

RATLARDA AMİODARONA BAĞLI AKCİĞER TOKSİSİTESİ ÜZERİNE GİLABURU (*Viburnum opulus* L.)'NUN ETKİSİ

EFFECT OF GİLABURU (*Viburnum opulus* L.) ON LUNG TOXICITY INDUCED BY AMİODARONE IN RATS

Dilek BAYRAM¹, Nazife KARAKEÇİ¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Isparta, TÜRKİYE

Cite this article as: Bayram D, Karakeçi N. Ratlarda Amiodarona Bağlı Akciğer Toksikitesi Üzerine Gilaburu (*Viburnum opulus* L.)'nun Etkisi. Med J SDU 2023; 30(3): 324-332.

Öz

Amaç

Amiodaron (AD), benzofuran türevi, yapısal olarak tiroksine benzeyen lipofilik bir anti-aritmik ajandır. Waughn-Williams ilaç sınıflandırma sisteminde, sınıf III potasyum kanal blokeri olarak ventriküler taşikardi tiplerine ve atriyal fibrilasyona karşı kullanılan ilaçlardan biridir. Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) dünyada Avrasya ve Kuzey Afrika'da ormanların çevresinde ve yurdumuzda en yaygın olarak Kayseri ilinde bulunan ve tıbbi kullanım amacına sahip olan kırmızı, üzümü, bir meyvedir. Gilaburu (GL) içerdiği organik asitlerle, fenolik bileşiklerle, çeşitli aminoasitlerle, vitaminlerle yüksek anti-oksidatif, anti-proliferatif, anti-inflamatuvar etkinliğinin olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmamızda; amiodaronun rat akciğer dokusu üzerinde oluşturduğu toksisite üzerine gilaburunun koruyucu etkinliğinin olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada 32 adet 300-350 gr ağırlığında erkek Wistar cinsi rat rastgele seçilerek, Kontrol, AD verilen grup, AD+GL verilen grup, GL verilen grup şeklinde 4 gruba ayrılmıştır. Deneyde 10 gün süre boyunca ratlara ip olarak 100 mg/kg AD, oral gavaj yoluyla 100 mg/

kg gilaburu toz meyve ekstraktı serum fizyolojik içinde çözdürülerek verilmiştir. Deney sonunda akciğer dokuları alınarak immunohistokimyasal ve histokimyasal tekniklerle incelenmiştir.

Bulgular

Yapılan histokimyasal incelemelerde AD grubuna ait akciğer dokularında oluşan hasarlanmaya karşın, kombine grupta hasarın azaldığı gözlemlendi. İmmunohistokimyasal boyama (TNF- α ve iNOS) sonucunda da AD grubunda boyanmanın fazla, kombine grupta boyanmanın daha az olduğu gözlemlenmiştir.

Sonuç

Sonuç olarak Amiodaronun oluşturduğu akciğer hasarına karşı gilaburunun koruyucu etkisinin olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akciğer toksisitesi, Amiodaron, Amiodaron toksisitesi, Gilaburu, *Viburnum opulus* L.

Abstract

Objective

Amiodarone (AD) is a benzofuran derivative, a lipophilic anti-arrhythmic agent structurally similar to thyroxine. It is one of the drugs used against ventricular

Sorumlu yazar ve iletişim adresi / Corresponding author and contact address: D.B. / dilekbayram@sdu.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 04.11.2022 • Kabul tarihi/Accepted Date: 27.12.2022

ORCID IDs of the authors:D.B: 0000-0003-3568-2673; N.K: 0000-0001-8119-078X

tachycardia types and atrial fibrillation as a class III potassium channel blocker in the Vaughn-Williams drug classification system. Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) is a red, berry-like fruit that is found around the forests in Eurasia and North Africa in the world and most commonly in Kayseri province in our country and has medicinal uses. Many studies has been shown Gilaburu (GL) to high antioxidative, antiproliferative, anti-inflammatory activity with the contain organic acids, phenolic compounds, various amino acids and vitamins. In our study, we aimed to investigated whether gilaburu has a protective effect on the toxicity of amiodarone on rat lung tissue.

Material and Methods

In the study, 32 male Wistar rats weighing 300-350 g were randomly selected and divided 4 groups as, Control, AD, AD+GL and GL group. In the experiment, 100 mg/kg AD was administered ip to rats for 10 days, and 100 mg/kg gilaburu powdered fruit extract was

dissolved in physiological saline by oral gavage. At the end of the experiment, lung tissues were taken and examined by immunohistochemical and histochemical techniques.

Results

In the histochemical examinations, it was observed that the damage occurred in the lung tissues of the AD group, but the damage decreased in the combined group. As a result of immunohistochemical staining (TNF- α and iNOS), it was observed that the staining was more in the AD group and less in the combined group.

Conclusion

As a result, we think that gilaburu has a protective effect against lung damage caused by Amiodarone.

Keywords: Amiodarone, Amiodarone toxicity, Gilaburu, Lung toxicity, *Viburnum opulus* L.

