T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ECZACILIK MESLEK BİLİMLERİ ANABİLİM DALI

MEYAN KÖKÜNÜN DİŞİ SIÇAN ÜREME FONKSİYONU ÜZERİNE MUHTEMEL ETKİLERİ

Ecz. Merve KOCAOĞLU

ECZACILIK FARMAKOLOJİSİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMANI Doç. Dr. Hacer Sinem BÜYÜKNACAR

ADANA-2025

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ECZACILIK MESLEK BİLİMLERİ ANABİLİM DALI

MEYAN KÖKÜNÜN DİŞİ SIÇAN ÜREME FONKSİYONU ÜZERİNE MUHTEMEL ETKİLERİ

Ecz. Merve KOCAOĞLU

ECZACILIK FARMAKOLOJİSİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMANI
Doç. Dr. Hacer Sinem BÜYÜKNACAR

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından
TYL-2023-16326 nolu proje ile desteklenmiştir

ADANA-2025

KABUL VE ONAY

Eczacılık Meslek Bilimleri Anabilim Dalı
Eczacılık Farmakolojisi Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan

"Meyan Kökünün Dişi Sıçan Üreme Fonksiyonu Üzerine Muhtemel Etkileri" adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tarihi: 30 / 06 / 2025

TEZ SINAV JÜRİSİ

Doç. Dr. Hacer Sinem BÜYÜKNACAR
Çukurova Üniversitesi **Başkan**

Prof. Dr. Seyhan ŞAHAN FIRAT
Mersin Üniversitesi
Üye

Doç. Dr. Fatma AYDINOĞLU
Çukurova Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun / / tarih ve sayılı kararı

ile kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Kübra AKILLIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI
ETİK BEYANI

Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesini okuduğumu ve anladığımı ve Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı, • Tez olarak sunduğum bu çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda bu konuda hakkımda yapılacak tüm yasal işlemleri ve aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. 23/06/2025

Merve KOCAOĞLU

Kayıtlı olunan Program : Eczacılık Farmakolojisi
Tezin Konusu : Meyan Kökünün Dişi Sıçan Üreme Fonksiyonu Üzerine Muhtemel Etkileri

Tezin Türü : Yüksek Lisans : ☐ Doktora: ☐

Danışmanın Adı-Soyadı
Danışmanın İletişim Bilgile
Telefon
E-Posta
Öğrencinin İletişim Bilgileri
Telefon
E-Posta

Adresi :Korukent Mh. Korukent Sitesi A2 Blok Daire: 7
Toroslar /MERSİN

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmalarım boyunca, her aşamada desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, karşılaştığım problemlerin çözümünde, bilgi ve önerileri ile beni yönlendiren, görüş ve tecrübelerinden yararlandığım danışman hocam Doç. Dr. Hacer Sinem BÜYÜKNACAR'a, çalışmalarım sırasında daima yakın ilgi ve desteğini gösteren kıymetli hocam Prof. Dr. Cemil GÖÇMEN'e en içten teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım. Laboratuar çalışmalarımda yardımcı olan Ecz. Aslı CEVHER ve Perihan ULULAR'a çok teşekkür ederim.

Çalışmamızın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Nuran ÖĞÜLENER, Doç. Dr. Fatma AYDINOĞLU, Doç. Dr. Emine BAĞIR, Dr. Öğr. Üyesi Gülçin DAĞLIOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Çağrı Avcı'ya ve SABİDAM ekibine teşekkür ederim.

Ayrıca bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan, her türlü desteğini benden esirgemeyen ve sürekli yanımda olan canım aileme de teşekkürü bir borç bilirim.

Tez sürecim boyunca destek gösteren Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsüne teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY ..... **i**
ETİK BEYANI ..... **i**
TEŞEKKÜR ..... **ii**
İÇİNDEKİLER ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **vi**
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **x**
1.GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Meyan kökü 3
2.1.1. Tarihçesi 3
2.1.2. Glycyrrhiza glabra L. Türünün Genel Özellikleri 4
2.1.3. Bilimsel Sınıflandırma 5
2.1.4. Kayıtlı Olduğu Farmakopeler 5
2.1.5. Kimyasal Yapısı 5
2.1.6. Geleneksel Kullanımı 8
2.1.7. Farmakokinetik Özellikleri 8
2.1.8. Farmakolojik Etkileri 9
2.1.8.1. Antikanser Etkileri 9
2.1.8.2. Solunum Yolu Üzerine Etkisi 10
2.1.8.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi 10
2.1.8.4. Hepatoprotektif Etkisi 11
2.1.8.5. Antimikrobiyal Etkisi 11
2.1.8.6. Antiinflamatuar etki 12
2.1.8.7. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etki 12
2.1.8.8. Antiülseratif Etki 13
2.1.8.9. Dişi Üreme Sistemi Üzerine Etki 13

2.1.9. Toksikolojik Etkileri 15
2.1.10.Dozu, Yan Etkileri ve Kontrendikasyonu 15
2.2. Dişi Üreme Sistemi 16
2.2.1. Uterus 16
2.2.2. Yumurtalık 16
2.3. Sıçanlarda Östrus Siklusu 17
2.3.1. Östrus Siklus Değerlendirme Teknikleri 17
2.3.2. Vajinal Smear / Sitoloji 18
3. GEREÇ ve YÖNTEM 19
3.1.Geleneksel Meyan kökü şerbetinin hazırlanışı..... 20
3.2. Sıçanların vajinal smear yöntemi ile Sikluslarının Tespiti 20
3.3. İn vitro izole Uterus Çalışmaları 21
3.4. Biyokimyasal Analizler 21
3.5. Patolojik İncelemeler 22
3.6. Sonuçların Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz 22
3.7. Kullanılan İlaçlar ve Solüsyonların Hazırlanması 22
4. BULGULAR 24
4.1. Meyan Kökü'nün Östrojen Düzeyleri Üzerine Etkisi 24
4.2. Meyan Kökü'nün LH Düzeyleri Üzerine Etkisi 26
4.3.Meyan Kökü'nün FSH Düzeyleri Üzerine Etkisi 27
4.4. Meyan Kökü'nün İn vitro Kasılma Cevapları Üzerine Etkisi 28
4.5. Meyan Kökü'nün Oositler Üzerine Etkisi 32
5. TARTIŞMA 33
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 39
7. KAYNAKLAR 40
EKLER 48
ÖZGEÇMİŞ 49

Şekil 2. *Glycyrrhiza glabra* (Meyan) kökü (12)..... 4
Şekil 3. Glisiretik asit metabolizması ve atılımı. 11β-HSD, 11β- hidroksisteroid dehidrojenaz; K+,potasyum; Na+, sodyum.(21)..... 9
Şekil 4. Metabolik kafeslere yerleştirilen sıçanlar..... 20
Şekil 5. A; P/Ö: Proöstrus / Östrus, B; D/M: Diöstrus / Metöstrus mikroskop görüntüsü 24

Şekil 6. Kontrol ve Meyan kökü verilmiş sıçanlarda östrojen düzeylerinin ölçümü, P/Ö: Proöstrus / Östrus (n=8) 25

Şekil 7. Kontrol ve Meyan kökü verilmiş sıçanlarda östrojen düzeylerinin ölçümü, D/M: Diöstrus / Metöstrus (n=8)..... 25

Şekil 8. Kontrol ve Meyan kökü şerbeti verilmiş sıçanlarda LH düzeylerinin ölçümü, P/Ö: Proöstrus / Östrus (n=8)..... 26

Şekil 9. Kontrol ve Meyan kökü şerbeti verilmiş sıçanlarda LH düzeylerinin ölçümü; D/M: Diöstrus / Metöstrus (n=8)..... 26

Şekil 10. Kontrol ve Meyan kökü verilmiş sıçanlarda FSH düzeylerinin ölçümü, P/Ö: Proöstrus / Östrus (n=8) 27

Şekil 11. Kontrol ve Meyan kökü verilmiş sıçanlarda FSH düzeylerinin ölçümü; Diöstrus / Metöstrus (n=8) 27

kasılmalar, **B;** OT: oksitosin ile oluşturulan fazik kasılmalar. (P/Ö: Proöstrus / Östrus) (n=8)..... 28

kasılmalar, **B;** OT: oksitosin ile oluşturulan fazik kasılmalar. (D/M: Diöstrus / Metöstrus) (n=8) 29

Şekil 14. Kontrol ve Meyan kökü verilmiş sıçanlarda spontan ve oksitosin kasılma cevaplarının Eğri Altında Kalan Alanları (EAA), **A;** SK: spontan kasılmalar, **B;** OT: oksitosin ile oluşturulan fazik kasılmalar (P/Ö: Proöstrus / Estrus) (n=8) 29

Şekil 15. Kontrol ve Meyan kökü verilmiş sıçanlarda spontan ve oksitosin kasılma cevaplarının Eğri Altında Kalan Alanları (EAA); **A;** SK: spontan kasılmalar, **B;** OT: oksitosin ile oluşturulan fazik kasılmalar (D/M: Diöstrus / Metöstrus) (n=8)..... 30

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. *Glycyrrhiza glabra L.* Bitkisinin Taksonomik Sınıflandırması (12) 5

Tablo 2. Meyan kökünün aktif bileşenlerinin kimyasal yapısı (2) 6

Tablo 3. Östrus siklusun fazlarının uzunluğu (8) 17

Tablo 4. Kontrol ve meyan kökü almış P/Ö ve D/M evrelerindeki ratlarda primer folikül, antral folikül ve korpus luteum sayıları. PF: Prime folikül, AF: Antral folikül, KL: Korpus Luteum. 32

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

GA	: Glisirizik asit
FSH	**:** Folikül uyarıcı hormon
LH	: Lüteinize edici hormon
MAO	: Monoamin oksidaz
11-β-HSD	**:** 11-β hidroksisteroid dehidrojenaz
K	**:** Potasyum
Na	**:** Sodyum
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
IgE	: İmmunoglobulin E
ATP	: Adenozin trifostat
CCl4	**:** Karbon tetraklorür
TNF	: Tümör nekroz faktörü
PGE	**:** Prostaglandin E
MMP	**:** Matrix metalloproteinaz
COX-2	: Siklooksijenaz-2
iNOS	**:** İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
IL-6	**:** İnterlökin-6
GABA	: Gama aminobütirik asit
SHBG	**:** Cinsiyet hormonu bağlayıcı globulin
ER	**:** Östrojen reseptörleri
E2	**:** Östradiol
CK	**:** Kreatin kinaz
RIA	**:** Radyoimmün ölçümler
DHEAS	**:** Tanı ürünleri
LD50	**:** Ölümcül yarılanma dozu
SABİDAM	**:** Sağlık Bilimleri Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi
NaCl	**:** Sodyum klorür
KCl	**:** Potasyum klorür
CaCl2	**:** Kalsiyum klorür
MgCl2	**:** Magnezyum klorür
NaHCO3	**:** Sodyum bikarbonat
NaPO4	**:** Sodyum fosfat
O2	**:** Oksijen
CO2	: Karbon dioksit
EAA	**:** Eğri altında kalan alan
P/Ö	**:** Proöstrus / Östrus
D/M	**:** Diöstrus / metöstrus
S K	**:** Spontan kasılmalar
OT	**:** Oksitosin
PF	**:** Primer folikül
AF	**:** Antral folikül
CL	**:** Korpus luteum

PCOS **:**Polikistik over sendromu
POF **:**Prematüre over yetmezliği

3HSD **:**3β- hidroksisteroid dehidrojenaz
17HSD **:**17β- hidroksisteroid dehidrojenaz
ACh **:**Asetilkolin

ÖZET

Meyan Kökünün Dişi Sıçan Üreme Fonksiyonu Üzerine Muhtemel Etkileri

Çalışmamızda, dişi sıçanlarda geleneksel yöntemlerle hazırlanmış meyan kökü şerbetinin, östrus döngüsü, uterus dokusu ve overler üzerinde muhtemel etkisi araştırıldı.

Bu amaçla dişi wistar albino sıçanlar Kontrol veya Meyan Kökü grupları olmak üzere 2 ana gruba ayrıldı ve her bir grupta proöstrus/ östrus ve diöstrus/ metöstrus alt grupları değerlendirildi. Deney hayvanları 7 günlük bir protokol süresince metabolik kafeslere yerleştirildi. 1. Gruba (kontrol grubu) içme suyu 2. Gruba ise meyan kökü şerbeti verildi. Daha sonra deney hayvanları sevofluran ile anestezi altında servikal dislokasyon ile öldürülerek kan örneklerinden FSH, LH, östrojen hormonlarınının ve overlerin meyan kökü varlığında değişimleri incelendi. Ayrıca uterus dokuları izole edilerek Krebs solüsyonu içeren izole organ banyolarına asıldı. Her iki grubun spontan veya oksitosin ile oluşturulan kasılma cevaplarının amplitüdüne ve eğri altında kalan alanına (EAA) bakıldı. Deneylerde evrelerine göre kontrol grubu ve meyan kökü verilmiş sıçanların östrojen düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmazken, FSH ve LH düzeylerinin bütün evrelerde anlamlı bir şekilde arttığı görülmüştür. İzole edilmiş uterus dokularında spontan kasılmaların ve oksitosin ile oluşturulan fazik kasılmaların ampitüdleri ve eğri altında kalan alanları meyan kökü varlığında anlamlı olarak azalmıştır. Ayrıca meyan kökünün oositler üzerindeki etkisine bakıldığında corpus luteum sayısında meyan kökü almış proöstrus/ östrus evresinde olan sıçanlarda kontrole göre anlamlı bir azalma görülürken. primer folikül ve antral folikül meyan kökü almış diöstrus/ metöstrus evresinde olan sıçanlarda anlamlı bir şekilde artmıştır.

Bulgular geleneksel olarak hazırlanmış meyan kökü şerbetinin; LH ve FSH üzerinde artırıcı etkisininin ovulasyon ile ilişkili olabileceğini ve ayrıca uterus dokusunun kasılma cevaplarının amplitüd ve EAA'sını azaltarak tonus üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Meyan kökü, uterus, östrojen, LH, FSH, over

ABSTRACT

Possible Effects of Radix Liquiritaes on Female Rat Reproductive Function

In our study, the possible effects of licorice root syrup prepared by traditional methods on the estrous cycle, uterine tissue, and ovaries in female rats were investigated.

For this purpose, female Wistar albino rats were divided into two main groups: Control and Licorice groups. Within each group, proestrus/estrus and diestrus/metestrus subgroups were evaluated. The experimental animals were

housed in metabolic cages for a 7-day protocol. Group 1 (the control group) was given drinking water, while Group 2 was given licorice root syrup. Later, the experimental animals were killed under anesthesia with cervical dislocation using sevoflurane, and changes in the levels of FSH, LH, estrogen hormones, and ovaries were examined in the presence of licorice root from blood samples. In addition, uterine tissues were isolated and suspended in isolated organ baths containing Krebs solution. The amplitudes of the contraction responses generated spontaneously or with oxytocin in both groups, as well as the area under the curve (AUC), were examined. In the experiments, while no significant difference was found in the estrogen levels of the control group and the rats given licorice root according to the cycles, it was observed that the levels of FSH and LH significantly increased in all cycles. The amplitudes and area under the curve of spontaneous contractions and oxytocin-induced phasic contractions in isolated uterine tissues were significantly reduced in the presence of licorice root. Additionally, when investing the effect of licorice root on oocytes, a significant decrease in the number of corpora lutea was observed in rats undergoing the proestrus/estrus cycle that received licorice root compared to the controls, while the primary follicles and antral follicles significantly increased in the rats undergoing the diestrus/metestrus cycle that received licorice root.

The findings traditionally indicate that the sorrel root sherbet prepared may have an enhancing effect on LH and FSH that could be related to ovulation, and may also affect the tone by reducing the amplitude of the uterine tissue contraction responses.

Keywords: Licorice root, uterus, estrogen, LH, FSH, ovary

1.GİRİŞ

Glycyrrhiza (Leguminosae- Fabaceae familyası) cinsinin dünya üzerinde yayılmış 30 türü bulunmaktadır (1) . Bunlardan Glycyrrhiza glabra (meyan), Anadolu'da yaygın olarak yetişen, çok yıllık, otsu bir bitkidir (2) . Meyan kökünün halk arasındaki kullanımları ilk çağlardan beri bilinir ve yararları modern tıpta yapılan araştırmalarla da kanıtlanmıştır ve daha birçok yararlı yönü belirlenmektedir (2).

