippincott Görsel Anlatımlı Çalışma Kitapları: Fizyoloji. Alkaç Üİ (Çeviren). 1. Baskı, İstanbul: Nobel, 2013.
- Reiter RJ, Acuna-Castroviejo D, DunXian T, Burkhardt S. Free Radical-Mediated Molecular Damage. Mechanisms for the Protective Actions of Melatonin in the Central Nervous System. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 939(1) doi: 10.1111/j.1749- 6632.2001.tb03627.x
- Riahi, B., Rafatpanah, H., Mahmoudi, M., Memar, B., Brook, A., Tabasi, N., Karimi, G., 2010. Immunotoxicity of paraquat after subacute exposure to mice. *Food Chem. Toxicol.* 48, 1627–1631.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- S. Dhesi, M. P. Chu, G. Blevins et al., "Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy: a case report, review, and recommendations for management," *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, vol. 1, no. 1, article 232470961348034, 2013.
- Sakthivel, K. M., & Guruvayoorappan, C. (2015). *Acacia ferruginea* inhibits cyclophosphamide-induced immunosuppression and urotoxicity by modulating cytokines in mice. *Journal of immunotoxicology*, 12(2), 154-163.
- Sen S, Chakraborty R. *The Role of Antioxidants in Human Health*. American Chemical Society, *Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention and Therapy*. Chapter 1: 1-37. 2011.
- Senthilkumar S, Devaki T, Manohar BM, Babu MS. Effect of squalene on cyclophosphamide-induced toxicity. *Clin Chim Acta* 2006; 364: 335-342
- Shalet SM, Hann IM, Lendon M, Morris Jones PH ve vd. Testicular function after combination chemotherapy in childhood for acute lymphoblastic leukemia. *Arch Dis Child* 1981;56:275-8.
- Shapiro CL, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *NEJM* 2001;344:1997-2008.
- Shepherd JD, Pringle LE, Barnett MJ, Klingemann HG, Reece DE, Phillips GL (1991) Mesna versus hyperhydration for the prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 9:2016-2020
- Shinde A, Ganu J, Naik P. 2012. Effect of free radicals & Antioxidants on oxidative stress: A review. *J Dental Allied Sciences*. 1(2), 63-66.
- Singh BK, Sharma SR, Singh B. 2009. Combining ability for superoxide dismutase, peroxidase and catalase enzymes in cabbage head (*Brassica oleracea* var. capitata L.). *Scientia Horticulturae* 122: 195-199.
- Skinner R, Sharkey IM, Pearson AD, Craft AW. Ifosfamide, mesna and nephrotoxicity in children. *J Clin Oncol* 1993;11(1): 173-190.
- Slordal L, Spigset O. Heart failure induced by non-cardiac drugs. *Drug Saf* 2006; 29: 567-86.
- Sulkowska M, Sulkowski S, Skrzydlewska E, Farbiszewski R. Cyclophosphamide-induced generation of reactive oxygen species. Comparison with morphological changes in type II alveolar epithelial cells and lung capillaries. *Exp Toxicol Pathol* 1998;50:209-20
- Şener G, Yeğen Berrak Ç. İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Klinik Gelişim Dergisi*. 2009; 22: 5-13.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Tokuşoğlu Ö., 2017, Gıdalarda karotenoid biyoaktifler: karotenoidlerin gıda boyası ve yem katkı maddesi olarak kullanımları, <https://www.yasamicingida.com/gida-beslenme-ve-kanser/gidalarda-karotenoid-biyoaktifler-karotenoidlerin-gida-boyasi-yem-katki-maddesi-olarak-kullanimlari/> , erişim tarihi: 18.01.2021.
- Tozkoşparan B, Aytaç SP. 2007. Kanser Kemoterapisinde Terapötik Hedef Olarak Glutasyon S-Transferazlar. Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi, Cilt 27 / Sayı 2 / Temmuz / ss.139-164.
- Tran, D., Moody, A.J., Fisher, A.S., Foulkes, M.E., and JHA, A.N., 2007. Protective Effects of Selenium on Mercury-Induced DNA Damage in Mussel Haemocytes. *Aquatic Toxicology*, 84: 11-18.
- Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998; 339: 1217-1227.
- Türker FA, Kayaalp SO. “Kanser kemoterapisinin esasları ve antineoplastik ilaçlar, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Feryal Matbaacılık, 2002, Ankara, p: 380-415.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, T.D., Mazur, M. ve Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 39 (1): 44-84.
- Visioli, F., Hagen, T.M., 2007. Nutritional Strategies for Healthy Cardiovascular Aging: Focus on Micronutrients. *Pharmacological Research* 55. 199-206.
- Wahab, S., Hussain, A., Ahmad, M.P., Hussain, M.S., Rizvi, A., Ahmad, M.F., Ansari, N.H., Farooqui, A.H.A., 2014. The ameliorative effects of *Averrhoa carambola* on humoral response to sheep erythrocytes in non-treated and cyclophosphamide-immunocompromised mice. *J. Acute Dis.* 115, 123.
- Wang L, Albasi C, Faucet-Marquis V, Pfohl-Leszkowicz A, Dorandeu C, Marion B, Causserand C. Cyclophosphamide removal from water by nanofiltration and reverse osmosis membrane. *Water Research*. 2009 Sep 1;43(17):4115-22.
- Watcho P., Mpeck IR., Defo PBD., Wankeu-Nya M., Ngadjui E., Fozin GRB., Kamtchouing P., Kamanyi A. Cyclophosphamide-induced reproductive toxicity: Beneficial effects of *Helichrysum odoratissimum* (Asteraceae) in male Wistar rats, P. Watcho et al. / *Journal of Integrative Medicine* 17 (2019) 366–373.
- Watson NA, Notley RG (1973) Urological complications of cyclophosphamide. *Br. J. Urol.* 45:606-609.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Willcox JK, Ash SL, Catignani GL. Antioxidants and prevention of chronic disease. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2004; 44(4): 275-295.
- Woodall AA, Britton G, Jackson MJ. 1997. Carotenoids and protection of phospholipids in solution or in liposomes against oxidation by peroxy radicals: Relationship between carotenoid structure and protective ability. *Biochim Biophys Acta* 1336: 575–586.
- Xie, H. J., Yasar, U., Lundgren, S., et al. (2003). Role of polymorphic CYP2B6 in cyclophosphamide bioactivation. *Pharmacogenomics* 3: 53-61.
- Yavaşer R. Doğal ve sentetik antioksidan bileşiklerin antioksidan kapasitelerinin karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Aydın 2011.
- Yazıcı C, Köse K. 2004. Melatonin: Karanlığın Antioksidan Gücü, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 13: 56-65
- Yıldız SÇ., Keskin C., Şahintürk V., Ayhancı A., Wistar albino sıçanlarında *Hypericum triquetrifolium* Turra. tohum metanol ekstraktlarının siklofosfamid-nedenli mesane hemorajik sistiti ve nefrotoksitesisi üzerine üroprotektif etkilerinin incelenmesi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2020;45(4):1361-1371.
- Yılmaz İ. (2010) Antioksidan içeren bazı gıdalar ve oksidatif stres. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 17(2); 143-153.
- Young IS, Woodside JV. Antioxidants in Health and Disease. *J Clin Pathol.* 2001; 54(3): 176-186.