Giriş

Anti-aritmik ilaçlar, farklı türdeki ritim bozukluklarının önlenmesi, ortadan kaldırılması veya stabil tutulması için kullanılırlar (1). Amiodaron (AD), atriyal fibrilasyon, ventriküler aritmi, atriyal flutter, paroksizmal supraventriküler taşikardi gibi aritmilerin tedavisinde sık kullanılan bir antiaritmik ajandır (2, 3). Bu ajanların K⁺ kanallarını bloke etme yetenekleri vardır. Bu yetenekleri ile kalp kası hücrelerinde aksiyon potansiyeli süresini arttırır ve refrakter süreyi (kalbin erken elektriksel uyarılara dirençli olduğu süre) uzatır (4). Amiodaron; en uzun etkili ve en geniş spektrumlu antiaritmik olup negatif inotropik etkisi olmadığından özellikle kalp yetersizliği tanısı olan hastalarda ritim kontrolü sağlanması amacıyla günümüzde aritmi tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (2). Etkili bir anti-aritmik ilaçtır, ancak uzun süreli tedavi birkaç organ sistemini etkileyen çok çeşitli yan etkilere neden olabilir. AD'nin yan etkileri arasında, pulmoner alveolit (5), tiroid fonksiyon bozuklukları (hipotiroidizm ve hipertroidizm), ciltte mavi-gri diskolorasyon, karaciğer fonksiyon anormallikleri, korneada mikroopasiteler oluşmasıdır (6). Amiodaron'a bağlı akciğer toksisitesi sıklıkla uzun süreli yüksek dozda kullanıma bağlı oluşur. Akciğer üzerine yan etkileri genellikle interstisyel pnömoni şeklinde görülmektedir (7).

Gilaburu (GL) *Viburnum opulus* L., taksonomik olarak Caprifoliaceae familyasına ait, dünyada genellikle cranberry, European cranberrybush adıyla bilinen bir bitkidir. Gilaburu meyvesi; protein, organik asitler, fe-

nolik bileşikler, şeker ve vitaminler bakımından zengin içeriğe sahip bir bitkidir. Başlıca Kayseri ilimizde yetişmektedir. Meyvesi genellikle sonbaharda ekim ayında toplanmaktadır. Geleneksel bir içecek olarak tüketilmektedir. Yapılan çalışmalarda bitkinin yaprakları, çiçekleri, meyveleri, çekirdekleri incelenmiş ve karotenoid, fenolik asit, flavonoid, proantosiyanidin, vitamin, mineral, glutatyon içeriğinden oldukça zengin olduğu ve antioksidan etkinliğinin olduğu belirtilmiştir (8, 9). Gilaburu; dolaşım, solunum, sindirim rahatsızlıkları dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde de uzun süredir geleneksel olarak kullanılmaktadır (10). Gilaburu meyvesinin suyunda bulunan flavonoidlerin antiproliferatif, antialerjik, antiviral, antiinflamatuvar etki gösterdiği birçok çalışmada gösterilmiştir (11).

Çalışmamızda Amiodaronun oluşturduğu akciğer toksitesine karşı gilaburunun koruyucu etkisinin olup olmadığını incelemeyi amaçladık. Bu amaçla deney sonunda elde edilen akciğer dokularına histokimyasal yöntem kullanılarak hematoksilin-eozinle boyama yapıldı. Ayrıca immünohistokimyasal yöntem ile Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α) ve İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz (iNOS) boyaması yapıldı ve ışık mikroskobu altında değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı, Histo- loji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada, Wistar cinsi 300-350 gr aralığında toplam 32 adet erkek sıçan kullanıldı. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı Üretim Biriminde üretilmiş olan sıçanlar deney süresince standart nem, ışık (12 saat gün ışığı/12 saat karanlık), ısı (25 °C) koşullarında bulundu. Deney süresince su ve besine sınırsız erişim (ad libitum) izni verildi.

Çalışmamız, Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (HADYEK-15.09.2022 Tarih 06/68' nolu Karar.) ve tüm çalışma boyunca etik kurallara uyuldu.

Deney Planı

Deney hayvanı olarak 32 adet Wistar cinsi rat (sıçan) kullanılmıştır. Ratlar rasgele seçilerek 4 gruba ayrılmışlardır (Tablo 1).

Amiodaron (Cordarone/3ml I.V, Sanofi Aventis) için dozaj literatüre dayanarak 100 mg/kg olarak belirlenmiştir. (12,13). Her rat için vücut ağırlığına göre hesaplanmış ve intraperitoneal olarak deney süresince, aynı saatte enjeksiyonları yapılmıştır. Gilaburu (Viburnum Plus, Talex Pharma) toz ekstrakt miktarı da 100 mg/kg olarak belirlenmiş ve 10 ml fizyolojik salinde çözülmüştür (14). Oral gavaj yöntemiyle uygulanmıştır (Tablo 2).

Deney sonunda anestezi [Ketamin HCl (Ketasol %10, 10 ml Richter Pharma) 90 mg/kg ve Ksilazin HCl

Rompun %2, Bayer) 10mg/kg] uygulanarak tüm ratlar sakrifiye edilmiştir. Histokimyasal ve immunohistokimyasal değerlendirmeler için alınan akciğer dokuları formaldehit içerisinde alınmıştır.

Histokimyasal Analizler

Doku örnekleri %10'luk nötral formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Dokulara rutin takip prosedürü uygulandı. Takip sonunda elde edilen parafin bloklardan 3-5 mikrometre kalınlığında kesitler alınarak hematoxilen eozinle boyandı. Boyama sonunda kesitler ışık mikroskobu (Olympus CX21 FS) altında değerlendirilerek fotoğraflandı.