Beslenme açısından, meyankökü proteinlerin, amino asitlerin, polisakkaritlerin ve basit şekerlerin ve mineral tuzların (kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, demir, magnezyum, silikon, selenyum, manganez, çinko ve bakır), pektinlerin, reçinelerin, nişastalar, sterollerin kaynağıdır (2,3) . Ayrıca yapılan bu çalışmalarda östrojenler, tanenler, fitosteroller (sitosterol ve sitigmasterol), kumarinler, vitaminler (B1, B2, B3, B5, E ve C) ve glikozitlerin de olduğu bildirilmiştir(2,3) . Meyan kökü, primer aktif bileşen olarak kabul edilen yaklaşık olarak %3- %18 18β -glisirizin ve 18β-glisirizik asitten (GA) oluşur (4). Meyanın aktif bileşenleri**;** glisirizik asit, gliseritik asit, izoanguston A, glabren,
glabridin, izolikiuritin, izolikuiritigenin, likuiritin, formononetin, likokalkon A' dır (4).

Meyankökü, dünyadaki en eski ve en popüler bitkisel ilaçlardan biridir ve tarihsel kullanımlarının çoğu hala uygulanmaktadır (2). Glycyrrhiza glabra'nı birçok farmakolojik etkileri bulunmaktadır (2). Bunlar; antioksidan, antiinflamatuar, antitusif ve ekspektoran, antiülseratif, antimikrobiyal, antiviral, antikarsinojenik ve antimutajenik, cilt üzerine etkileri, hepatoprotektif, sedatif, nöroprotektif, antidepresan etkinliktir (2). Ayrıca antik çağlardan beri, meyankökünün kortizol etkisi üzerindeki etkileri, testosteron sentezinin azaltılması ve östrojen aktivitesi üzerindeki etkileri ile östrojenik ve antiandrojenik etkilere de sahip olduğu da bilinmektedir(5). Bu etkilerini içerisinde bulunan glabrin, izolikuiritigenin gibi maddelerden kaynaklı yapabileceği öne sürülmüştür. Glabrin, menepoz semptomlarının tedavisinde bitkisel tedavi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (6). Ayrıca izolikuiritigenin güçlü bir östrojen benzeri aktiviteye sahiptir (7). Powers ve Setzer'in 2015 yılında yaptıkları çalışmada in vivo olarak, glabrenin uyarıcı etkileri östradiolünkine benzer olduğu bulunmuştur (8). Yapılan literatür taramasında meyan kökünün in vitro olarak uterus ve overler üzerindeki etkilerine yönelik deney hayvanlarında yapılmış bir bilimsel çalışmaya rastlanmamıştır.

Tüm bu bilgilerin doğrultusunda çalışmamızda, dişi sıçanlarda östrus döngüsünde (proöstrus, östrus evrelerinde) meyan kökü şerbetinin uterus dokusu ve over üzerinde invitro ve histopatalojik olarak muhtemel etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca ratlardan alınan kan örneklerinde ELİSA yöntemi ile FSH, LH, östrojen düzeylerine bakılmış ve oositler üzerine olan etkisi de gösterilmiştir.

Bu tez sonucunda meyan kökünün muhtemel olumlu veya olumsuz etkilerinin bilimsel olarak gösterilmesi birçok çalışmaya öncülük edecektir ve yaygın kullanımı bulunan bu bitkinin bilimsel bulgularla doğru bir biçimde kullanılması sağlanabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meyan kökü

2.1.1. Tarihçesi

Meyan kökünün ilaç olarak kullanımı çok eski zamanlara dayanmaktadır (5). Meyan kökü ile ilgili olarak farklı coğrafi bölgelerden ve farklı zaman dilimlerinden gelen, yaygın kullanılan gelenekler belgelenmiştir (5). Bu bitkinin ilk tıbbi kullanımı eski Asur, Mısır, Çin ve Hint kültürlerine dayandırılmaktadır (1). İlaç olarak ilk kez kullanılması ise Yunan kaynaklarına göre Avrupa'da başlamıştır (5). Bu bitkinin Glycyrrhiza adı Yunanca tatlı anlamına gelen ''glycos'' ve kök anlamına gelen ''rhiza'' kelimelerinden türetilmiştir (1).

MS. 1.yy'da Pedonius Dioscorides meyan kökünü tıbbi bitkileri ve onlardan elde edilen ilaçları içeren farmakope olan De Materia Medica'da 650 tıbbi bitki arasına yerleştirmiştir. Dioscorides bir farmakognozisttir. Bitkilerin terapötik etkileri hakkında her şeyi yazmıştır. Ayrıca morfolojik özellikleri dışında besin ve tıbbi özelliklerine göre de sınıflandırmıştır (1).

İmparatorluk döneminin (I.-V. yy.) başlarında Pilinius tarafından yazılan 'Naturalis Historia'' adlı eserinde meyan kökü detaylı bir şekilde açıklanmıştır. Pilinius'un meyan kökünün özellikleri ile ilgili listesi oldukça önemlidir. Eserinde meyan kökünün; astım, boğaz hastalıkları, ağız yaraları ve hatta kısırlıkta kullanımı hakkında bilgiler bulunmaktadır. Kısırlıkta kullanılmasında meyan kökünün içerisinde bulunan östrojenik bileşiklerin etkisinin olduğu son çalışmalarda doğrulanmıştır (1).

15. yy'ın sonu ile 16. yy'ın başlarında Botanik bir bilim dalı olarak kabul edilmiş ve meyan kökü taksonomik sınıflandırmaya göre kategorize edilmiştir. İlk botanik isimlendirme girişimi Leonhard Fuchs (1501-1566) tarafından yapılmıştır (1).

Glycyrrhiza bitkisinin dünya üzerine yayılmış 30'dan fazla türü bulunmaktadır (9). Meyan kökü 16. yy.'dan bu yana Avrupa'da yetiştirilmektedir (10). Eski Han döneminden itibaren Eski Mısır, Roma, Yunan, Doğu Çin ve Batı'da en çok reçete edilen bitkiydi(10). Avrupa, ABD, Güney Batı Asya ve Orta Afrika, Orta Doğu, Afganistan ve Hindistan'ın kuzey kesiminde çeşitli meyan kökü türleri yetiştirilmektedir (10). Ayrıca İngiltere, İspanya, Irak, Türkiye, Çin ve Sicilya ticari olarak meyan kökü yetiştirmektedir.

Pakistan, Azerbeycan, Türkmenistan ve Üzbekistan meyan kökünün üretildiği diğer ülkelerdir (10).

2.1.2. *Glycyrrhiza glabra L.* Türünün Genel Özellikleri

Glycyrrhiza glabra, Fabaceae (Leguminosae olarak da bilinir) familyasına ait en popüler bitkilerden biridir (11). *Glycyrrhiza glabra* 1 metre yüksekliğine kadar uzayabilen, 7-15 cm. pinnat yaprakları olan çok yıllık otsu bir bitkidir (2). Çiçekler; mor ile soluk beyazımsı mavi arasında değişkenlik gösterir ve hermafrodit salkımına göre düzenlenir, meyvesi ise 2 ila 3 cm uzunluğunda ve birkaç tohum içeren dikdörtgen bir baklagildir (2) (Şekil 1 ve 2).



Şekil 1. *Glycyrrhiza glabra* (Meyan) yaprakları ve çiçekleri (12)



Şekil 2. *Glycyrrhiza glabra* (Meyan) kökü (12)

2.1.3. Bilimsel Sınıflandırma

Tablo 1. *Glycyrrhiza glabra L.* Bitkisinin Taksonomik Sınıflandırması (12)

Alem	Plantae (Bitkiler)
Bölüm	Angeospermae (Kapalı tohumlular)
Sınıf	Dicotyledoneae (İki çenekliler)
Takım	Rosales
Familya	Fabaceae/ Leguminosae (Baklagiller)
Cins	Glycyrrhiza
Tür	G. glab0ra
Latince Adı	Glycyrrhiza glabra L.
Türkçe Adı	Meyan
İngilizce Adı	Licorice

2.1.4. Kayıtlı Olduğu Farmakopeler

Meyan kökünün kayıtlı olduğu Farmakopeler; Afrika Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi, Avrupa Farmakopesi, Çin Farmakopesi, Endonezya Farmakopesi, Escop Monografları, Hint Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi, Japon Farmakopesi, Komisyon E Monografları ve Macar Farmakopesidir.

2.1.5. Kimyasal Yapısı

Glycyrrhiza glabra köklerinden; kuru ağırlığın %40-50'sini oluşturan suda çözünür ve biyolojik olarak aktif maddeler izole edilmiştir (12). Likuiritin, izolikuiritin, glisirizin, likuiritigenin, izolikuiritigenin, 18β-glisiritenik asit, likuiritin apiosid, glisiretik asit, likokalkone A ve glabridin bu maddeler arasında yer alır (2).

Glisirizin, triterpenoid yapıda bir bileşiktir ve meyan köküne tatlı tat verir. %2-25 oranında glisirizik asitin, potasyum-kalsiyum ve magnezyum tuzlarının karışımı ile

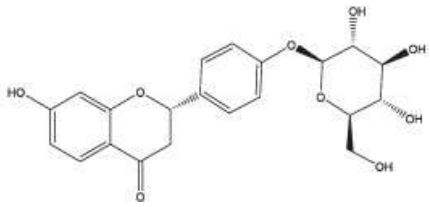
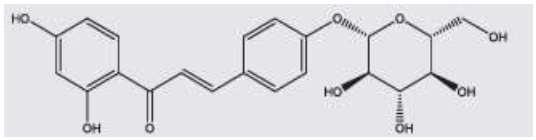
oluşur(12). Meyan kökünün sarı rengi içerisinde bulunan flavonoid moleküllerden (likuiritin, izolikuiritin vb.) kaynaklanmaktadır(12).

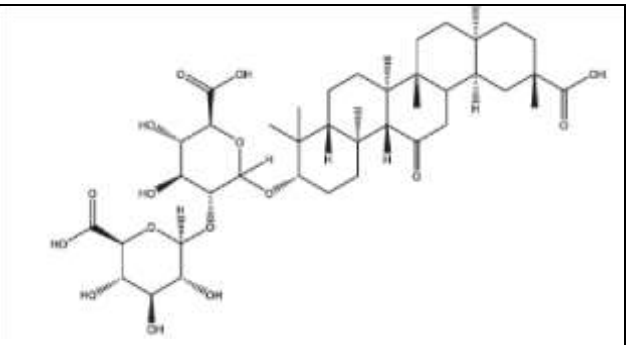
Son yıllarda, meyan kökünün kimyasal içeriği Hayashi et. al. ve Siracusa et. al. gibi farklı araştırmacılar tarafından araştırıldı (2). Ayrıca, *Glycyrrhiza glabra'*nın besin içeriğide araştırıldı (2). Beslenme açısından protein, aminoasit, polisakkarit, mineral tuzları, pektin, reçine, nişasta ve zamk içerdiği kanıtlanmıştır (2). Östrojenler, tanninler, fitosteroller, kumarinler, vitaminler (B_1, B_2, B_3, B_5, E, and C) ve glikozidler ise kimyasal içerikler olarak rapor edilmiştir (2).

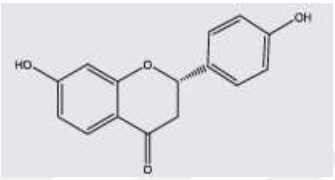
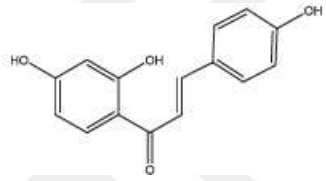
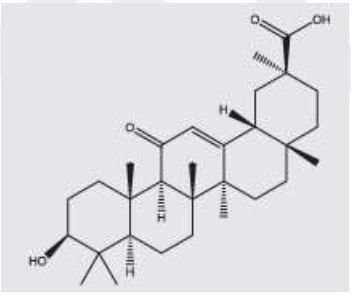
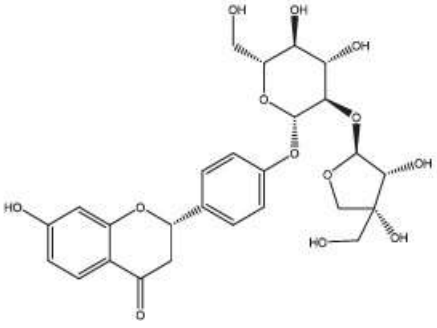
Meyan kökünün ana aktif maddesi sukrozdan 50 kat daha tatlı ve bir triterpenoid saponin olan glisirizindir (13,14).

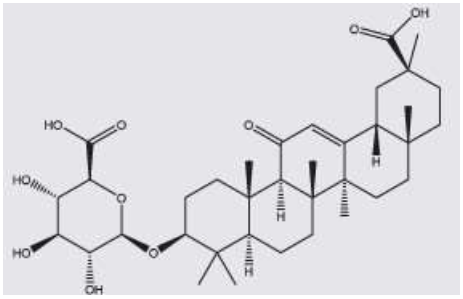
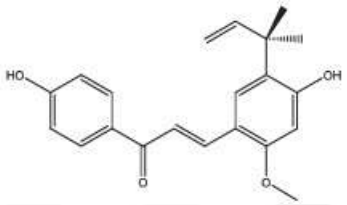
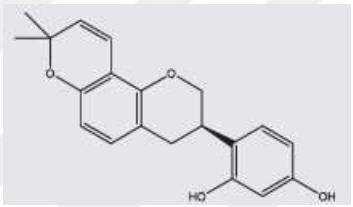
Meyan kökünün sarı rengi flavanoid içeriğinden kaynaklanmaktadır. Başlıca flavanoidler likuiritigenin ve izolikuiritigenin glikozidleridir (9). Glabridin, kök ağırlığının %0,08 ve %0,35 ağırlığı arasında değişkenlik gösteren başlıca izoflavondur (15). Bu bileşiklerin miktarları coğrafi kaynaklara, hasada ve işleme yöntemlerine bağlı olarak önemli ölçüde değişiklik gösterebilir (14).

Tablo 2. Meyan kökünün aktif bileşenlerinin kimyasal yapısı (2)

Bileşikler	**Kimyasal Yapıları**
Likuritin	
İzolikuritin	

Glisirizin	

Likuritigenin	
İzolikuritigenin	
18β-glisiretinik asit	
Likuritin apisod	

Glisiretik asit	
Likokalkon A	
Glabridin	

2.1.6. Geleneksel Kullanımı

Geleneksel olarak meyan kökünün astım, bademcik iltihabı, boğaz ağrısı, hiperdipsi, şişkinlik, epilepsi, ateş, cinsel halsizlik, felç, öksürük, mide ülseri, mide ekşimesi, kolik, şişlikler, romatizma, cilt hastalıkları, asitlik, lökore, kanama, hemorajik hastalıklar ve sarılık gibi birçok hastalığı tedavi ettiği bildirilmiştir (16). Ayrıca, insektisit, müshil, antiinflamatuar, antiülser, antibiyotik, antiartritik, antiviral, monoamin oksidaz (MAO) inhibitörü etkisinden dolayı hafızayı uyarıcı, antikolinerjik, antitussif, çürük önleyici, hipolipidemik, antimikotik, östrojenik, antioksidan, antikanser ve anti-diüretik ajan olarak kullanılmıştır (16). Bunlara ek olarak meyan kökü, konfeksiyon endüstrisinde ve doğal tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır (16).

Glycyrrhiza glabra'nın birçok geleneksel kullanımı mevcuttur. Bunlardan biri tereyağı ile karıştırılarak yanıklarda ve yaralarda kullanılması, diğeri ise inek sütü ile karıştırılarak emzirme dönemini uzatmak için kullanılmasıdır (17). Ayrıca *Glycyrrhiza glabra* ile hazırlanan pirinç sütü solüsyonu ise ses kısıklığı tedavisi için uygulanmıştır (17). Glycyrrhiza kökü özütü, konjonktivit tedavisinde göz damlası olarak ve tozu ise kansızlık tedavisi için balla karıştırılarak tüketilir (17). *Glycyrrhiza glabra* 'nın kök özütü

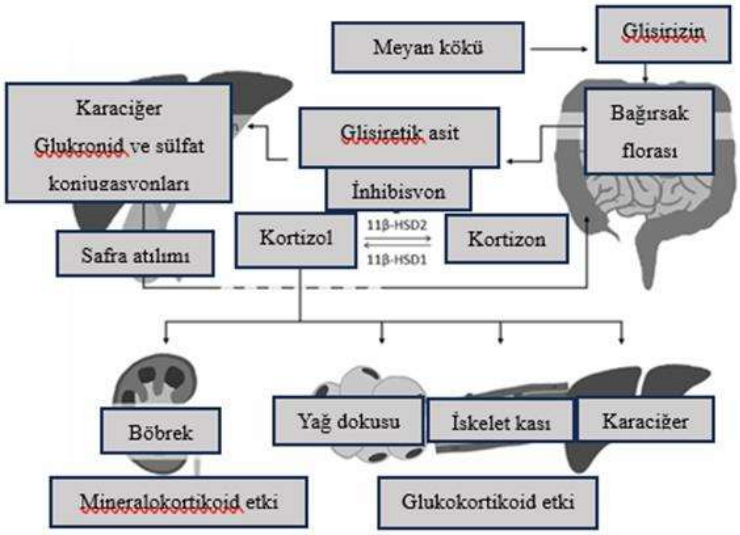
Türkiye'nin orta kesimlerinde şarap üretiminde de kullanılır. İtalya'da ise müshil etki oluşturmak için meyan kökü kaynatılır. Mısır'da boğaz ağrısının tedavisi için çayla karıştırılarak uygulanır (18).