İmmünohistokimyasal Analizler

Parafin bloklara gömülen akciğer doku örneklerinden 3-5 mikrometre kalınlığında alınan kesitler immünohistokimyasal analizler için lizinli lamlara aktarıldı. Elde edilen örnekler iNOS (Rabbit anti-iNOS antibody, Abcam Cat No: ab178945) ve TNF- α (Rabbit anti-TNF- α antibody, Abcam Cat No: ab205587) antikorları kullanılarak boyama yapıldı. Daha sonra ışık mikroskobu (Olympus CX21 FS) altında semi-kantitatif olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS 20.0 programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak verildi. Ölçüm değerleri homojen dağılım göstermediği için non-parametrik testlerle çalışıldı. Gruplar arası farkın anlamlılığını değerlendirmede Kruskal-Wallis

Tablo 1 Deney modeli

Deney Grupları	Grup başına hayvan adedi
Kontrol grubu	8
Amiodaron verilen grup	8
Amiodaron + Gilaburu verilen grup	8
Gilaburu verilen grup	8

Tablo 2 Uygulama prosedürü

Ajan	Uygulama Dozu	Uygulama Yolu	Uygulama Sıklığı	Deney süresi
Amiodaron	100mg/kg	İntraperitoneal	Günde 1 kez	10 gün
Gilaburu	100mg/kg	Oral Gavaj	Günde 1 kez	10 gün

Varyans analiz testi kullanıldı. Anlamlı bulunan varyans analiz sonuçları Mann-Whitney U ile sorgulandı. Anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Deney Sonunda Rat Sayısı

Deneyin 6.gününde AD verdiğimiz gruptaki bir rat öldü. Deneyin 7. Gününde yine AD grubunda bir ratta solunum sıkıntısının olduğu fark edildi. 3 gün boyunca 3 ml serum fizyolojik verilerek durumu takip edildi. Son enjeksiyonu yapıldığı gece öldü. Dolayısıyla AD grubunda 6 hayvan kaldı.

Histokimyasal Bulgular

Histokimyasal değerlendirmede, morfolojik değişiklikleri gözlemlenmek ve değerlendirmek için rutin H&E boyama yapıldı (Tablo 3).

Kontrol grubuna ait akciğer doku kesitlerinde normal histolojik görünüm gözlemlendi (Şekil 1).

AD grubuna ait akciğer dokularında bazı yapısal değişiklikler gözlemlendi. Bu değişiklikler; alveoller arası

septumda yangısal hücre infiltrasyonuna bağlı kalınlaşma, vasküler konjesyon, alveollerde dejenerasyon, perivasküler alanda mononükleer hücre infiltrasyonları, alveoler konjesyon, peribronşiyal lenfoid dokuda hiperplazi, yağ hücresi hiperplazisi şeklinde izlendi (Şekil 1).

AD+GL grubuna ait akciğer dokularında, yapısal olarak AD grubuna kıyasla düzelmeler olduğu gözlemlendi (Şekil 1).

GL grubunda ise kontrol grubuna yakın bir görünüm gözlemlendi (Şekil 1).

İmmünohistokimyasal Bulgular

iNOS İmmün Boyama

İmmünohistokimyasal yöntemle boyanan akciğer doku kesitlerindeki iNOS yoğunluklarının belirlenmesinde, yarı-nitel değerlendirme yöntemi kullanıldı (16,17). Akciğer dokusundaki gruplara göre ortalama iNOS boyanma dereceleri Tablo 4' te verilmiştir.

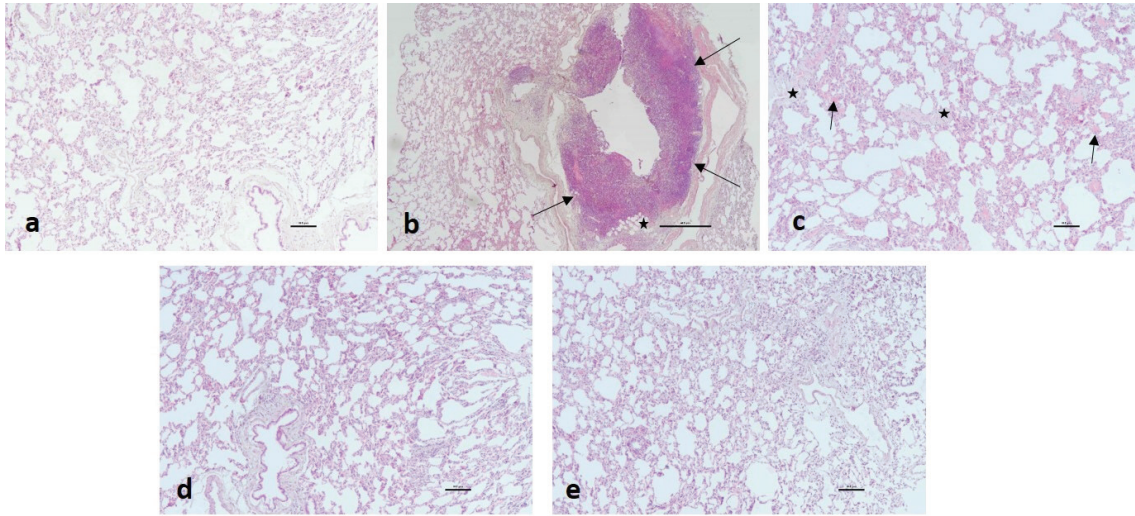
İmmünohistokimyasal değerlendirmede; kontrol grubunda boyanma gözlemlenmedi (Şekil 2).

Tablo 3

Akciğer dokusunda gözlenen yapısal değişiklikler ve Kruskal-Wallis p değerleri.