2.1.7. Farmakokinetik Özellikleri

Meyan kökü; ana madde olarak glisirizin içerir (14). Glisirizin ağız yoluyla alındıktan sonra glisirizik asite parçalanır ve bağırsak florasında glisiretik asite dönüştürülür (13).

Glisiretik asit, glisirizik asitten 200-1000 kat daha güçlü (11-ß-hidroksisteroid dehidrogenaz) 11-β-HSD inhibitörüdür (19). 11 β-HSD kortizolün kortizona dönüştürülmesini sağlar. Enzimin inhibisyonu sonucu artan kortizol mineralokortikoid ve glukokortikoid benzeri etkiden sorumludur.

Glisiretik asit bağırsak tarafından absorbe edilir ve karaciğere geçer (20). Karaciğerde faz 2 reaksiyonları ile glukronat ve sülfat ile konjuge olur. Ardından safra yoluyla atılır (20).



Şekil 3. Glisiretik asit metabolizması ve atılımı. 11β-HSD, 11β- hidroksisteroid dehidrojenaz; K+,potasyum; Na+, sodyum.(21)

2.1.8. Farmakolojik Etkileri

2.1.8.1. Antikanser Etkileri

Flavonoidler, meyan bitkisinin köklerinden ve rizomlarından elde edilen başlıca etkili içeriklerdir (22). Birkaç çalışma bu içeriklerin mide kanseri, meme kanseri ve

melanom gibi farklı kanserlerden türeyen hücrelerin çoğalmasını baskılayan özellikler içerdiğini göstermiştir (22).

Glycyrrhiza köklerindeki en aktif bileşenlerden biri, serviks, hepatoma, kolon, meme, prostat ve diğer kanser türleri gibi maligniteler üzerinde doğrudan inhibitör etki gösteren izolikuiritigenin'dir (10). İzolikuiritigenin; hücre döngüsünü, apoptozu, otofajiyi, anti-anjiyogenezi ve diğer eylemleri stimüle ederek ilerlemeyi, oluşumu ve göçü artırarak çok aşamalı karsinogenez süreçlerini de inhibe edebilir (10).

Çalışmalar, meyan kökünden elde edilen on iki flavonoidinin, hücre döngüsünü farklı fazlarda baskılayarak ve apoptoza neden olarak kanser hücrelerinin çoğalmasını engellediğini göstermiştir (10). Likokalkon A , meyan kökünde bulunan bir flavonoiddir ve kanser karşıtı özelliklere sahiptir (10). Likokalkon A, otofagozom oluşturan LC3-II proteinini aktive edip otofajiye sebep olarak kanser karşıtı aktivite göstermişti (23). Başka bir çalışmada likokalkon A, LC3-II sinyallemesini arttırmış ve PI3K/RAC-serin-treoninprotein kinaz (Akt)/rapamisin memeli hedefi (mTOR) sinyallemesini azaltmıştır (24). likokalkon A, hücre döngüsünün ilerlemesini G1/S ve G2/M evrelerinde durdurmaktadır (24–26). Glabridin ise, p epidermel büyüme faktörü reseptörlerini azaltarak antikanser etki gösteren bir diğer önemli flavonoiddir (27).

2.1.8.2 Solunum Yolu Üzerine Etkisi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); solunum güçlüğü ile karakterize bir akciğer hastalığıdır (10, 28). Kronik bronşit ve amfizem de bunun örneklerindendir (10). Hava keseleri zarar gördüğünde bu akciğer hastalığına amfizem, hava yollarında uzun süreli inflamasyon olduğunda ise kronik bronşit adı verilir (10). Astım, KOAH, ve akut solunum distres sendromu hava yolu inflamasyonundan kaynaklı oluşmaktadır (10).

İzolikuiritigenin meyan kökünden elde edilen doğal bir flavonoiddir (29). Izolikuiritigenin antiinflamatuar ve antioksidan özellikler göstermiştir (29). Yapılan araştırmalarda; izolikuiritigenin inflamatuar hücrelerin süzülmesini ve inflamatuar sitokinlerin azalmasını, NF-Kβ ve Nrf2 sinyal yolaklarının düzelmesini sağlayarak antiinflamatuar etki göstermiştir (29). Ayrıca 18-glisirretinik asit ve glisirizik asidin inflamatuar sitokin oluşumunu azalttığı da rapor edilmiştir (30).

Glabridin; astım tedavisinde potansiyel bir madde olarak bulunmuştur (31). Serum Ig E seviyesini, total protein, beyaz kan hücresinin sayısını düşürerek ve solunum fonksiyonunu geliştirerek antiinflamatuar etki göstermiştir (31).

2.1.8.3 Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

In vivo ve in vitro çalışmalarda glisirizin bir trombin inhibitörü olarak tanımlanmıştır ve yeni antitrombotik ilaç geliştirmede model olarak kullanılabileceğine inanılmıştır (32,33).

Meyan kökünün aktif bir bileşeni olan izolikuiritigenin damar gevşetici etkisi rapor edilmiştir. (34). Ayrıca İn vivo ve in vitro çalışmalar glabridinin östrojen benzeri etkilerinin damar hasarını ve aterogenezi modüle edebileceğini göstermiştir. Böylece menopoz sonrası kadınlarda kardiyovasküler hastalıkları önlemede önerilmiştir (35).

2.1.8.4 Hepatoprotektif Etkisi

Karaciğer vücutta metabolizma, detoksifikasyon ve safra salgısını da içeren birçok önemli fonksiyondan sorumludur (36). Sağlıklı bir karaciğer genel sağlık için kritik öneme sahiptir çünkü aynı zamanda ilaçların metabolizmasını ve vücuttan atılımını da yönetir (36). Karaciğer, kemoterapötik ilaçlara, çevre kirleticilerine, alkole, aşırı dozda ilaca, karbontetraklorür (CCl_4) ve tioasetamide aşırı maruz kalma nedeniyle hasar görebilir; bunlar siroz, hepatit ve alkolik karaciğer hastalığının nedeni olabilir (36).

Glisirizin meyan kökünde bulunan bir maddedir. Çeşitli çalışmalar da TNF-α uyarımı yoluyla sitoprotektif etki göstererek viral hepatiti tedavi etmek için, hepatositlere karşı sitotoksisite inhibisyonu ve immün aracılı sitotoksisite baskılamasıyla hepatoprotektif özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (37). Geleneksel Çin tıbbında, meyan kökü karaciğer hastalığını tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (38). Ayrıca yapılan on dört randomize klinik çalışmanın derlendiği bir çalışmada Glycyrrhiza glabra gibi bitkilerin; kronik hepatit C enfeksiyonunun tedavisinde, karaciğer enzimlerinin normalleşmesi gibi potansiyel virolojik ve biyokimyasal etkiler gösterebileceğini bulmuşlardır. (39). Diğer bir madde olan izoglisirizinat'ın magnezyum tuzu meyan kökünden elde edilen bir molekül olan 18-α glisirizik asitin stereoizomerlerinden biridir (40). Bu maddeyi Japonlar ve Çinler karaciğer fonksiyonlarını düzeltmek için hepatoprotektif etkisinden dolayı ilaçlar olarak

kullanmaktadırlar (40). Bu ilaçlar, karaciğer inflamasyonunu inhibe ederek hücre zarını stabilize etmektedirler (41).

Meyan kökündeki flavanoid yağlar, glisirizin, glisirizik asit ve spesifik meyan preperatları güçlü hepatoprotektif etkiye sahiptirler (10). Japonya ve Çin, hepatoprotektif etki gösteren ilaç olarak glisirizini geliştirmiştir (10). Glisirizik asit de hepatoprotektif etkiye sahiptir (10). Glisirizik asit insan vücudunda glisiretinik asite dönüşür ve böylece bu iki madde de aynı farmakolojik özellikler gösterirler (10).

2.1.8.5 Antimikrobiyal Etkisi

Karahan F ve arkadaşları, Türkiye'nin Doğu Akdeniz kısmından toplanan *Glycyrrhiza glabra* var. glandulifera'nın metanol kök ekstraksiyonlarının antioksidan ve antimikrobiyal özelliklerini araştırmışlardır ve metanol kök ekstraksiyonunun; gram pozitif bakterilere gram negatif bakterilerden daha etkili olduğu ve Candida türlerine de diğer bakterilerden daha etkili olduğu göstermişlerdir (42).

Başka bir çalışmada; *Glycyrhhiza glabra'*nın Bacillus ceeruis, Esherichia coli, Pseudomonas aeuruginosa ve Staphylococcus aureus bakterilerine karşı antibakteriyel özellikleri incelenmiş ve *Glycyrhhiza glabra'*nın Staphylococcus aureus'a en fazla etki ve Pseudomonas aeuruginosa'ya en az etki yaptığını gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucu G. glabra ekstraksiyonunun bakteriyel enfeksiyonlara karşı kullanılabileceğini kanıtlamıştır (43).

2.1.8.6 Antiinflamatuar etki

Günümüzde inflamatuar hastalıklar giderek yaygınlaşmaktadır. Bu nedenle bu durum non-steroidal anti inflamatuar ilaçların kullanımının ve buna ek olarak oluşabilecek yan tesirlerinin artmasına sebep olmaktadır. Araştırmacılar bu yaygın kullanım ve olası yan etkileri azaltmak için yeni farmasötik ajanlar aramaya başlamışlardır (10). İnsanlar, bitkisel ilaçların yan etkisinin çok az veya hiç olmadığını düşünerek inflamasyon tedavisinde bitkisel tedaviye yönelmektedirler (10). Yapılan bir çalışmada meyan kökü'nün; PGE_2, MMP'leri, TNF'leri ve serbest radikalleri azaltarak antiinflamatuar etki gösterdiği bulunmuştur (44). Meyan kökünden elde edilen ekstrakta bulunan flavanoidler COX-2'i, iNOS'u ve mitojenle aktive olan protein kinaz enzimlerinin sinyallerini baskılayarak in vivo anti-inflamatuar etki göstermiştir (10) .

Wang. ve arkadaşları glisirizinin farelerde muhtemel antiinflamatuar etki mekanizmasını araştırmış ve çalışmanın sonucunda glisirizinin iNOS , COX - 2 , TNF-α ve IL-6 seviyelerini azalttığı gözlemlenmiştir (45).

2.1.8.7. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etki

Gama amino bütirik asit (GABA) santral sinir sisteminde ana inhibitör nörotransmitördür (2). Yapılan bir çalışmada *Glychrhiza glabra*'nın, $GABA_A$ reseptörünü indükleyerek sedatif ve hipnotik etkileri modüle ettiği gösterilmiştir (46).

Glychiriza glabra'nın deney hayvanlarında öğrenme ve hafıza üzerinde etkileri araştırılmıştır. Chakravarthi ve Avadhani (2013) ve Dhingra ve Sharma (2006)'nın yapmış oldukları çalışmalarda *Glychiriza glabra*'nın antioksidan ve anti-inflamatuar aktiviteleri aracılığıyla öğrenme bozukluğu, demans, Alzheimer hastalığı ve diğer nörodejeneratif bozuklukların tedavisinde hafızayı iyileştirmede umut verici olduğu gösterilmiştir (47,48). Bu bulgular, meyan kökünün muhtemel nöroprotektif etkisini ve Alzhemier gibi hastalıklarda kullanımını desteklemektedir (2). Ayrıca serbest oksijen radikalleri Alzheimer hastalığının gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (2). Meyan kökü ekstraktının antioksidan özelliği beyin hasarını azaltmada, nörolojik fonksiyonları ve hafızayı geliştirmede koruyucu rol oynamaktadır (2). Yapılan araştırmalar, glabridinin antioksidan, nöroprotektif ve antikolinesteraz özelliklerinin birleşimi öğrenme ve hafıza geliştirmede etkili olabileceğini belirtmiştir (49).

2.1.8.8 Antiülseratif Etki

Duodenal ve peptik ülser tadavisinde *Glycyrrhiza glabra*'nın faydaları 1970'lerden bu yana rapor edilmiştir ve geleneksel kullanımı antiinflamatuar saponinler ile ilişkilendirilmiştir. Bu aktiviteden sorumlu ana bileşik sindirim sistemindeki prostaglandin konsantrasyonu ve mide mukus salgısını arttıran glisirizindir. Ayrıca meyan kökü mide yüzey hücrelerinin ömrünü uzatmaktadır (2).

2.1.8.9 Dişi Üreme Sistemi Üzerine Etki

Yapılan bir çalışmada meyan kökü ekstraktının özellikle flavonoid bileşikleri içermesiyle östrojenik aktivite gösterdiğini desteklemiştir (50). Artan kanıtlar; meyan

kökü ekstraktının insan östrojen reseptörlerine direk olarak bağlanarak östrojenik özelliklere sahip olabileceğini göstermiştir (50).

Meyan kökünün östrojenik etkisinin araştırıldığı bir araştırmada glabridin, glabren ve izolikuiritigenin gibi bazı meyan kökü bileşenlerinin ve türevlerinin çoklu östrojene duyarlı insan östrojen reseptörlerine bağlanan fitoöstrojenler gibi davrandığı gösterilmiştir (51). Ayrıca meyan kökü ekstresinin ve ana bileşenleri olan izoflavan, glabridin'in, in vitro ve in vivo olarak farklı dokularda değişen derecelerde östrojen reseptör agonisti etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada meyan kökü ekstresi ile beslenen hayvanlar, estradiol ve glabridin ile karşılaştırıldığında, östrojene duyarlı genler için bilinen bir belirteç olan kreatin kinaz (CK) aktivitesinde, ekstredeki glabridin seviyelerinde beklenenden daha yüksek bir artış görülmüştür. Bu durum güçlü östrojen agonist aktiviteyi desteklemektedir (51).

Hillerns ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada , SpragueDawley sıçanlarında meyan kökünden türetilen fitoöstrojenlerin insan SHBG (seks hormon bağlayıcı globulin) ve uterin östrojen reseptörlerine bağlanma afinitelerini değerlendirilmiş (52). Önceki bulgularla uyumlu olarak, likuiritigenin ve izolikuiritigenin gibi flavonoid ve kalkon bileşenlerinin östrojen reseptör (ER)'lerine farklı östrojenik afiniteler gösterdiği bulunmuştur (52).

Östrojen yanıtının iyi bilinen bir belirteci olan kreatin kinaz aktivitesinin in vivo olarak uyarılması, olgunlaşmamış dişi sıçanların östrojene duyarlı dokularında test edilmiştir. Çalışmada 2 hafta boyunca östradiol (0,5 mg/gün) veya meyan kökü (25 mg/gün) ile beslenen ergenlik öncesi dişi sıçanlar, sol ventrikül, hipofiz bezi ve diafiz kemiğinde CK aktivitesinde önemli bir artış göstermiştir (51). Dişi sıçanlarda yapılan bu araştırmada, tek doz glabridin enjeksiyonu sol ventrikül ve aortta CK aktivitesinde önemli bir artışa yol açmıştır. Ayrıca uterusta ER agonist etki göstererek uterus ıslak ağırlığında bir artışa neden olmuştur. Buna ek olarak geçmiş literatürlere dayanarak, glabridinin kemik, meme ve kalp modellerinde 17β-E2'ye benzer östrojenik etki gösterdiği görülmüştür (35,53).

15 sağlıklı kadında yapılan bir çalışmada , günlük tüketim (0,15 g/gün) düşük doz meyan kökü GA, radyoimmün ölçümler (RIA) ile ölçülen E2, progesteron, prolaktin, DHEAS, testosteron, androstendion, SHBG, LH ve FSH'nin serum konsantrasyonlarını değiştirmediği bulunmuştur. (54). Başka bir çalışmada ise dokuz sağlıklı kadında orta

dozda meyan kökü uygulamasının (3,5 g/gün, 0,25 g Gly içerir) luteal faz toplam serum testosteron düzeylerini tedaviden 2 ay sonra önemli ölçüde azalttığı, androjen düzeylerinin meyan kökü alımının kesilmesinden 1 ay sonra tedavi öncesi değerlere döndüğü gösterilmiştir (55).

S. H. Kim ve Park 2012 yılında yapmış olduğu bir çalışmada meyan kökünde bulunan izoflavanların cinsel gelişimi etkileyebildiği, östrus döngüsünü bozabildiği ve yumurtalık, hipotalamus ve hipofiz bezlerinin düzgün çalışmasını değiştirebildiğini belirtmişlerdir (56). Bu nedenle glabridin menopoz semptomları için bir tedavi olarak kullanılmakta ve 17-β-östradiolünkine benzer etkiler göstermektedir (6).

2.1.9 Toksikolojik Etkileri

Meyan kökü güvenli, doğal ve etkili bir ilaç olarak düşünülmektedir fakat dozuna ve kullanım süresine dikkat edilmelidir. Bazı çalışmalar meyan kökünün toksisitesinin doza ve kullanım süresine bağlı olduğunu göstermiştir. Meyan kökü mineralokortikoid etkiye sahip glisirizik asit içerir. Kronik meyan kökü tüketimi primer hiperaldosteronizm ile karşılaştırılabilir bir durum oluşturur. Yüksek dozda meyan kökü kullanımı tuz tutulumu, hipokalemi, hipertansiyon, metabolik alkaloz, hipoaldosteronizm ve düşük renin aktivitesi ile karakterize hiper mineralokortikoidizme sebep olur (19). Ayrıca, yüksek miktarda glisirizin hipermineralokortikoid etki oluşturabilir. Meyan kökü ve glisiretik asit saponinleri 11-β-hidroksisteroid dehidrogenaz enzimini bloke eder bundan dolayı kortizol sodyumun yükselmesi ve potasyumun düşmesiyle mineralokortikoid etkiyi arttırır. (57)

2.1.10 Dozu, Yan Etkileri ve Kontrendikasyonu

Ülser ve gastrit tedavisinde önerilen günlük meyan kökü dozları 1 ila 15 g arasındadır (58). Ancak yüksek dozların uzun süre uygulanması, hiperkalemi riski taşır ve mineralokortikoid düzeylerinde belirgin ve kan basıncında ciddi artışlara neden olur (58,59). Isbrucker ve arkadaşları, in vivo ve klinik kanıtlara dayanarak kabul edilebilir günlük alımını 0,015-0,229 mg/kg olarak önermişlerdir (57). Vispute and Khopade sıçanlarda ve farelerde öldürücü yarılanma dozunu (LD_{50}) oral uygulama için 14,2-18,0 g/kg, subkutan uygulama için 4-4,4 g/kg ve intraperitoneal uygulama için 1,42-1,70 g/kg olarak göstermiştir (58). Ayrıca, Omar ve arkadaşları böbrek veya kalp rahatsızlığı olan

kişilerin meyan kökü ve glisirizin zehirlenmesine daha yatkın olduğunu bildirmişlerdir (19). Yüksek dozda glisirizin uygulanması, bir kişiyi adrenal korteks hormonlarına karşı aşırı duyarlı hale getiren psödohiperaldosteronizme neden olur ve bu da kalp krizi, baş ağrısı, yüksek tansiyon, yorgunluk ve bacak şişmesine ve diğer sorunlara yol açan su tutulması gibi çeşitli olumsuz etkilere neden olur. Gebelikte kontrendikedir (58). Ayrıca, meyan kökü düşük yapıcı etkiyle birlikte östrojenik etki göstermiştir (58). Glisirizin'in oral kontraseptifler, hidrokortizon ve prednizolon ile birlikte uygulanması kontrendikedir (16). Bu nedenle gelecekte bitkilerin olumsuz etkilerini önlemek için optimum dozun bulunmasına yönelik araştırmalara ve güçlü farmakolojik etkilere sahip yeni moleküllerin keşfedilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (60).

2.2 Dişi Üreme Sistemi

Kadın üreme sistemi, yumurtaların üretilmesi, taşınması ve depolanmasını sağlayan ve döllenme için yumurta ile sperm arasındaki buluşmayı kolaylaştırmaktan sorumlu biyolojik bir sistemdir. İç ve dış organlar olarak ikiye ayrılmışlardır. İç organlar arasında yumurtalıklar, fallop tüpleri (yumurta kanalları), rahim (uterus), rahim ağzı ve vajina bulunur. Dış organ ise menstrüasyon kanamanın atıldığı ve cinsel ilişki için alan oluşturan vajinadır. (61,62).

2.2.1 Uterus

İçi boş armut şeklinde bir organdır ve alt ucu vajinaya açılır. Yumurtanın gelişimi için uygun ortam sağlar. Döllenmiş yumurtanın korunmasından sorumludur ve doğumda fetüsü dışarı atar (61). Ergenlik döneminde rahim yetişkin kadın boyutuna ulaşır, karın boşluğundan pelvis boşluğuna iner. Hamile olmayan bir kadının rahmi yaklaşık 7-9 cm uzunluğunda, 6,5 cm genişliğinde ve 3,5 cm kalınlığında kas yapısındadır (61).

Rahim duvarı üç tabakadan oluşur. Perimetriyum; uterusu kaplayan en dış seröz tabakadır. Miyometriyum; ortada bulunan kalın kas tabakasıdır. Doğumu kolaylaştırmaktadır. Endometriyum ise; fonksiyonel ve bazal olmak üzere iki katmandan oluşmaktadır. Bu tabakanın fonksiyonel kısmı seks hormonları olan östrojen ve progesterona duyarlıdır. Ergenlik ve menepoz arasında her ay çoğalır ve dökülerek atılır. Miyometriyuma bağlı olan bazal tabaka ise menstrüasyon sonrası fonksiyonel tabakayı yeniler (61).

2.2.2 Yumurtalık

Yumurtalık ana kadın üreme organıdır. Yumurtalıkların iki ana işlevi, kadın cinsiyet hormonlarının salgılanması ve dişi gametlerin veya yumurtaların gelişmesi ve salınmasıdır (61).

Badem şeklindeki yumurtalıklar uterusun iki yanında bulunur. Doğurganlık çağındaki kadınlarda her bir yumurtalık 3-5 cm uzunluğunda, 2,5 cm genişliğinde, 2 cm kalınlığında ve 4-8 gr ağırlığındadır. Boyut ve ağırlığı menstrüal siklusun fazına göre değişkenlik gösterir. (61)

2.3 Sıçanlarda Östrus Siklusu

İnsanlarda menstrual siklus 28 gün sürerken, sıçan modellerinde östrus siklusu 45 gün sürmektedir. Bu durum çalışmaların hızlı sürede tamamlanmasını sağlamaktadır. Ayrıca, vajinal sitoloji kullanılarak üreme döngüsü aşaması kolayca izlenebilir (63).

Östrus siklusu kemirgenlerde üreme siklusunu ifade etmektedir. Bu insanlardaki üreme siklusuna benzemektedir. Östrus siklusu dört evreden (proöstrus, östrus, metöstrus, diöstrus) oluşmaktadır ve 4-5 gün sürmektedir (64).

Proöstrus; bu evrenin başlangıcında östrodiol seviyesi en düşük düzeydedir. LH ve östrodiol hormonları seviyeleri bu evrede en yüksek seviyeye ulaşır (65).

Östrus; bu evrenin başlangıcında östrodiol seviyesinde hafif azalma olur ve FSH seviyesi yavaş yavaş artmaya başlar (65).

Metöstrus; östrodiol ve progesteron seviyeleri düşüktür (65).

Diöstrus; östrodiol seviyesi siklus başında düşüktür fakat siklusun sonuna doğru kademeli olarak artmaktadır (65).

Tablo 3. Östrus siklusun fazlarının uzunluğu (8)

Östrus Fazı	Sıçan	Fare
Proöstrus	14 saat	<24 saat
Östrus	24-48 saat	12-48 saat
Metöstrus	6-8 saat	8-24 saat

Diöstrus	48-72 saat	48-72 saat

2.3.1. Östrus Siklus Değerlendirme Teknikleri

Görsel değerlendirme, vajinal sitoloji, üreme organlarının histolojik değerlendirmesi, vajinal duvar empedansı, idrar biyokimyası östrus siklusda evrelerin değerlendirme tekniklerindendir (66,67).

2.3.2. Vajinal Smear / Sitoloji

Östrus döngüsünün evrelerini belirlemek için kullanılan en yaygın teknik gibi görünmektedir. İnvaziv değildir ve nispeten ucuzdur. Bu yöntem bazı mikroskobik inceleme becerisi gerektirmesine rağmen, doğru ve güvenilirdir (66,68).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Deneylerde Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (SABİDAM) tarafından sağlanan 250-300 gram ağırlığında Wistar Albino cinsi dişi sıçanlar kullanıldı. Deney hayvanlarının normal yaşam şeklini sürdürebileceği ve 24 saatlik idrarının toplanabileceği özel kafesler (Metabolik kafesler) kullanıldı. Her bir kafese bir adet sıçan konularak deney protokolü uygulandı. Metabolik kafesler SABİDAM bünyesinden temin edildi.

Çalışma protokolü:

Çalışma 2 ana deney grubu üzerinde yürütüldü. Her bir grupta 2 alt grup ve toplamda 32 sıçan kullanıldı.

Grup 1-Kontrol grubu:

Birinci grup kontrol grubu olarak hayvanlara günlük yeminin yanında normal su verildi. Deney hayvanları vajinal smear yöntemi ile proöstrus/ östrus; diöstrus / metöstrus olarak iki alt gruba her bir grupta 8 sıçan olacak şekilde ayrıldı.

Grup 1-a**:** Proöstrus / Östrus (P/Ö) grubu (n=8) Grup

1-b: Diöstrus / Metöstrus (D/M) grubu (n=8) Grup

2-Meyan kökü grubu:

İkinci gruba ise içme suyu yerine sabit oranda meyan kökü şerbeti verildi. Ve yine vajinal smear yöntemi ile ile proöstrus / östrus, diöstrus / metöstrus olarak iki gruba her gruba 8 sıçan olacak şekilde ayrıldı.

Grup 2-a: Proöstrus / Östrus (P/Ö) grubu (n=8)

Grup 2-b: Diöstrus / Metöstrus (D/M) grubu (n=8)

Dişi sıçanlar metabolik kafeslere yerleştirildi ve her gün için 24 saat boyunca tükettiği su ve/veya meyan şerbeti miktarları ölçüldü. Ayrıca 24 saat sonra biriken idrar miktarlarına bakıldı ve toplanan idrarlarda tam idrar tetkiki (dansite, glukoz, protein vs) yapıldı. Bu 24 saatlik protokole 7 gün boyunca devam edildi. 7 günlük protokolün sonunda deney hayvanları sevofluran ile anestezi altında servikal dislokasyon ile öldürüldü abdominal kısım açıldı, uterus ve overler bütün olarak çıkarıldı.



Şekil 4. Metabolik kafeslere yerleştirilen sıçanlar.

3.1.Geleneksel Meyan kökü şerbetinin hazırlanışı

Bitki materyali olarak teşhisi yapılmış meyan kökü *(Glycrrhiza glabra*) kullanıldı. Meyan kökü şerbeti halkın sıkça kullandığı hazırlanış şekline ve Avrupa Tıp Ajansı farmakopediasında önerilen dozlara göre günlük taze olarak hazırlandı(69). Bu farmakopediaya göre 4.5 gram meyan kökü 150 ml kaynayan suya atıldı ve demlendi. Demlenmiş şerbet daha sonra süzülerek deney hayvanlarının içimine uygun hale getirildi ve metabolik kafeslerde 7 gün boyunca uygulandı.

3.2. Sıçanların vajinal smear yöntemi ile Sikluslarının Tespiti

Dişi sıçanlarda menstrüel döngü 4-5 günde gerçekleşmektedir. Östrus döngüsü; proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus olarak dört evreden oluşur.

I. Proöstrus evresi (P); 12 saat, **II. Östrus evresi (E);** 12-14 saat, **III. Metöstrus evresi (M)**; 21 saat, **IV. Diöstrus evresi de (D);** 57 saat sürer (65).

Deneylerde evrelerin ayrımının yapılması zor olduğundan birbirine yakın evreler birleştirilerek iki grup olarak alınmıştır; P/Ö ve D/M

Her bir evreyi belirlemek için;

Meyan şerbetinin ovülasyon dönemi ve hormonlar üzerindeki muhtemel etkisinin incelenmesi amacıyla ovaryum ve uterus değerlendirmesi için vajinal yayma yöntemi kullanıldı. Bu yönteme göre; kulak çöpü serum fizyolojik ile ıslatıldıktan sonra smear alındı. Alınan smear örnekleri lam üzerine yayılarak, May Grünwald eozin-metilen mavisi çözeltisi ile üstü kapanacak şekilde 15 dakika beklendi ve ardından yıkandı. Daha sonra 30 dakika boyunca distile su ile seyreltilmiş Giemse boyası ile bekletildi ve ardından

tekrar yıkandı. Daha sonra kurumaya bırakılan lamlar ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Böylelikle östrus siklusunda evrelerin ayrımı yapılmış oldu.

3.3. Biyokimyasal Analizler

7 günlük deney protokolü tamamlandıktan sonra sevofloran anestezisi altında sıçanlardan intrakardiyak ponksiyonla kan örnekleri alınarak biyokimyasal tüplere konuldu. Kan örnekleri santrifüj işleminin ardından serum kısımları ayrılarak biyokimyasal testler çalışılmak üzere -80ºC'de saklandı. Alınan kan örneklerinde mikro ELİSA yöntemi ile FSH, LH ve östrojen düzeylerine bakıldı. Böylelikle meyan kökü şerbetinin hormonlar üzerine etkileri değerlendirilmiş oldu.

Serum FSH, LH ve östrojen Seviyelerinin Ölçümü:

Tüm deney ve kontrol grubunun kan örnekleri BD Vacutainer SST II Advance sarı kapaklı jelli tüplere her bir sıçandan yaklaşık 2 mL alındıktan sonra santrifüj işlemi Nüve marka NF 1200 serisi santrifüj cihazıyla yapılmıştır. Örnekler 2000 rpm'de 20 dk santrifüjlenerek serum elde edilmiştir. Elde edilen serum numuneleri 0,5 mL olarak Microcult marka eppendorf tüplerinde -80°C'de saklanmıştır. Deney ve kontrol grubundan FSH, LH ve östrojen düzeylerine bakılmak üzere örnekler +4°C'de çözdürülüp vorteksle karıştırıldıktan sonra analiz edilmiştir. Östrojen, FSH ve LH parametrelerinin ölçümünde kullanılan yöntem enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) prensibine dayanmaktadır. Her üç parametre de sandviç ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. FSH düzeyi (ELISA kit katalog no: 201-11-0183), LH düzeyi (ELISA kit katalog no: 201-11-0180) ve östrojen düzeyi (ELISA kit katalog no: 201-11-0177)
SunRed Biotechnology marka ticari kiti ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarının CHROMATE marka yarı otomatize mikro-ELISA cihazında kit prosedürüne uygun olarak 450 nm dalga boyunda ölçülmüştür. FSH değeri IU/L, LH değeri mIU/mL ve östrojen değeri ise ng/L olarak verilmiştir.

3.4. İn vitro izole Uterus Çalışmaları

Sıçanlar sevofluran ile anestezi altında servikal dislokasyon ile öldürüldü ve abdominal kısım açıldı, uterus dokusu çıkarıldı. Doku Krebs solusyonu (119 mM NaCl, 4.6 mM KCl, 1.5 mM CaCl2, 1.2 mM MgCl2, 15 mM NaHCO3, 1.2 mM NaHPO4, and

11 mM glukoz) bulunan bir petri kutusu içinde izole edildi. Uterus, Krebs solusyonu içeren, 37ºC, % 95 O_2 ve %5 CO_2 ile havalandırılan 5 ml'lik izole organ banyoları içine 1 gram tansiyon altında elektrodlar arasına asıldı. Dokunun dengelenmesi için 60 dakika beklendi. Bu dinlenme periyodunun ardından bazal spontan kasılma cevapları 60 dakika boyunca kaydedildi. Ardından banyo ortamına oksitosin (1000 mU/ml) eklendi ve oluşturulan fazik kasılmalar en az 10 dakika boyunca incelendi. Ardından banyo ortamı Krebs solusyonu ile yıkanarak kimyasallar ortamdan uzaklaştırıldı ve spontan kasılmaların boyutunun oksitosin uygulanmasından önceki seviyesine gelmesi beklendi, sonrasında dokular 100 mM KCl içeren Krebs solusyonu ile kastırılarak deneyler tamamlandı. Bütün gruplarda aynı deney protokolü uygulandı. Doku cevapları izometrik transduserler ile bir Veri Toplama Sistemi'ne (BIOPAC-MP36 Systems, Inc., Goleta, CA) aktarıldı. Cevaplar bilgisayar ortamına kaydedildi.

3.5. Patolojik İncelemeler

Dekapite edilen deney hayvanların overleri alınarak formaldehit içeren tüpler içinde patolojiye gönderildi. Meyan kökü şerbetinin kullanımın oositler üzerine etkisi hakkında bilgi sahibi olunması amaçlandı.

3.6. Sonuçların Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz

Sıçan uterus dokusunda yapılan deneylerde spontan /oksitosin ile oluşturulan kasılmaların amplitüdü gram olarak ölçüldü. Elde edilen spontan/oksitosin fazik kasılmalar, her deneyin sonunda uygulanan 100 mM KCl ile elde edilen kasılma cevaplarına oranlanarak kasılmanın yüzdesi olarak ifade edildi. Ayrıca sıçan uterus dokusunda oluşan spontan kasılmaların eğri altında kalan alanı (EAA) gr.saniye olarak ifade edildi.