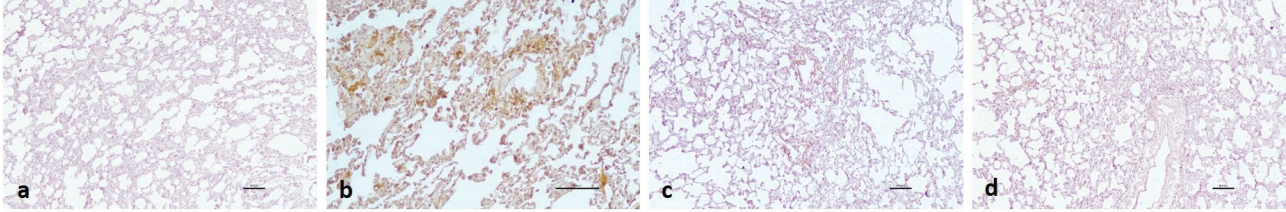
Deney Grupları	Grup I (Kontrol) n=8					Grup II (AD) n=6					Grup III (AD+GL) n=8					Grup IV (GL) n=8					Kruskal-Wallis p Değerleri
	-	+	++	+++	Ort	-	+	++	+++	Ort	-	+	++	+++	Ort	-	+	++	+++	Ort	
Mononükleer hücre infiltrasyonu	7	1	0	0	-	0	0	1	5	+++	0	6	2	0	+	8	0	0	0	-	$p < 0,05$
Vasküler Konjesyon	8	0	0	0	-	0	0	1	5	+++	1	5	2	0	+	7	1	0	0	-	$p < 0,05$
Peribronşiyal lenfoid dokuda hiperplazi	6	2	0	0	-	0	0	1	5	+++	0	3	5	0	+	7	1	0	0	-	$p < 0,05$
Alveoler konjesyon	8	0	0	0	-	0	2	4	0	++	3	5	0	0	+	8	0	0	0	-	$p < 0,05$
Alveoller arası septumda kalınlaşma	7	1	0	0	-	0	0	2	4	+++	1	5	2	0	+	7	1	0	0	-	$p < 0,05$
Yağ hücre hiperplazisi	8	0	0	0	-	0	0	4	2	++	5	2	1	0	-	7	1	0	0	-	$p < 0,05$

*Skorlama: (-) negatif skor: yapısal değişiklik gözlemlenmediğini, (+) 1 pozitif skor: hafif derecede, (++) 2 pozitif skor: orta derecede, (+++) 3 pozitif skor ciddi bir yapısal değişikliğin gerçekleştiğini ifade etmektedir (12,15).



Şekil 1

Kontrol grubuna ait rat akciğer dokusu (10X) ormal histolojik görünüm gözlemlendi. b) AD grubuna ait rat akciğer dokusu; peribronşiyal lenfoid dokuda hiperplazi (siyah ok), yağ hücre hiperplazisi (yıldız) 4X c) AD grubuna ait rat akciğer dokusu; bağ dokusu artışı (yıldız), hemorajik alanlar (siyah ok) (10X) d) AD+GL grubuna ait rat akciğer dokusu (10X); AD grubuna kıyasla iyileşme gözlemlendi. e) GL grubuna ait rat akciğer dokusu (10X); Kontrol grubuna yakın bir görünüm gözlemlendi. (H&E)



Şekil 2

İNOS immün boyama. a) Kontrol grubuna ait rat akciğer dokusu (10X); boyanma izlenmemekte. b) AD grubuna ait rat akciğer dokusu (10X); yoğun boyanma izlenmekte. c) AD+GL grubuna ait rat akciğer dokusu (10X); AD grubuna göre zayıf bir boyanma izlenmekte. d) GL grubuna ait rat akciğer dokusu (10X); kontrol grubuna benzer şekilde boyanma izlenmemekte.

AD grubunda, kontrol grubuna kıyasla yoğun bir boyanma gözlemlendi. Özellikle perivasküler alanda ve alveollerin çevresinde yoğun boyanma gözlemlenmiştir (Şekil 2).

AD+GL grubunda ise AD grubuna kıyasla daha hafif bir boyanma gözlemlenmiştir (Şekil 2).

GL grubunda ise kontrol grubuna yakın hafif bir görüntü gözlemlenmiştir (Şekil 2).

TNF- α İmmün Boyama

İmmünohistokimyasal yöntemle boyanan akciğer doku kesitlerindeki TNF- α boyanma yoğunluklarının belirlenmesinde, yarı-nitel değerlendirme yöntemi kul-

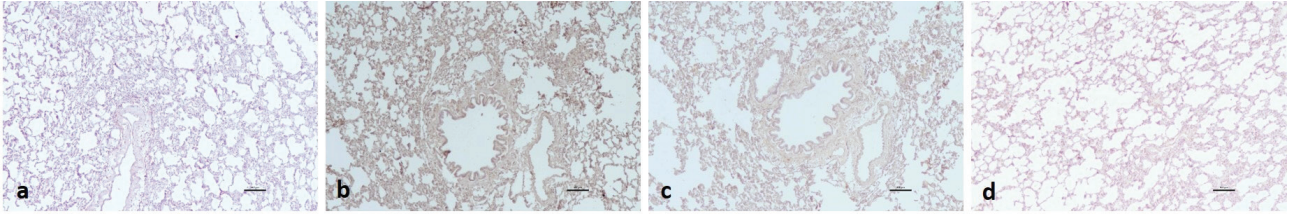
lanıldı (17). Akciğer dokusundaki gruplara göre ortalama TNF- α boyanma dereceleri Tablo 5'te verilmiştir.

Kontrol grubuna ait akciğer dokularına TNF- α immün boyanma gözlemlenmemiştir (Şekil 3).