İkili grupların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde student-t testi kullanıldı. 0,05'ten küçük P değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Bütün veriler, Ortalama ± Standart Hata olarak ifade edildi.

3.7. Kullanılan İlaçlar ve Solüsyonların Hazırlanması

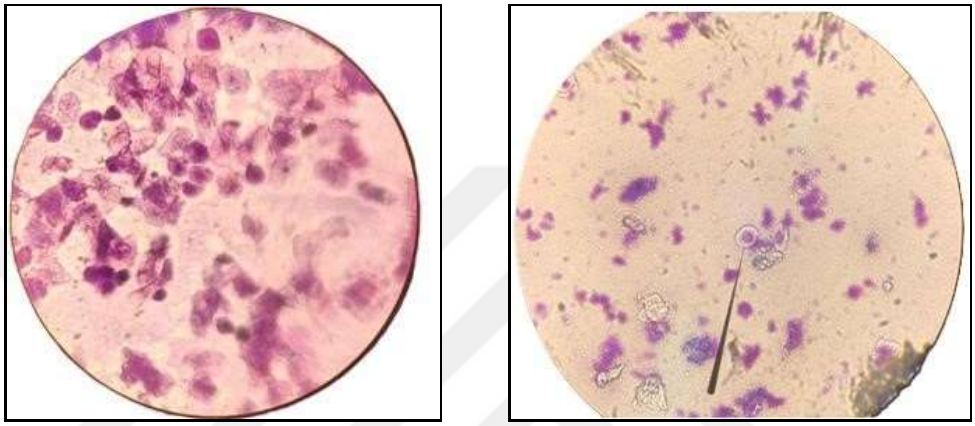
Krebs Solusyonu ve meyan kökü günlük olarak hazırlandı. Oksitosin 1000 mU/ml (ampul) dozunda kullanıldı ve distile su ile seyreltildi. May-Grünwald eozin-metilen

mavisi çözeltisi (Merck), Giemsa Boyası çözeltisi deneylerde siklustaki evrelerin tayini için kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Sıçanların Vajinal Smear Yöntemi ile Östrus Siklusunda Evrelerin Tespiti

Daha önce metod da anlatıldığı gibi hazırlanan lamlar ışık mikroskobu altında değerlendirildi (Şekil 5).

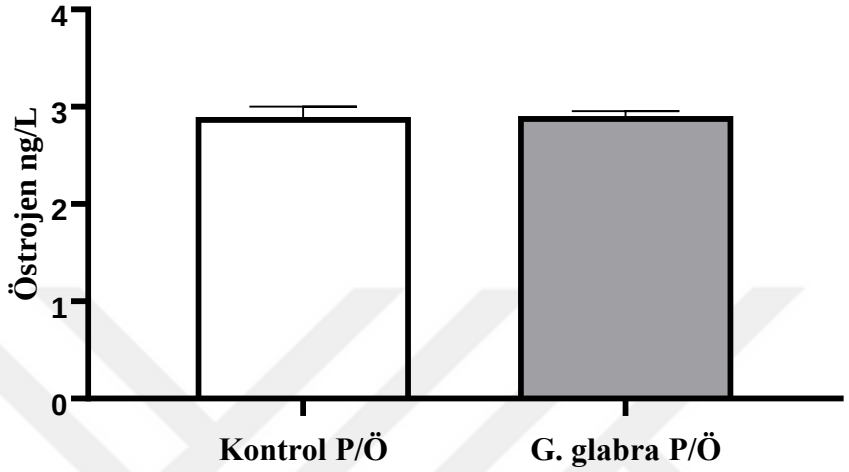


A **B**

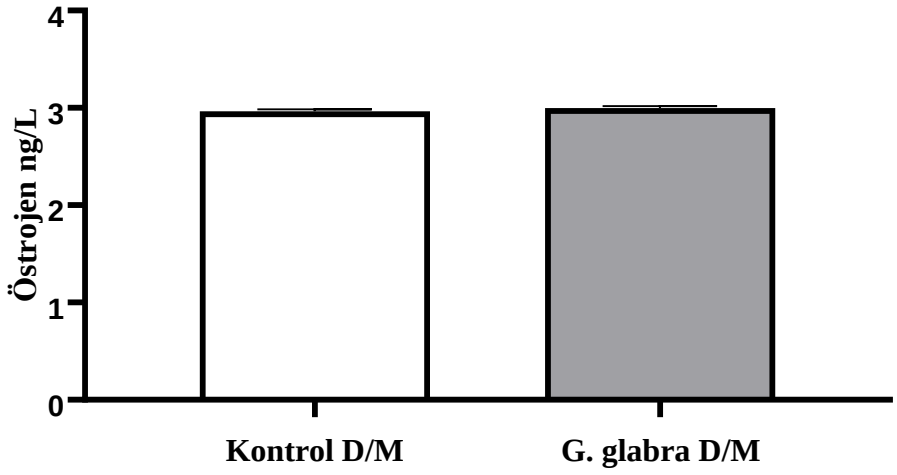
Şekil 5. A; P/Ö: Proöstrus / Östrus, B; D/M: Diöstrus / Metöstrus mikroskop görüntüsü

4.2. Meyan Kökü'nün Östrojen Düzeyleri Üzerine Etkisi

Deneylerde evrelere göre kontrol grubu ile 7 gün boyunca meyan kökü verilmiş sıçanların östrojen düzeyleri karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu ile meyan kökü verilmiş gruplar arasında hem P/Ö hem de D/M evrelerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Şekil 6 ve Şekil 7).



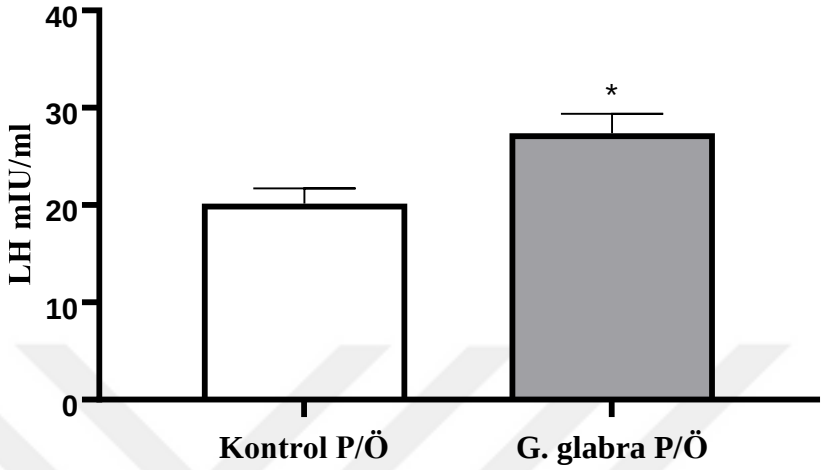
Şekil 6. Kontrol ve Meyan kökü verilmiş sıçanlarda östrojen düzeylerinin ölçümü, P/Ö: Proöstrus / Östrus (n=8)



Şekil 7. Kontrol ve Meyan kökü verilmiş sıçanlarda östrojen düzeylerinin ölçümü, D/M: Diöstrus / Metöstrus (n=8)

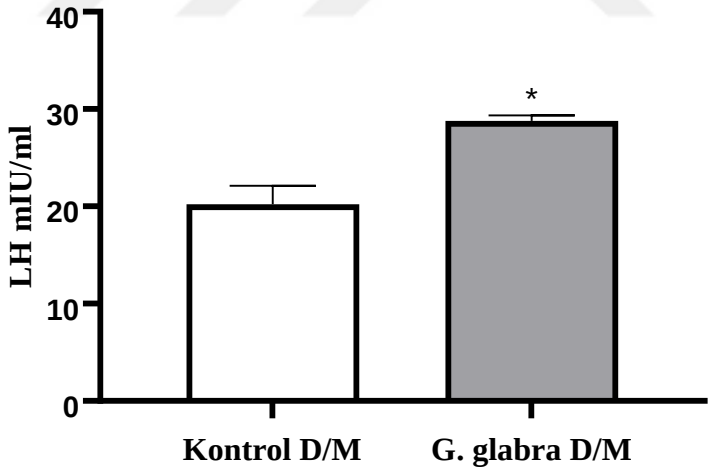
4.3. Meyan Kökü'nün LH Düzeyleri Üzerine Etkisi

Deneylerde evrelere göre kontrol grubu ve 7 gün boyunca meyan kökü verilmiş sıçanların LH düzeylerine bakılmıştır. Bütün evrelerde yani hem P/Ö hem de D/M olan sıçanların LH düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde artmıştır (Şekil 8 ve Şekil 9, p<005).



Şekil 8. Kontrol ve Meyan kökü şerbeti verilmiş sıçanlarda LH düzeylerinin ölçümü, P/Ö: Proöstrus / Östrus (n=8)

* Kontrol grubuna göre anlamlılığı göstermektedir (p<005).

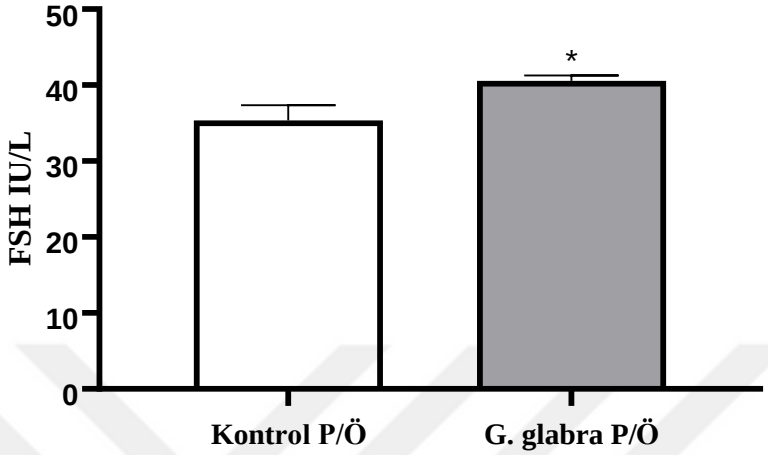


Şekil 9. Kontrol ve Meyan kökü şerbeti verilmiş sıçanlarda LH düzeylerinin ölçümü; D/M: Diöstrus / Metöstrus (n=8)

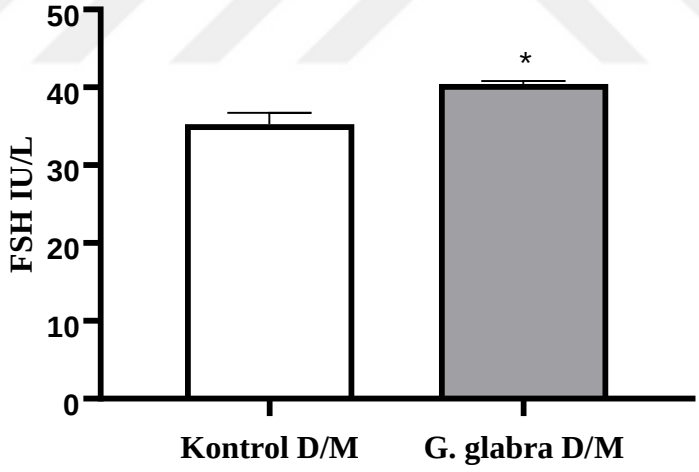
* Kontrol grubuna göre anlamlılığı göstermektedir (p<005).

4.4.Meyan Kökü'nün FSH Düzeyleri Üzerine Etkisi

Deneylerde evrelere göre kontrol grubu ve 7 gün boyunca meyan şerbeti verilmiş sıçanların FSH düzeylerine bakılmıştır. Bütün evrelerde yani hem P/Ö hem de D/M olan sıçanların FSH düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde artmıştır (Şekil 10, Şekil 11, $p<0.05$).



Şekil 10. Kontrol ve Meyan kökü verilmiş sıçanlarda FSH düzeylerinin ölçümü, P/Ö: Proöstrus / Östrus (n=8)
* Kontrol grubuna göre anlamlılığı göstermektedir (p<005).

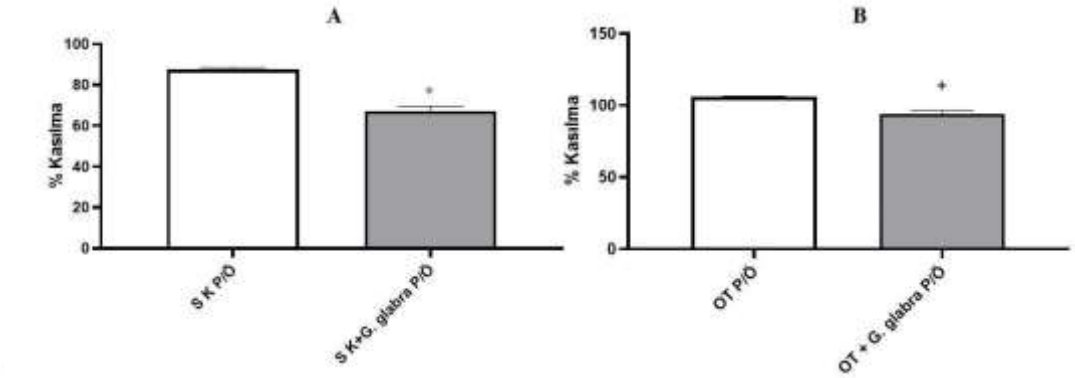


Şekil 11. Kontrol ve Meyan kökü verilmiş sıçanlarda FSH düzeylerinin ölçümü; Diöstrus / Metöstrus (n=8)
* Kontrol grubuna göre anlamlılığı göstermektedir (p<005).

4.5. Meyan Kökü'nün İn vitro Kasılma Cevapları Üzerine Etkisi

İzole edilmiş uterus dokularında spontan kasılmaların ve oksitosin ile oluşturulan fazik kasılmaların ampitüdlerinin KCl kasılmasına göre yüzde cevapları, Proöstrus /

Östrus evrelerinde meyan kökü varlığında anlamlı bir şekilde azalmıştır (Şekil 12, $p<0.05$).

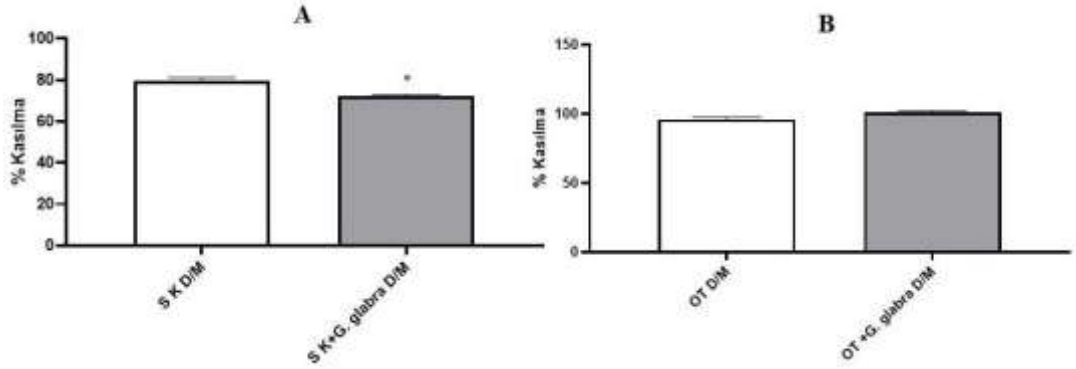


Şekil 12. Kontrol ve Meyan kökü verilmiş sıçanlarda yüzde kasılma cevapları; **A;** SK: spontan kasılmalar, **B;** OT: oksitosin ile oluşturulan fazik kasılmalar. (P/Ö: Proöstrus / Östrus) (n=8)

* Kontrol spontan kasılmalara göre anlamlılığı göstermektedir ($p<005$).

+ Kontrol oksitosin ile oluşturulan fazik kasılmalara göre anlamlılığı göstermektedir ($p<005$).

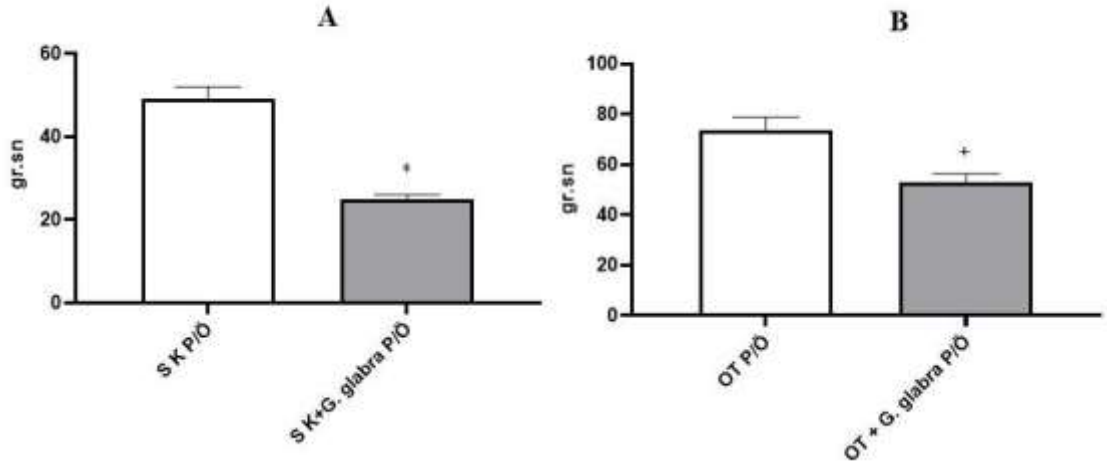
İzole edilmiş uterus dokularında spontan kasılmaların amplütüdlerinin KCl kasılmasına göre yüzde cevapları, Diöstrus / Metöstrus evrelerinde meyan kökü varlığında anlamlı bir şekilde azalmıştır (Şekil 13, $P<0.05$).