Kontrol grubuna kıyasla, AD grubu akciğer dokularında yoğun bir boyanma gözlemlenmiştir (Şekil 3).

AD+GL grubunda, AD grubuna kıyasla daha hafif bir boyanma izlendi (Şekil 3).

GL grubunda kontrol grubuna yakın şekilde ya hiç boyanma gözlemlenmedi ya da çok hafif şekilde bir boyanma gözlemlendi (Şekil 3).



Şekil 3

TNF- α immün boyama. a) Kontrol grubuna ait rat akciğer dokusu (10X); boyanma izlenmemekte. b) AD grubuna ait rat akciğer dokusu (10X); yoğun boyanma izlenmekte. c) AD+GL grubuna ait rat akciğer dokusu (10X); AD grubuna göre zayıf bir boyanma izlenmekte. d) GL grubuna ait rat akciğer dokusu (10X); kontrol grubuna benzer şekilde boyanma izlenmemekte.

Tablo 4

Akciğer dokusundaki gruplara göre ortalama iNOS boyanma dereceleri

Boyanma Dereceleri	Kontrol	AD	AD+GL	GL
	-	++	+	-/+

* (-): Boyanma yok, (-/+): Çok hafif boyanma, (+): Az boyanma, (++) : Orta derecede boyanma, (+++): Yoğun boyanma

Tablo 5

Akciğer dokusundaki gruplara göre ortalama TNF- α boyanma dereceleri

Boyanma Dereceleri	Kontrol	AD	AD+GL	GL
	-	++	+	-/+

* (-): Boyanma yok, (-/+): Çok hafif boyanma, (+): Az boyanma, (++) : Orta derecede boyanma, (+++): Yoğun boyanma

Tartışma

Amiodaron, yan etkilerine rağmen sınıfındaki birçok anti-aritmik ajana göre etkisi yüksek ve hayati öneme sahip bir ilaçtır. Hastane dışında gerçekleşen kardiyak arrest gibi geri dönüşü zor olabilen klinik durumlarda dahi ilk tercih edilen ilaçlar listesindedir (18). Amiodaronun olumsuz sistemik etkilerinin çoğu, farmakokinetik özellikleri ve bunun sonucunda doku birikimi ile ilgilidir. Amiodaronun en ciddi, korkulan ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden olumsuz etkileri, Amiodaron kaynaklı Pulmoner Toksikitedir (APT). APT ayrıca "Amiodaron akciğer hastalığı" olarak veya "Amiodaron pnömonisi" adıyla anılır (19). Amiodaron pulmoner toksisitesi, görüntüleme ve patoloji açısından klinik olarak ilaca bağlı akciğer hasarının ayırt edici bir şeklidir. İndisansı yaklaşık %5-15 arasındadır (20). Amiodaron, yağ ve dokularda, özellikle akciğer-

lerde sekestrasyon yapan lipofilik bir ilaçtır. Akciğer dokusundaki konsantrasyonu, diğer organlarınkinden 4-7 kat daha yüksektir, tedavi kesildikten sonra akciğer dokusunda bir yıl kalır (21).

AD'nin tavsiye edilen daha düşük idame dozu, azalmış bir genel insidansa dönüşmüş olsa da, APT ortaya çıkabilir (22). Ortalama olarak, 200 mg'dan daha az bir dozajla tedavi gören hastaların %0,1-0.5'inde, 400 mg'dan fazla dozaj kullananların %5-15'inde ve yine dozajı 1200 mg'ın üzerinde olan hastaların ise %50'sinde APT gelişebilmektedir (23, 24). Günde 1000 mg intravenöz yükleme dozu, APT gelişme riskini artırır (25). Semptomlar spesifik değildir ve halsizlik, orta ateş, vücut ağırlığı kaybı, haftalar ve aylar arasında ilerleyen efor sırasında dispne, ön planda olabilen ve APT' nin klinik veya görüntüleme başlangıcından önce olabilen non-produktif öksürük ve plöre-

tik göğüs ağrısıdır (26). APT'nin en ayırt edici özelliği histolojik görünümüdür. Bu, köpüklü bir sitoplazmayı veya histiyositlerin, pnömositlerin ve diğer lokal akciğer hücrelerinin vakuolasyonunu ve bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısındaki köpüklü alveolar makrofajları içerir (27). Pulmoner toksisitenin tedavisi, amiodaron kullanımının kesilmesini ve sıklıkla kortikosteroid verilmesini içerir. Amiodaronun uzun yarı ömrü nedeniyle daha uzun süreli bir tedaviye ihtiyaç duyulabilir (28). Bader Al Shammari ve arkadaşları yaptıkları mekanistik çalışmada uzun süreli AD kullanıma bağlı gelişen akciğer pnömonisini değerlendirmişlerdir (28). Santos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ratlara 6 hafta boyunca haftada 5 kez 175mg/kg dozda amiodaron uygulamışlardır. Çalışma sonunda AD kaynaklı akciğer dokusunda kollajen lif miktarında artış ve tip II pnömosit lezyonu gözlemişler ve buna bağlı olarak akciğer doku empadansının arttığını ileri sürmüşlerdir (29). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde AD'nin akciğer toksisitesine sebep olduğunu gözlemledik.

Çalışmamızda değerlendirilen immünohistokimyasal analizlerde AD'nin sebep olduğu toksisiteyi, literatürdeki bulguları destekler nitelikte sonuçlanmıştır. AD grubunda akciğer dokusunda perivasküler alanda iNOS boyanmanın pozitif olması, enflamasyona bağlı olarak vasküler endotel hücrelerinde iNOS enziminin tetiklenmesi sonucu Nitrik Oksit (NO) üretimini arttırdığını göstermiştir. Akut enflamasyonun bir mediatörü olan TNF- α sitokin düzeyine bakılmak için uygulanan immünohistokimyasal boyama sonuçlarına göre akciğer doku parankiminde enflamasyonun olduğu gösterilmiştir. Ek olarak Mohammed W'nin yaptığı çalışma da kan örneklerinde TNF- α ve NO seviyelerine bakılmış ve AD grubunda artış görülmüştür (12). Bu sonuç çalışmamızda kullandığımız immünohistokimyasal boyama sonuçlarımızı desteklemektedir.

Gilaburu, *Viburnum Opulus* L., Dünyada genellikle cranberry, European cranberrybush adıyla bilinen bir bitkidir (30). *Viburnum* cinsinden Gilaburu dünyada Avrasya ve Kuzey Afrika'da ormanların çevresinde ve yurdumuzda en yaygın olarak Kayseri ilinde bulunan ve tıbbi kullanım amacına sahip olan bir bitkidir (31). GL, dolaşım, solunum, sindirim rahatsızlıkları dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Laima Česonienė ve arkadaşlarının *Viburnum opulus* genotiplerinin biyokimyasal ve tarımsal biyolojik çeşitliliği üzerine yaptıkları çalışmada elde ettikleri veriler, bitkinin fonksiyonel gıda ve farmakoloji alanı için potansiyel bir biyolojik aktif madde kaynağı olduğunu doğrulamıştır. *Viburnum opulus*'u biyokimyasal olarak terapötik ajan olarak kullanılmasında öne çıkaran özellikler, büyük miktarda fenolik, karotenoid, askorbik asit ve diğer sağlığı teşvik edici bileşiklere

sahip olmasıdır (10). Hayriye B. ve arkadaşları, gilaburu meyvesinin içeriğinde yüksek A, E vitamini, likopen, beta-karoten, redükte ve okside glutatyon içerdiğini ortaya koymuşlardır. Ayrıca çalışmada Kayseri ilinde farklı yörelerde yetişen meyvelerin içerikleri karşılaştırılmış ve Melikgazi ilçesinde yetişen gilaburu meyvesinin en yararlı olduğu ortaya konulmuştur (32).

Yapılan çalışmalarda gilaburunun klorojenik asit, gallik asit, malik asit, ellarjik asit, kateşin, quercetin, ferulik asit gibi organik asit ve fenolik bileşiklere sahip olduğu gösterilmiştir (33-34). Meyvenin çekirdek içeriğinde ise aspartik asit, valin, glisin, serin, glutamik asit, lösin, prolin, izolösin, arjinin, tirozin, alanin, fenilalanin, histidin, treonin, lisin ve gibi aminositlerin varlığına rastlanılmıştır (35). Altun ve arkadaşları deneysel çalışmalarında sıçanlarda *Viburnum opulus* bitkisinin hepatoprotektif olduğu ve yüksek glikoz değerlerini düşürerek dengelediği gösterilmiştir. Bu etkinin, ekstraktın içerdiği glikozitler ve polifenoller gibi içeriklerden kaynaklandığını öne sürmüşlerdir (11). İlhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ürolitiyazisi tetikleyen sodyum okzalat üzerine gilaburunun etkisini incelemişler ve GL'nin geleneksel tıpta böbrek taşı tedavisinde kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (36). Bir başka çalışmada Gilaburu meyve suyunun çeşitli ve geniş aralıktaki gram pozitif-gram negatif bakterilerin gelişimi üzerinde yüksek oranda inhibe edici etkisi olduğu gösterilmiştir (37). Son yıllarda yapılan çalışmalarda gilaburu meyve suyunun antioksidan özelliğinden dolayı bazı tümoral oluşumlarda azalma sağladığı, iskelet ve kas sistemini rahatlatıcı, yüksek tansiyona sahip hastalarda damar sistemini rahatlatıcı, yatıştırdığı, kalp güçlendirici etkide olduğu, kabızlık ve idrar problemlerine karşı tedavi edici olduğu belirtilmiştir (38-40).

Ülger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gilaburu suyunun kolon kanserinin başlangıç aşamasındayken ilerlemesini yavaşatabileceğini öne sürmüşlerdir (41). Dilek C.'nin farelerde deneysel olarak oluşturulan EAT (Ehrlich Assit Tümör) modeline karşı gilaburu suyu uyguladıkları çalışmada, tedavi grubundaki kanser hücrelerinin karaciğer ve böbrekte daha az tutulum yapması ve metastaz yapmaması gilaburunun antikanserijenik etkinliğinin bir sonucu olabileceğini düşündürmüştür (42). Gilaburu kemoterapötik ilaçların yan etkilerini önlemek amacıyla da literatürde araştırılmış antioksidanlardan biridir. Yaptığımız çalışmada amiodaron kaynaklı akciğer toksitesi üzerine gilaburunun iyileştirici etkisini gözlemledik. Bu sonuçlarımız literatürde yapılan çalışmaları destekler niteliktedir.