Şekil 13. Kontrol ve Meyan kökü verilmiş sıçanlarda yüzde kasılma cevapları **A;** SK: spontan kasılmalar, **B;** OT: oksitosin ile oluşturulan fazik kasılmalar. (D/M: Diöstrus / Metöstrus) (n=8)

* Kontrol spontan kasılmalara göre anlamlılığı göstermektedir (p<005).

İzole edilmiş uterus dokularında spontan kasılmaların ve oksitosin ile oluşturulan kasılma cevaplarının eğri altında kalan alanları (gr.sn) Proöstrus / Östrus evrelerinde meyan kökü varlığında anlamlı bir şekilde azalmıştır (Şekil 14, p<0.05).

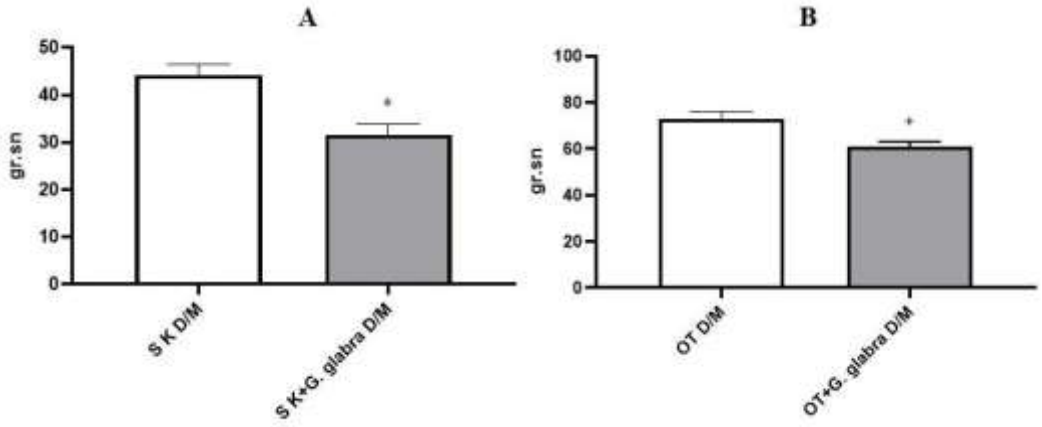


Şekil 14. Kontrol ve Meyan kökü verilmiş sıçanlarda spontan ve oksitosin kasılma cevaplarının Eğri Altında Kalan Alanları (EAA), **A;** SK: spontan kasılmalar, **B;** OT: oksitosin ile oluşturulan fazik kasılmalar (P/Ö: Proöstrus / Estrus) (n=8)

* Kontrol spontan kasılmalara göre anlamlılığı göstermektedir (p<005).

+ Kontrol oksitosin ile oluşturulan fazik kasılmalara göre anlamlılığı göstermektedir (p<005).

İzole edilmiş uterus dokularında spontan kasılmaların ve oksitosin ile oluşturulan kasılma cevaplarının eğri altında kalan alanları (gr.sn) Diöstrus / Metöstrus evrelerinde meyan kökü varlığında anlamlı bir şekilde azalmıştır (Şekil 15, $p<0.05$).



Şekil 15. Kontrol ve Meyan kökü verilmiş sıçanlarda spontan ve oksitosin kasılma cevaplarının Eğri Altında Kalan Alanları (EAA); **A;** SK: spontan kasılmalar, **B;** OT: oksitosin ile oluşturulan fazik kasılmalar (D/M: Diöstrus / Metöstrus) (n=8)

* Kontrol spontan kasılmalara göre anlamlılığı göstermektedir ($p<005$).

+ Kontrol oksitosin ile oluşturulan fazik kasılmalara göre anlamlılığı göstermektedir ($p<005$).

4.6. Meyan Kökü'nün Oositler Üzerine Etkisi

Kontrol grubu ve meyan kökü gruplarında overlerde primer folikül, antral folikül ve korpus luteum sayılarına bakılmıştır. Sonuçlara göre corpus luteum sayısında meyan kökü almış P/ Ö evresinde olan sıçanlarda kontrole göre anlamlı bir azalma görülmüştür. Bununla birlikte primer folikül ve antral folikül meyan kökü almış D/M evresinde olan sıçanlarda anlamlı bir şekilde artmıştır (Tablo 4, p<005).

Tablo 4. Kontrol ve meyan kökü almış P/Ö ve D/M evrelerindeki ratlarda primer folikül, antral folikül ve korpus luteum sayıları. PF: Prime folikül, AF: Antral folikül, KL: Korpus Luteum.

	PF	**AF**	**KL**
Kontrol P/Ö	8,5 ± 0,9574	5,875± 0,9531	22,75 ± 2,056
G. glabra P/Ö	6,5 ± 0,2887	4 ± 0,6963	**10.8* ± 0.8**
Kontrol D/M	4,8 ± 1,2	4,429 ± 0,3689	16 ± 0,4082
G. glabra D/M	**8,375* ± 0,8851**	**6,5* ± 0,3416**	14,63 ± 0,6250

* Kontrol göre anlamlılığı göstermektedir (p<005). (n=8)

5. TARTIŞMA

Glycyrrhiza glabra (Meyan Kökü-Meyan Kökü), Fabaceae ailesine ait otsu, çok yıllık bir bitkidir (71) . Bitki çeşitli fitoöstrojenler içerir ve güçlü antidiyabetik, spazmolitik, antidepresif, müshil, antiülser ve antiinflamatuar etkilere sahiptir (72).

Meyan kökü özütünün LC-ESI/MS analizi, matrin, oksimatrin, ferulik asit, mangiferin, glisirizin, likurazid, likokalkon A/B, likoflavon, glisirol, formonetin, neoizolikiritin, izoviolantin, şaftozid, lisirisoflavon, glabron, likoflavonol, glisikumarin, glisiretinik asit, likiritigenin, izolikritigenin ve likiritin gibi bileşiklerin varlığını göstermektedir (73,74). Meyan kökünün kortizol üzerine etkisi, testosteron sentezinin azaltılması ve östrojen aktivitesi üzerindeki etkileri eski çağlardan beri iyi bilinmektedir (5). Yüksek miktarda fitoöstrojenik bileşik içerdiğinden, bu bitki meme kanseri, endometriozis, polikistik over sendromu (PCOS) ve prematüre over yetmezlik (POF) gibi östrojene bağlı hastalıkların tedavisinde faydalı olabilir (75). Çalışmalar, meyan kökünün iki enzimi inhibe ettiğini [3β-hidroksisteroid dehidrogenaz (3HSD) ve 17 βhidroksisteroid dehidrogenaz (17HSD)], aromataz aktivitesini uyardığını ve ayrıca androjenlerin ve östrojenlerin sentezinde ve metabolizmasında rol oynayan 5α ve 5β redüktaz enzimlerinin aktivitesini etkilediğini göstermektedir (76). Aromataz indükleyici ve 17HSD inhibe edici aktivitelere sahip fitoöstrojenlerin varlığı nedeniyle meyan kökü testosteron sentezini azaltabilir ve bu nedenle PCOS'lu kadınları tedavi etmek için kullanılabilir (77). Ek olarak, PCOS kaynaklı fareler üzerinde yapılan bir çalışmaya göre, meyan kökü özütünün kontrol grubuna kıyasla yumurtalık morfolojisini, oosit olgunlaşmasını ve embriyonik gelişimi doz bağımlı bir şekilde iyileştirdiği gösterilmiştir (21 gün boyunca 100-150 mg/kg/gün) (78).

S. H. Kim ve Park, 2012 yılında yapmış olduğu bir çalışmada izoflavonların cinsel gelişimi etkileyebileceğini ve östrus döngüsünü, yumurtalık ve hipotalamus ve hipofiz bezlerinin işlevini bozabileceğini bildirmiştir (56).

Glabridin, menopoz semptomlarının tedavisinde kullanılan bitkisel ilaçların yaygın bir bileşenidir ve 17β-östradiol ile benzer olumlu sonuçlar göstermiştir (6). İnsan premenopozal kemik hücrelerinde, 17β-östradiol ve glabridin'e (daha yüksek konsantrasyonda) verilen yanıt, postmenopozal hücrelere göre daha yüksek olduğu; buna karşın glabren'in (daha yüksek konsantrasyonda) postmenopozal hücrelerde daha etkili

olduğu bir çalışmada belirtilmiştir (79). Ayrıca glabren'in canlı organizmadaki uyarıcı etkilerinin östradiolün uyarıcı etkilerine benzer olduğu bulunmuştur (8).

İzolikuiritigenin güçlü bir östrojen benzeri aktiviteye sahiptir ve bu, bileşiğin fizyolojik koşullar altında aktif bir flavonoid olan likuiritigenine dönüşebileceğini düşündürmektedir (7). Tamir ve arkadaşları ilk olarak glabridin, glabren ve izolikiritigenin gibi bazı meyan kökü bileşenlerinin ve türevlerinin, östrojene yanıt veren çoklu dokularda insan ER'sine bağlanan fitoöstrojenler gibi davrandığını göstermiştir (51, 80). Bu nedenle, meyan kökü dişi üreme fonksiyonunu iyileştirmek ve faydalı biyolojik etkilere sahip fitoöstrojenler ve flavonoidlerin varlığına bağlı dişi üreme sistemi bozukluklarını tedavi etmek için kullanılabilir. Çalışmamızda 7 gün boyunca meyan kökü verilmiş sıçanlarda P/Ö ve D/M evrelerinde östrojen düzeylerinde hafif bir artış olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durum verilen sürenin yetersizliğinden ileri gelebilir.

İnsanlarda 28 günde izlenen menstrüel döngünün, sıçanlarda 4-5 günde gerçekleşmesinden dolayı, sıçanlar ile yapılan birçok çalışma kısa sürede tamamlanabilmektedir. Bu da sıçan modelinin bir avantajı olarak görülmektedir (63).

Östrus siklusu; proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus olarak dört evreden oluşur. Proöstrus evresinde; LH ve östradiol en üst düzeye ulaşır. Östradiol seviyesi, bu evrenin başlangıcında en düşük düzeydeyken, evrenin sonlarına doğru yükselir. Östrus evresine geçerken östradiol düzeylerinde hafif bir azalma olur. FSH'da da yavaş bir artış görülür. Bu evrede; proöstrus ile östrus evresi arasında ovulasyon gerçekleşir ve LH'ın en yüksek düzeyine ulaşmasıyla ovulasyon gerçekleşir. Sıçanlarda proöstrus ve östrus evreleri arasında ovulasyonun gerçekleştiği ve bu süreçte LH ve östradiolün en üst düzeye ulaştığı, östrus evresine geçerken östradiolde azalma ile beraber FSH'da hafif bir artış olduğu bildirilmiştir.Metöstrus ve diöstrus evresinde östradiol serum düzeyleri düşüktür. Erken diöstrusda estradiol salınımı düşüktür, fakat geç diöstrus süresince kademeli olarak artar (81).

FSH hormonu yumurtaların olgunlaşmasını sağlar ve östradiol (östrojen) salgılanmasını uyarır. Östrojen adet döngüsünü düzenler ve doğurganlığın temel taşıdır. LH salgısının artmasıyla ve pik yapmasıyla olgunlaşan yumurtalar yumurtalıklardan rahime salınır. Menstrüel döngünün ikinci yarısında ise FSH ve LH seviyeleri düşer.

Yang ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 6 haftalık Sprague Dawley dişi sıçanlarında letrozol kaynaklı polikistik over sendromu (PCOS) semptomları üzerinde 2 hafta boyunca Glycyrrhiza glabra uygulamasının (0,3 g/kg) serum FSH seviyelerinde artış, LH:FSH oranında azalma ve yumurtalık morfolojik parametrelerinde önemli bir iyileşme yaptığı gözlenmiştir (82).

Bu tez çalışmasında bütün gruplarda overlerde corpus luteum ve oositler üzerinde de histolojik inceleme yapılmıştır. Meyan kökü almış gruplarda Primer ve antral folikül ve korpus luteum sayılarında azalma görülmüştür. Primer folikül overyumda en çok bulunan ve overyumun rezervini temsil eden folikül grubudur. Antral foliküller, yumurtalıkların dışında bulunan ve oosit olarak da bilinen olgunlaşmamış yumurtaları tutan küçük, sıvı dolu keselerdir. Antral folikül, kız bebeklerin yumurtalıklarında doğduklarında zaten mevcut olan ilkel foliküllerin gelişiminin erken aşamasıdır. Antral folikül bir anlamda olgunlaşmamış folikülleri temsil eder. Bu iki folikül grubunun artması yumurtalık rezervinin artması yani iyi olduğunu gösterebilir. Bu bulgu meyan kökü şerbetinin alımının hamile kalma şansını artırabileceğine işaret edebilir. Ancak Meyan kökü verilmiş (P/Ö) grubunda korpus luteum azalma göstermiştir. Diğer yandan LH hormonun artması tartışmaya açıktır; bunun nedeni çalışılan hayvan grubunda menstrüel siklusun 4 gün gibi kısa olması, ovulasyon sonrası oluşan bu yapının tespitindeki zorluklara bağlı olabilir. Bu nedenle bu çalışmanın daha uzun süreli siklus gösteren deney hayvanlarında yapılması gerekebilir. Bu bulgular meyan kökü ile oositler üzerine yapılmış çalışmalar ile paralellik göstermektedir.

Shamsi ve arkadaşları, yakın zamanda PCOS kaynaklı dişi farelerde meyan kökü özütünün yumurtalık morfolojisi, oosit maturasyonu ve embriyo gelişimi üzerindeki etkisini değerlendirmiş ve yüksek dozda meyan kökü (0,1-0,15 g/kg) ile oral takviyenin, PCOS grubuna kıyasla daha az sayıda kistik ve atretik folikül ve daha fazla sayıda sağlıklı folikül ile kanıtlandığı gibi oosit morfolojisinde önemli bir iyileşme sağladığını göstermiştir (78). Bu bitki, yüksek miktarda fitoöstrojenik bileşik içerdiğinden, meme kanseri, endometriozis, PCOS ve POF gibi östrojene bağlı hastalıkların tedavisinde faydalı olabilir (76).

Çalışmalar, meyan kökünün iki enzimi [3β-hidroksisteroid dehidrogenaz (3HSD) ve 17-hidroksisteroid dehidrogenaz (17HSD)] inhibe ettiğini, aromataz aktivitesini

uyardığını ve ayrıca androjenlerin ve östrojenlerin sentezinde ve metabolizmasında rol oynayan 5α ve 5β-redüktaz enzimlerinin aktivitesini etkilediğini göstermektedir (76).

Aromataz indükleyici ve 17HSD inhibe edici aktivitelere sahip fitoöstrojenlerin varlığı nedeniyle, meyan kökü testosteron sentezini azaltabilir ve bu nedenle PCOS'lu kadınları tedavi etmek için kullanılabilir (78). Ayrıca, PCOS'lu fareler üzerinde yapılan bir araştırmaya göre, meyan kökü özütünün kontrol grubuna kıyasla doza bağımlı bir şekilde (21 gün boyunca 100 ile 150 mg/kg/gün) yumurtalık morfolojisini, oosit olgunlaşmasını ve embriyonik gelişimi iyileştirdiği gösterilmiştir (78).

60 postmenopozal kadında yürütülen randomize, çift kör klinik bir çalışma, meyan özütünün (12 hafta boyunca 10, 20, 50 ve 100 mg kg-1 gün-1), hormon replasman tedavisine benzer şekilde (günlük 0,312 mg konjuge östrojen ve 2,5 mg medroksi progesteron), plasebo grubuyla karşılaştırıldığında doza bağlı bir şekilde sıcak basmalarının (yani menopoz semptomlarının) sayısını ve şiddetini azalttığını göstermiştir (83).

2020 yılında yapılan bir çalışmada menopozda meyan kökünün nöroendokrin immün sistem üzerine etkilerini incelemek amacıyla overektomi yapılmış sıçanlarda FSH ve östojen düzeylerine bakılmıştır. Bu makalede overektomi yapılmış sıçanlarda östrojen düzeyi düşerken FSH miktarının artığı görülmüştür. Meyan kökünün depresyonu azalttığı, endokrin sistem için, serumdaki E2 ve FSH konsantrasyonlarını yükseltiği ve nöro-endokrin-bağışıklık ağını etkileyerek menopoz sendromunu birden fazla şekilde iyileştirdiği gözlemlenmiştir (84).