Ülkemizde endemik olarak yetişen ve literatürde birçok etkinliği ile ele alınan Gilaburu sağlık sektörü ve

ilaç sektörü için önemli bir yere sahip olabileceğini düşünmekteyiz. Daha önce literatürde Amiodaron toksisitesine karşın Gilaburu meyve ekstraktının kullanıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Rat akciğer dokusu üzerindeki amiodaron kaynaklı toksisitenin iyileştirilmesi ve önlenmesinde gilaburunun sahip olduğu yüksek fenolik bileşiklerin ve organik asitlerin varlığının bir sonucu olduğunu düşünmekteyiz. Bulgularımız da bu sonucu desteklemektedir. Ancak amiodaron toksisitesinin moleküler düzeydeki mekanizmaları in vivo ve in vitro çalışmalarıyla desteklenmelidir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Etik Kurul Onayı

Çalışmada, Wistar cinsi 300-350 gr aralığında toplam 32 adet erkek sıçan kullanıldı. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı Üretim Biriminde üretilmiş olan sıçanlar deney süresince standart nem, ışık (12 saat gün ışığı/12 saat karanlık), ısı (25 °C) koşullarında bulunduruldu. Deney süresince su ve besine sınırsız erişim (ad libitum) izni verildi.

Çalışmamız, Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (HADYEK-15.09.2022 Tarih 06/68' nolu Karar.) ve tüm çalışma boyunca etik kurallara uyuldu.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

Verilerin Ulaşılabilirliği

Veriler yazarlardan talep edilebilir.

Yazar Katkıları

DB: Çalışmanın planlanması; Verilerin İşlenmesi; Araştırma; Metodoloji; Görselleştirme; Makalenin Yazımı.

NK: Araştırma; Metodoloji; Görselleştirme

Kaynaklar

1. Roden DM, Darbar D, Kannankeril PJ. Antiarrhythmic Drugs. In: Cardiovascular Medicine, Willerson JT, Wellens HJJ, Cohn JN, Holmes DR. (eds) . London; Springer, 2007; p.2085-2100
2. Sivritepe R, Uçak Basat S, Yiğit E, Aktaş HŞ. Amiodaron Kullanımına Bağlı Gelişen Hipotiroidi Tablosu" Konuralp Tıp Dergisi, 2018; 10(2):253-255.
3. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. The American journal of medicine 2005;118(7):706-14.
4. Abbott GW, Levi R. Antiarrhythmic Drugs. In: Pharmacology and Physiology for Anesthesia: Foundations and Clinical Application. Elsevier, 2013; p.426-44. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4377-1679-5.00024-7>.

5. Sevinç C. İlaçlara Bağlı Akciğer Toksikitesi. 10. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. Antalya, Türkiye; p.130-135, 2008.
6. Turk U, Turk BG, Yılmaz SG, Tuncer E, Alioğlu E, Dereli T. Amiodarone-induced multiorgan toxicity with ocular findings on confocal microscopy. Middle East Afr J Ophthalmol. 2015; 22(2):258-60.
7. Nagarakanti R, Ezekowitz M. Diastolic dysfunction and atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol 2008; 22(2):111-118.
8. Polka D, Podsedek A, Koziolkiewicz M. Comparison of Chemical Composition and Antioxidant Capacity of Fruit, Flower and Bark of Viburnum opulus. Plant Foods Hum Nutr 2019; 74:436-442 .
9. Taşkın O, Aşık B, İzli N. Gilaburu Bitkisinin (*Viburnum opulus* L.) Meyve, Sap ve Yapraklarının Mineral İçeriği. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi. 2019; 22(2):178-182.
10. Česonienė L, Daubaras R, Vencloviene J. Biochemical and agro-biological diversity of *Viburnum opulus* genotypes. Cent. Eur. J. biol. 2010; 5: 864-871.
11. Altun ML, Özbek H, Saltan G, Yılmaz BS. Original Article Hepatoprotective and Hypoglycemic Activities of *Viburnum opulus* L. Turk J. Pharm. Sci. 2010; 7 (1):35-48.
12. Mohammed W. Attenuation of Amiodarone-Induced Lung , Liver And Kidney Toxicity by Nitric Oxide Synthase Inhibitor, Aminoguanidine in Rats. European of Biomedical. 2020; 6(6):22-31.
13. Datta S, Waghay T, Torres M, Glusman S. Amiodarone Decreases Heat, Cold, and Mechanical Hyperalgesia in a Rat Model of Neuropathic Pain. Anesthesia and Analgesia 2004; 98:178-184.
14. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clinical biochemistry 2005; 38(12):1103-11.
15. Lewis JH, Mullick F, Ishak KG, Ranard RC, Ragsdale B, Perse RM, Rusnock EJ, Wolke A, Benjamin SB, Seeff LB. Histopathologic analysis of suspected amiodarone hepatotoxicity. Human pathology, 1990; 21(1):59-67.
16. Schemitt E, Colares JR, Hartmann R, Morgan-Martins MI, Marroni CA, Tuñón MJ, Marroni NP. Effect of glutamine on oxidative stress and inflammation in a rat model of fulminant hepatic failure. Nutricion Hospitalaria 2016; 33:210-219.
17. Diesen DL, Kuo PC. Nitric oxide and redox regulation in the liver: Part I. General considerations and redox biology in hepatitis. The Journal of surgical research, 2010; 162(1):95-109.
18. Vamos M, Hohnloser SH. Amiodarone and dronedarone: An update. Trends in cardiovascular medicine, 2016; 26(7):597-602.
19. Feduska ET, Thoma BN, Torjman MC, Goldhammer JE. Acute Amiodarone Pulmonary Toxicity. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2021; 35(5):1485-1494.
20. Sato N, Kojima K, Horio Y, Goto E, Masunaga A, Ichiyasu H, Kohrogi H. Successful treatment of severe amiodarone pulmonary toxicity with polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion. Chest. 2013; 143(4):1146-1150.
21. Ernawati DK, Stafford L, Hughes JD. Amiodarone-induced pulmonary toxicity. Br J Clin Pharmacol. 2008; 66(1):82-7.
22. Fung RCY, Chan WK, Chu CM, Yue CS. Low dose amiodarone-induced lung injury. C. 113, International journal of cardiology. Netherlands; 2006; 144-5.
23. Greene HL, Graham EL, Werner JA, Sears GK, Gross BW, Gorham JP, et al. Toxic and therapeutic effects of amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias. J Am Coll Cardiol. A 1983; 2(6):1114-28.
24. Morady F, Sauve MJ, Malone P, Shen EN, Schwartz AB, Bhandari A, et al. Long-term efficacy and toxicity of high-dose amiodarone therapy for ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. Am J Cardiol.1983; 52(8):975-9.
25. Kaushik S, Hussain A, Clarke P, Lazar HL. Acute pulmonary toxicity after low-dose amiodarone therapy. Ann Thorac Surg. 2001; 72(5):1760-1.

26. Camus P, Colby TV, Rosenow EC. Amiodarone pulmonary toxicity In; Drug Induced and Iatrogenic Respiratory Disease, London; Hodder Arnold Company, 2010; p.240-260
27. Kataoka H, Matsuno O. Age-related pulmonary crackles (rales) in asymptomatic cardiovascular patients. *Ann Fam Med*. 2008; 6(3):p.239–45.
28. Al-Shammari B, Khalifa M, Bakheet SA, Yasser M. A Mechanistic Study on the Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity. *Oxid Med Cell Longev*. 2016. doi: 10.1155/2016/6265853.
29. Santos FB, Xisto DG, Negri EM, Capelozzi VL, Faffe DS, Rocco PRM, Zin WA. Effects of amiodarone on lung tissue mechanics and parenchyma remodeling. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2008; 162(2):126-131.
30. Özer E, Kalyoncu İH, Gilaburu (*Viburnum opulus* L.)'nun Yeşil Çelikle Çoğaltma İmkanlarının Araştırılması. *Selçuk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi* 2007; 21(43):46-52
31. Yıldız R, Ekici H. Gilaburu (*Viburnum opulus* L.)'nun Farmakolojik Açısından Değerlendirilmesi. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 2019; 10 (1):16-23.
32. Boyacı H, Çöteli E, Karataş F. Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) Meyvesindeki A, E Vitamini, Beta-Karoten, Likopen, Redükte ve Okside Glutasyon Miktarlarının Araştırılması. *Erzincan University Journal of Science and Technology*,2016; 9:111-117.
33. Çam, M. Kayseri Bölgesi'nde Tüketilen Gilaburu (*Viburnum opulus*) Meyve Suyunun Organik asit ve Fenolik Bileşiklerinin Yüksek Basınç Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Belirlenmesi. *Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, İzmir: Ege Üniversitesi. 2005.
34. Kalyoncu İH, Ersoy N, Elidemir AY, Korali ME, Some physico-chemical characteristics and mineral contents of gilaburu (*Viburnum opulus* L.) fruits in Turkey. *Int. J. Agric. Biosyst. Eng*. 2013; 7424–426.
35. Kajszcak D, Zakłós-Szyda M, Podśedek A, *Viburnum opulus* L.-A Review of Phytochemistry and Biological Effects. *Nutrients*. 2020; 12(11):3398.
36. İlhan M, Ergene B, Süntar İ, Özbilgin S, Saltan Çitoğlu G, Demirel MA, Keleş H, Altun L, Küpeli Akkol E. Preclinical Evaluation of Antiurolithiatic Activity of *Viburnum opulus* L. on Sodium Oxalate-Induced Urolithiasis Rat Model. *Evidence Based-Complementary and Alternative Medicine*, 2014; 2014:1-10. doi:10.1155/2014/578103.
37. Cesonienė L, Daubaras R, Viškelis P, Sarkinas A. Determination of the total phenolic and anthocyanin contents and antimicrobial activity of *Viburnum opulus* fruit juice. *Plant foods for human nutrition* 2012; 67(3):256-261.
38. Yao LH, Jiang YM, Shi J, Tomas-Barberan FA, Datta N, Singanusong R. Flavonoids in Food and their health benefits. *Plants Foods for Human nutrition* 2004; 59:113-122.
39. Kraujalyte V, Venskutonis PR, Pukalska S, Cesonine L. Antioxidant properties and polyphenolic compositions of fruits from different European cranberry bush (*Viburnum opulus* L.) genotypes. *Food Chemistry* 2013; 141:3695–3702.
40. Karaçelik AA, Küçük M, İskefiyeli Z, Aydemir S, De Smet S, Miserez B, Sandra P. Antioxidant components of *Viburnum opulus* L. Determined by on-line HPLC-UV-ABTS radical scavenging and LCUV-ESI-MS methods. *Food chemistry* 2015; 175:106-114.
41. Ulger, H, Ertekin, T, Karaca O, Canoz O, Nisari M, Unur E, Elmalı F. Influence of gilaburu (*Viburnum opulus*) juice on 1,2-dimethylhydrazine (DMH)-induced colon cancer. *Toxicology and industrial health*, 2013; 29(9):824–829.
42. Ceylan D. Farelerde Deneysel Olarak Oluşturulan Ehrlich Assit Tümör (Eat) Üzerine Gilaburu (*Viburnum Opulus*) Meyve Suyunun Etkileri. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*, Kayseri: Erciyes Üniversitesi. 2015.