Çalışmamızda P/Ö evresinde LH artışı ovulasyonu desteklerken, D/M evresinde FSH artışı menopozu ya da infertilitiyi destekleyebilir. Bu durum ovulasyon öncesi alınan meyan kökünün doğurganlığı artıracağı anlamına gelebilir. Meyan kökünün alınma zamanına göre farklı etkilerinin ortaya çıkması kullanımı açısından önemli olabilmektedir.

Geleneksel Çin tıbbında, meyan kökü, Bencao Gangmu'da (MateriaMedica Özeti) en sık kullanılan bileşen bitkilerden biri olarak belgelenmiştir ve soğuk algınlığından dismenoreye kadar çeşitli hastalıkların tedavisinde reçete edilmiştir (85). Ayrıca meyan kökünün rahim fonksiyonlarını düzenlemedeki etkisi, en ünlü eski Çin tıp kitaplarından biri olan Yi Zong Jin Jian'da da kaydedilmiştir. Modern literatürde meyan kökü içeren bir formül olan Shakuyaku-kanzo-to'nun (Shaoyao-Gancao-Tang) dismenore tedavisinde

kullanılabileceği bildirilmektedir (86). Yulu Shi ve arkadaşlarının fare ve sıçan uterus dokusunda yapmış oldukları bir çalışmada, in vitro, isolikuiritigenin izole sıçan uterusunda spontan kasılmalarını ve oksitosin (1 mU/mL) neden olduğu kasılmaları konsantrasyona bağlı inhibe ettiğini, bu etkilerin muhtemelen Ca2+ kanalları, COX ve NO yolları üzerinden olduğunu ve dismenore, çeşitli ağrı sendromlarında faydalı olabileceğini göstermektedir (87).

Meyan kökünün, etkinliği plasebo kontrollü çift kör paralel bir çalışmada gösterilen Shaoyao-Gancao-Tang'ın bir bileşeni olarak çeşitli abdominal spazmodik semptomları tedavi etmek için klinik olarak sıklıkla kullanıldığı bildirilmiştir (88,89). Ayrıca, meyan kökünün kobay ileumunda ACh ile indüklenen kasılmalarda ve fare jejunumunda karbakol ile indüklenen kasılmalarda düz kası gevşetici etkisi gösterilmiştir (90,91). Ayrıca yapılan bir çalışmada, meyan kökü ekstraktının stilbestrol uygulanmış izole fare uterus dokusunda spontan fazik kasılmaları ve oksitosin ile oluşturulan kasılmaları önemli ölçüde engellediği bulunmuştur. Bu durum meyan kökü özütünün gebe olmayan fare izole edilmiş uterin dokusunda spazmolitik etkisinin olabileceğini göstermiştir (92).

Tezimizde bu çalışmalardan farklı olarak sıçan evrelerine göre uterus kasılmalarında meyan kökünün etkisine bakılmıştır. Spontan ve oksitosin ile indüklenmiş kasılmaların bütün evrelerde amplütüd ve EAA'sı meyan kökü verilmiş sıçanlarda anlamlı bir şekilde azalmıştır. Bu durum yapılan çalışmalar ile uyumludur ve dismenore'nin tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Kontrol grubu ve meyan kökü gruplarında overlerde primer folikül, antral folikül ve korpus luteum sayılarına bakılmıştır. Sonuçlara göre korpus luteum sayısında meyan kökü almış P/ Ö evresinde olan sıçanlarda kontrole göre anlamlı bir azalma görülmüştür. Bununla birlikte primer folikül ve antral folikül meyan kökü almış D/M evresinde olan sıçanlarda anlamlı bir şekilde artmıştır.

Sonuç olarak, geleneksel olarak hazırlanmış meyan kökü şerbetinin; LH ve FSH üzerinde artırıcı etkisininin ovulasyonu ile ilişkili olabileceğini ve ayrıca uterus dokusunun kasılma cevaplarının amplitüd ve EAA'sını azaltarak tonus üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir. Meyan kökünün kullanımının oositler üzerinde primer ve antral folikül sayısındaki artışa neden olmasının folikül rezervini iyileştirdiğini ve hamile kalma şansını da artırabileceğini gösterebilir. Aynı şekilde uterus aktivitesinin azalması

ve eğri altında kalan sürelerinin azalması da oluşabilecek düşük tehditini de azaltabileceğini; bir anlamda gebeliğin sürdürülebilirliği şansını da yüksek tutabileceğini düşünebilir. Özetle bu tez projesindeki bulgularımız meyan kökü şerbeti kullanımının dişi üreme sistemini üzerinde olumlu etkilerinin olabileceğini göstermektedir. Ancak bu değişimler evrelere göre farklılık gösterebilir. Meyan kökü şerbetinin gebelik şansını artırabileceğine yönelik düşüncemizin daha ileri çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır. İleri çalışmalarda meyan kökü şerbeti kullanımının gebelik şansını artırabileceğine dair delillerin artırılması ile kısırlık tedavisine yeni bir yaklaşım getirebilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, geleneksel olarak hazırlanmış meyan kökü şerbetinin; LH ve FSH üzerinde artırıcı etkisinin ovulasyonu ile ilişkili olabileceğini ve ayrıca uterus dokusunun kasılma cevaplarının amplitüd ve EAA'sını azaltarak tonus üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir. Meyan kökünün kullanımının dişi üreme sistemini üzerinde olumlu etkilerinin olduğu ve bu etkilerinin östrus siklusunun evrelerine göre değişim gösterebileceği bulunmuştur. Bununla birlikte çalışmamızda östrojen bakıldığı halde progesteron kiti bütçe yetersizliğinden alınamadığından ileri bir çalışmada progesteron düzeylerine de bakılması gereklidir. Ayrıca tezde 4 günlük menstrüel siklusa sahip sıçanların kullanılması evrelerin tespitinde bir takım zorluklar getirmiştir. Aynı şekilde ovulasyon sürelerini kısalığı korpus luteum sayısı tespitinde ve LH düzeyleri tespitinde daha doğru bir tespit yapmamızı engellediğinden daha uzun süreli sikluslara sahip hayvanların kullanımı daha net düşünmemizi sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. **Fiore C, Eisenhut M, Ragazzi E, Zanchin G, Armanini D.** A history of the therapeutic use of liquorice in Europe. C. 99, *Journal of Ethnopharmacology*. **2005**; s. 317-24.

2. **Pastorino G, Cornara L, Soares S, Rodrigues F, Oliveira MBPP**. Liquorice (Glycyrrhiza glabra): A phytochemical and pharmacological review. C. 32, *Phytotherapy Research. John Wiley and Sons Ltd*; **2018**; s. 2323-39.

3. **Wang Q, Qian Y, Wang Q, Yang Y fang, Ji S, Song W, et al**. Metabolites identification of bioactive licorice compounds in rats. *J Pharm Biomed Anal*. 10 Kasım **2015**;115:515-22.

4. **Xiaoying W, Han Z, Yu W.** Glycyrrhiza glabra (Licorice): Ethnobotany and Health Benefits. Ethnobotany and Health Benefits. Içinde: Sustained Energy for Enhanced Human Functions and Activity. *Elsevier Inc*.; **2017**; s. 231-50.

5. **Armanini D., Fiore C., Mattarello M J., Bielenberg J., & Palermo M.** History of the endocrine effects of licorice. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, **2002;**110(06), 257–261.

6. **Su Wei Poh, M., Voon Chen Yong, P., Viseswaran N., & Chia Y Y.** Estrogenicity of glabridin in Ishikawa cells. *PLoS One*, **2015;** 10(3), e0121382.

7. **Hajirahimkhan A, Simmler C, Yuan Y, Anderson JR, Chen SN, Nikolić D, et al.** Evaluation of Estrogenic Activity of Licorice Species in Comparison with Hops Used in Botanicals for Menopausal Symptoms. *PLoS One.* 12 Temmuz **2013**; 8(7):1-11.

8. **Powers C N, Setzer W N.** A molecular docking study of phytochemical estrogen mimics from dietary herbal supplements. *In Silico Pharmacol*. 22 Mart **2015**; 3(1):1-63.

9. **Rizzato G, Scalabrin E, Radaelli M, Capodaglio G, Piccolo O**. A new exploration of licorice metabolome. *Food Chem*. 15 Nisan **2017**; 221:959-68.

10. **Wahab S, Annadurai S, Abullais SS, Das G, Ahmad W, Ahmad MF, et al.** Glycyrrhiza glabra (Licorice):
A comprehensive review on its phytochemistry, biological activities, clinical evidence and toxicology. Plants. 01 Aralık **2021**; 10(12):1-36.

11. **Hiroaki H., Hiroshi S**. Economic importance of licorice 06 Ocak **2009**; 101-4. Erişim adresi: http://www.jspcmb.jp/

12. **Sharma V, Agrawal R C.** Glycyrrhiza glabra-A Plant For The Future [Internet]. **2013** Tem. Erişim adresi: www.mintagejournals.com

13. **Asl M N, Hosseinzadeh H.** Review of Pharmacological Effects of Glycyrrhiza sp. and its Bioactive Compounds. *Phytother Res [Internet]*. **2008**; 22:709-24. Erişim adresi: www.interscience.wiley.com

14. **Fiore C, Eisenhut M, Krausse R, Ragazzi E, Pellati D, Armanini D, et al.** Antiviral Effects of Glycyrrhiza species. *Phytother Res [Internet]*. **2008**; 22:141-8. Erişim adresi: www.interscience.wiley.com

15. **Simmler C, Pauli G F, Chen S N**. Phytochemistry and biological properties of glabridin. C. 90, *Fitoterapia*. **2013**; s. 160-84.

16. **Batiha GES, Beshbishy A M, El-Mleeh A, Abdel-Daim M M, Devkota H P**. Traditional uses, bioactive chemical constituents, and pharmacological and toxicological activities of Glycyrrhiza glabra L. (fabaceae). C. 10, *Biomolecules. MDP,* **2020**; s. 1-19.

17. **Kumar Anil** et al. Review on Glycyrrhiza glabra (Liquorice). *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation.* **2012**; s.1-4.

18. **Kargıoğlu M, Cenkci S, Serteser A, Konuk M, Vural G.** Traditional uses of wild plants in the middle Aegean region of Turkey. *Hum Ecol*. **2010**; 38(3):429-50

19. **Omar H R, Komarova I, Abdelmalak H D, Yerramadha M R, Ali Y, Ghonemi M, et al**. Licorice abuse: Time to send a warning message. *Ther Adv Endocrinol Metab*. **2012**; 3(4):125-38.

20. **Ploeger B, Mensinga T, Sips A, Seinen W, Meulenbelt J, Dejongh J, et al.** The Pharmacokinteics of Glycyrrhizic Acid Evaluated by Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling † [Internet]. C. 33, Drug Metabolism Reviews. **2001**; Erişim adresi: www.dekker.com

21. **Kwon YJ, Son DH, Chung TH, Lee YJ.** A Review of the Pharmacological Efficacy and Safety of Licorice Root from Corroborative Clinical Trial Findings. C. 23, *Journal of medicinal food. NLM (Medline)*. **2020**; s. 12-20.

22. **Tungmunnithum D, Thongboonyou A, Pholboon A, Yangsabai A.** Flavonoids and Other Phenolic Compounds from Medicinal Plants for Pharmaceutical and Medical Aspects: An Overview. Medicines. 25 Ağustos **2018**; 5(3):3-16.

23. **Tang ZH, Chen X, Wang ZY, Chai K, Wang YF, Xu XH, et al**. Induction of C/EBP homologous proteinmediated apoptosis and autophagy by licochalcone A in non-small cell lung cancer cells. *Sci Rep*. 17 Mayıs **2016**; 6:1-10.

24. **Wang J, Zhang YS, Thakur K, Hussain SS, Zhang JG, Xiao GR, et al**. Licochalcone A from licorice root, an inhibitor of human hepatoma cell growth via induction of cell apoptosis and cell cycle arrest. *Food and Chemical Toxicology*. 01 Ekim **2018**; 120:407-17.

25. **Bortolotto LFB, Barbosa FR, Silva G, Bitencourt TA, Beleboni RO, Baek SJ, et al.** Cytotoxicity of trans-chalcone and licochalcone A against breast cancer cells is due to apoptosis induction and cell cycle arrest. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 01 Ocak **2017**; 85:425-33.

26. **Fu Y, Hsieh TC, Guo J, Kunicki J, Lee MYWT, Darzynkiewicz Z, et al.** Licochalcone-A, a novel flavonoid isolated from licorice root (Glycyrrhiza glabra), causes G2 and late-G1 arrests in androgenindependent PC-3 prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 10 Eylül **2004**; 322(1):263-70.

27. **Zhu K, Li K, Wang H, Kang L, Dang C, Zhang Y.** Discovery of glabridin as potent inhibitor of epidermal growth factor receptor in SK-BR-3 cell. *Pharmacology*. 01 Ağustos **2019**; 104(3-4):113-25.

28. **Alsayari A, Wahab S.** Genus Ziziphus for the treatment of chronic inflammatory diseases. C. 28, *Saudi Journal of Biological Sciences. Elsevier* B.V. **2021**; s. 6897-914.

29. **Yu D, Liu X, Zhang G, Ming Z, Wang T.** Isoliquiritigenin inhibits cigarette smoke-induced COPD by attenuating inflammation and oxidative stress via the regulation of the Nrf2 and NF-κB signaling pathways. *Front Pharmacol*. 20 Eylül **2018**; 9(SEP):1-8.

30. **Kao TC, Shyu MH, Yen GC**. Glycyrrhizic acid and 18β-glycyrrhetinic acid inhibit inflammation via PI3K/Akt/GSK3β signaling and glucocorticoid receptor activation. *J Agric Food Chem*. 11 Ağustos **2010**; 58(15):8623-9.

31. **Dogan MF, Parlar A, Cam SA, Tosun EM, Uysal F, Arslan SO**. Glabridin attenuates airway inflammation and hyperresponsiveness in a mice model of ovalbumin-induced asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 01 Ağustos **2020**; 63:1-8.

32. **Mauricio I, Francischetti B, Monteiro RQ, Guimarã Es JA.** Identification of Glycyrrhizin as a Thrombin Inhibitor. C. 235, *Biochemical and Biophysical Research Communications.* **1997**.

33. **Mendes-Silva W, Assafim M, Ruta B, Monteiro RQ, Guimarães JA, Zingali RB**. Antithrombotic effect of Glycyrrhizin, a plant-derived thrombin inhibitor. *Thromb Res.* **2003**; 112(1-2):93-8.

34. **Yu SM, Kuo SC.** Vasorelaxant effect of isoliquiritigenin, a novel soluble guanylate cyclase activator, in rat aorta. taichung; **1995**.

35. **Somjen D, Knoll E, Vaya J, Stern N, Tamir S**. Estrogen-like activity of licorice root constituents: Glabridin and glabrene, in vascular tissues in vitro and in vivo. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. Temmuz **2004**; 91(3):147-155.

36. **Rasool M, Iqbal J, Malik A, Ramzan HS, Qureshi MS, Asif M, et al.**. Hepatoprotective effects of silybum marianum (silymarin) and glycyrrhiza glabra (glycyrrhizin) in combination: A possible synergy. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. **2014**; 1-10.

37. **Yoshikawa M, Matsui Y, Kawamoto H, Umemoto N, Oku K, Koizumi M, et al.** Effects of glycyrrhizin on immune-mediated cytotoxicity. C. 12, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. **1997**.

38. **Liao HL, Ma TC, Li YC, Chen JT, Chang YS.** Concurrent Use of Corticosteroids with LicoriceContaining TCM Preparations in Taiwan: A National Health Insurance Database Study. **2010**; Volume 16 539–544

39. **Del Prete A, Scalera A, Iadevaia MD, Miranda A, Zulli C, Gaeta L, et al.** Herbal products: Benefits, limits, and applications in chronic liver disease., *Evi dence-based Complementary and Alternative Medicine*. **2012**.

40. **Huang X, Qin J, Lu S.** Magnesium isoglycyrrhizinate protects hepatic L02 cells from ischemia/reperfusion induced injury [Internet]. C. 7, *Int J Clin Exp Pathol*. **2014**. Erişim adresi: www.ijcep.com/

41. **Sun L, Shen J, Pang X, Lu L, Mao Y, Zeng M.** Phase I safety and pharmacokinetic study of magnesium isoglycyrrhizinate after single and multiple intravenous doses in chinese healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. Haziran **2007**; 47(6):767-73.

42. **Karahan F, Avsar C, Ozyigit II, Berber I.** Antimicrobial and antioxidant activities of medicinal plant Glycyrrhiza glabra var. glandulifera from different habitats. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*. 03 Temmuz **2016**; 30(4):797-804.

43. **Shirazi MH, Ranjbar R et al.** An evaluation of Antibacterial Activity of Glycrrhiza glabra Extract on the Growth of Salmonella, Shigella and ETEC E.coli *Journal of Biological Sciences* **2007**; 7(5):827-829

44. **Yang R, Yuan BC, Ma YS, Zhou S, Liu Y.** The anti-inflammatory activity of licorice, a widely used chinese herb. C. 55, *Pharmaceutical Biology. Taylor and Francis Ltd*; **2017**; 5-18.

45. **Wang HL, Li YX, Niu YT, Zheng J, Wu J, Shi GJ, et al**. Observing Anti-inflammatory and Antinociceptive Activities of Glycyrrhizin Through Regulating COX-2 and Pro-inflammatory Cytokines Expressions in Mice. Inflammation. 16 Temmuz **2015**; 38(6):2269-78.

46. **Hoffmann KM, Beltrán L, Ziemba PM, Hatt H, Gisselmann G**. Potentiating effect of glabridin from Glycyrrhiza glabra on GABAA receptors. *Biochem Biophys Rep*. 01 Temmuz **2016**; 6:197-202.

47. **Dhingra D, Parle M, Kulkarni SK.** Memory enhancing activity of Glycyrrhiza glabra in mice. *J Ethnopharmacol*. **2004**; 91(2-3):361-5.

48. **Chakravarthi KK, Avadhani R.** Beneficial effect of aqueous root extract of Glycyrrhiza glabra on learning and memory using different behavioral models: An experimental study. *J Nat Sci Biol Med*. Temmuz **2013**; 4(2):420-5.

49. **Hasanein P.** Glabridin as a major active isoflavan from Glycyrrhiza glabra (licorice) reverses learning and memory deficits in diabetic rats. Acta *Physiol Hung*. 01 Haziran **2011**; 98(2):221-30.

50. **Minnetti M, De Alcubierre D, Bonaventura I, Pofi R, Hasenmajer V, Tarsitano MG, et al**. Effects of licorice on sex hormones and the reproductive system. C. 103-104, *Nutrition. Elsevier Inc.*; **2022**; s. 1-9.

51. **Tamir S, Eizenberg M, Somjen D, Izrael S, Vaya J.** Estrogen-like activity of glabrene and other constituents isolated from licorice root. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2001**; 78:291–8.

52. **Hillerns PI, Zu Y, Fu YJ, Wink M.** Binding of Phytoestrogens to Rat Uterine Estrogen Receptors and Human Sex Hormone-binding Globulins. C. 60, Z. *Naturforsch*. **2005**. Erişim adresi: http://www.znaturforsch.com

53. **Choi EM.**The licorice root derived isoflavan glabridin increases the function of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Biochem Pharmacol*. **2005**; 70(3):363–368.

54. **Sigurjonsdottir HA, Axelson M, Johannsson G, Manhem K, Nyström E, Wallerstedt S.** Liquorice in moderate doses does not affect sex steroid hormones of biological importance although the effect differs between the genders. *Horm Res*. Şubat **2006**; 65(2):106-10.

55. **Armanini D, Mattarello MJ, Fiore C, Bonanni G, Scaroni C, Sartorato P, et al.** Licorice reduces serum testosterone in healthy women. Steroids. Ekim **2004**; 69(11-12):763-6.

56. **Kim S H., & Park M J.** Effects of phytoestrogen on sexual development. *Korean Journal of Pediatrics*, **2012;** 55(8), 265–271.

57. **Isbrucker RA, Burdock GA.** Risk and safety assessment on the consumption of Licorice root (Glycyrrhiza sp.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. Aralık **2006**; 46(3):167-92.

58. **Al-Snafi AE**. Glycyrrhiza glabra: A phytochemical and pharmacological review [Internet]. **2018**. Erişim adresi: www.iosrphr.org

59. **Adeneye AA.** Subchronic and Chronic Toxicities of African Medicinal Plants. Içinde: Toxicological Survey of African Medicinal Plants. Elsevier Inc.; **2014**; 99-133.

60. **Batiha GES, Alkazmi LM, Nadwa EH, Rashwan EK, Beshbishy AM, Shaheen H, et al.** Physostigmine: A Plant Alkaloid Isolated from Physostigma venenosum: A Review on Pharmacokinetics, Pharmacological and Toxicological Activities. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 15 Şubat **2020**; 10(1-s):187-90.

61. **İndri Andina.** An Overview of the Female Reproductive System: A Narrative Literature Review. *Sriwijaya Journal of Obstetrics and Gynecology*. 02 Haziran **2023**; 1(1):16-23.

62. **Rimon-Dahari N, Yerushalmi-Heinemann L, Alyagor L, Dekel N**. Ovarian folliculogenesis. Results Probl Cell Differ. 01 Haziran **2016**; 58:167-90.

63. **Stilley J A W, Birt J A, Sharpe-Timms K L**. Cellular and Molecular Basis For Endometriosis-Associated Infertility. Cell Tissue Res. **2012** Sep; 349/ 3: 849-862.

64. **Auta T, Hassan AT.** Alteration in oestrus cycle and implantation in Mus musculus administered aqueous wood ash extract of Azadirachta indica (neem). Asian Pacific *Journal of Reproduction*. 01 Mayıs **2016**; 5(3):188-92.

65. **Ekizceli G, İnan S, Öktem G, Onur E, Özbilgin K, Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi C, et al.**. Sıçanlarda Östrus Döngüsü ile İlişkili Ovaryum ve Uterusların Histolojik Değerlendirmesi *. C. 41, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. **2015**.

66. **Ajayi AF, Akhigbe RE.** Staging of the estrous cycle and induction of estrus in experimental rodents: an update. Fertil Res Pract. Aralık **2020**; 6(1).

67. **Byers SL, Wiles M V., Dunn SL, Taft RA**. Mouse estrous cycle identification tool and images. *PLoS One*. 13 Nisan **2012**; 7(4).

68. **Cora MC, Kooistra L, Travlos G**. Vaginal Cytology of the Laboratory Rat and Mouse:Review and Criteria for the Staging of the Estrous Cycle Using Stained Vaginal Smears. *Toxicol Pathol*. **2015**; 43(6):776-93.

69. European Medicines Agency (EMA) Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC): Assessment report on *Glycyrrhiza glabra* L. and/or *Glycyrrhiza inflata* Bat. and/or *Glycyrrhiza uralensis* Fisch, radix, final. Doc. Ref.: EMEA/HMPC/571122/2010 *Corr*.. 12 March **2013**; http://www.ema.europa.eu/ema/ (1995-2017)

70. Sıçanlarda Östrus Döngüsü ile İlişkili Ovaryum ve Uterusların Histolojik Değerlendirmesi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. **2015**; 41 (2) 65-72

71. **Öztürk, M., Altay, V., Hakeem, K. R., & Akçiçek, E**. Liquorice: Frombotany to phytochemistry. Springer, **2018**; 15–120.

72. **Duan L., Harris A J., Su C., Zhang, Z R., Arslan, E., Ertuğrul K., Loc P K., Hayashi H., WennJ., & Chen H F.** Chloroplast Phylogenomics Reveals the Intercontinental Biogeographic History of the Liquorice Genus (Leguminosae: Glycyrrhiza). *Frontiers in Plant Science*, **2020**; *11*, 793. https://doi.org/10.3389/fpls.2020.0079

73. **Montoro P., Maldini M., Russo M., Postorino S., Piacente S., & Pizza C.** Metabolic profiling of roots of liquorice (Glycyrrhiza glabra) from different geographical areas by ESI/MS/MS and determination of major metabolites by LC-ESI/ MS and LC-ESI/ MS/MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2011;** *54*(3), 535–544. https://doi. org/10.1016/j.jpba.2010.10.004

74. **Zhang M., Deng Y., Wang C., Cai H L., Wen J., Fang P F., Zhang B K., Li H D., & Yan M.** An LC–MS/ MS method for determination of bioactive components of liquorice and Semen Strychni in rat plasma: Application to a pharmacokinetics study. *Drug Testing and Analysis*, **2018**; *10*(2), 262–271. https://doi.org/10.1002/dta.2210.

75. **Youseflu S., Sadatmahalleh S J., Mottaghi A., & Kazemnejad A.** Dietary phytoestrogen intake and the Risk of Endometriosis in Iranian Women: A case-control study. *International Journal of Fertility & Sterility*, **2020;** *13*(4), 296

76. **Shimoyama Y., Hirabayashi K., Matsumoto H., Sato T., Shibata S., & Inoue H.** Effects of glycyrrhetinic acid derivatives on hepatic and renal 11β-hydroxysteroid dehydrogenase activities in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **2003;** *55*(6), 811–817. https://doi. org/10.1211/00223 57037 65951429.

77. **Kaur R., Kaur H., & Dhindsa A S.** Glycyrrhiza glabra: A phytopharmacological review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **2013;** *4*(7), 2470.

78. **Shamsi M., Nejati V., Najafi G., & Pour, S K.** Protective effects of licorice extract on ovarian morphology, oocyte maturation, and embryo development in PCOS-induced mice: An experimental study. *International*
Journal of Reproductive BioMedicine, **2020;** *18*(10), 865. https://doi.org/10.18502/ ijrm.v13i10.7771

79. **Somjen D., Katzburg S., Vaya J., Kaye A. M., Hendel D., Posner G. H., & Tamir S.** Estrogenic activity of glabridin and glabrene from licorice roots on human osteoblasts and prepubertal rat skeletal tissues. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **2004;** 91(4–5), 241–246.

80. **Tamir S, Eizenberg M, Somjen D, Stern N, Shelach R, Kaye A, et al**. Estrogenic and antiproliferative properties of glabidrin from licorice in human breast cancer cells. *Cancer Res* **2000**; 60:5704–9.

81. **Mendoza-Rodrıguez C. A, Merchant-Larıos H, Segura-Valdez Md. M. L., Moreno-Mendoza N, Cruz M. E, Arteaga-Lopez P, et al.**. Expression Of p53 In Luminal And Glandular Epithelium During The Growth And Regression Of Rat Uterus During The Estrous Cycle, *Mol. Reprod. Dev*. **2002**; 61: 445-452.

82. **Yang G, Lee HE, Yeon SH, Kang HC, Cho YY, Lee HS, et al**. Licochalcone A attenuates acne symptoms mediated by suppression of NLRP3 inflammasome. *Phytother Res* **2018**; 32:2551–9.

83. **Gifford R M., & Reynolds R M.** Sex differences in early-life programming of the hypothalamic–pituitary– adrenal axis in humans. *Early Human Development*, **2017;** *114*, 7–10. https://doi.org/10.1016/j.earlh umdev.2017.09.011

84. **Xin-Yi Lan, Hui Yu, Qiu-Jing Chen, Shuo Zhai, Chun-Feng Zhang, Fei Li, Chong-Zhi Wang,| ChunSu Yuan**. Effect of liquiritin on neuroendocrine-immune network in menopausal rat model, *Phytotherapy Research*. **2020**; 1–10.

85. **Zhai YJ.** Clinical applications of Shaoyao-Gancao-Tang. *Shizhen Guo Yi Guo Yao* **2003;** 14: 302–303 (in Chinese).

86. **Shibata T, Morimoto T, Suzuki A, Saito H, Yanaihara T.** The effect of Shakuyaku-kanzo-to on prostaglandin production in human uterine myometrium. Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi **1996;** 48: 321–327.

87. **Yulu Shi, Debin Wu, Zhen Sun, Jing Yang, Hongyan Chai, Li Tang and Yue Guo2** Analgesic and Uterine Relaxant Effects of Isoliquiritigenin, a Flavone from Glycyrrhiza glabra, Phytotherapy Research *Phytother. Res*. **2012**; 26: 1410–1417

88. **Katsura T.** The remarkable effect of Kanzo-to and Shakuyakukanzo-to in the treatment of acute abdominal pain. *Jpn J Orient Med*. **1995;** 46:293–9.

89. **Kumada T, Kumada H, Yoshiba M, et al.** Effects of Shakuyakukanzo- to on muscle cramps accompanying cirrhosis in a placebocontrolled double-blind parallel study. *J Clin Ther Med* **1999;** 15:499–523.

90. **Maeda T, Shinozuka K, Baba K, et al.** Effect of shakuyakukanzoh- toh, a prescription composed of shakuyaku (Paeoniae radix) and kanzoh (Glycyrrhizae radix) on guinea pig ileum. *J Pharmacobio-Dyn* **1983;** 6:153–60.

91. **Sato Y, Akao T, He JX, et al.** Glycycoumarin from Glycyrrhizae radix acts as a potent antispasmodic through inhibition of phosphodiesterase 3. *J Ethnopharmacol* **2006;** 105:409–14.

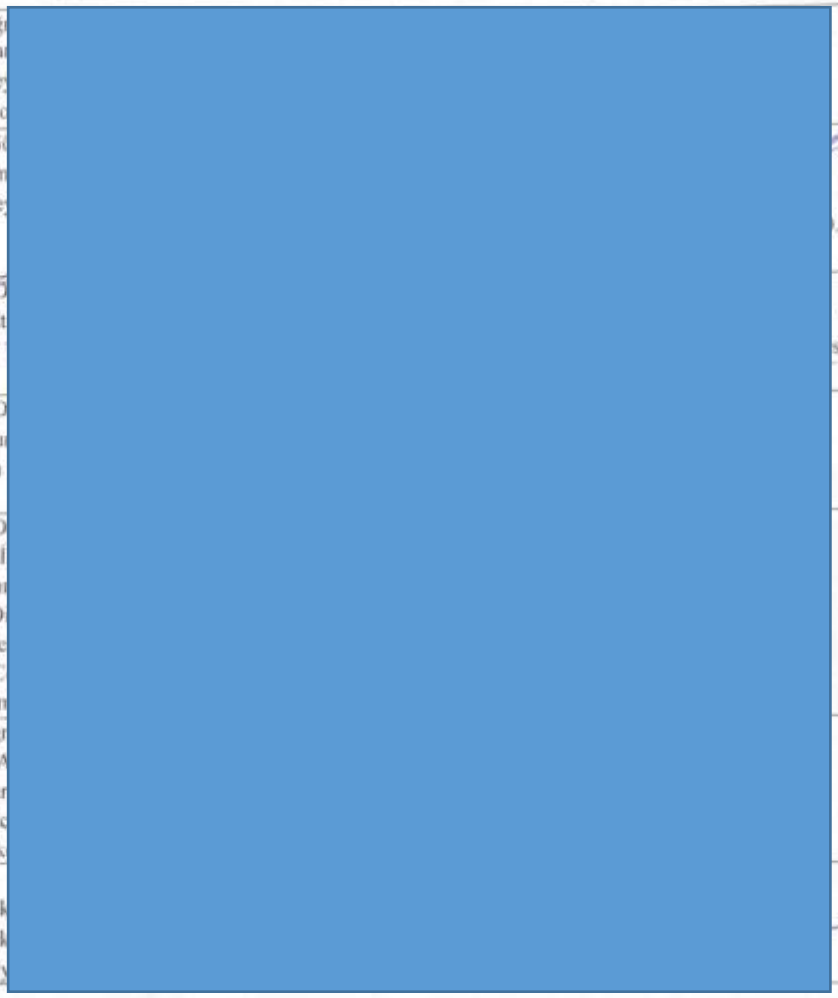
92. **Jianwei Jia, Yuxiang Li, Zhen Lei, Yinju Hao, Yang Wu, Qipeng Zhao, Hao Wang, Lin Ma, Juan Liu,**
Chengjun Zhao, Yuanxu Jiang, Yanrong Wang, Hanran Tan, Xiuying Dai, Wannian Zhang8, Tao Sun, and Jianqiang Yu. Relaxative effect of core licorice aqueous extract on mouse isolated uterine horns, *Pharm Biol*, **2013**; 51(6): 744–748.

EKLER

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Toplantı Tarihi	Toplantı Yeri	Oturum Başkanı
3	04.05.2023	Ç.Ü- SABİDAM	Dr. Öğr. Üyesi Sinan KANDIR

KARAR NO : 8 - Ç.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı'nda görevli Doç. Dr. H. Sinem BÜYÜKNACAR'ın yöneticisi olduğu **"Meyan Kökünün Dişi Sıçan Üreme Fonksiyonu Üzerine Muhtemel Etkileri."** konusu, araştırma etiği yönünden değerlendirildi; toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.



ÖZGEÇMİŞ

Merve KOCAOĞLU. İlk, orta ve lise öğrenimini Mersin'de tamamladı. 2008 yılında Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesine yerleşti. 1 yıl İngilizce hazırlık eğitiminden sonra fakülteye başlayıp 2014 yılında mezun oldu. Bir süre özel hastanede çalıştıktan sonr[redacted]zacısı olarak göreve [redacted]urova Üniversitesi Eczacılık Farmakolojisi Yüksek Lisans eğitimine devam etmektedir.