

Siklofosfamid Kaynaklı İnterstisyel Sistitte Berberin ve Kurkuminin Mesane Üzerine Bazı Oksidatif Stres Parametrelerinin Etkileri

Uğur ÖZDEK¹ 

Sinan MEAN^{1*} 

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Van, Türkiye

Sorumlu Yazar

Sinan MEAN, Email: sinanmean@hotmail.com

Özet: Bu çalışma, siklofosfamid (CYP) kaynaklı mesane hasarında gelişen oksidatif stres yanıtının, güçlü antioksidan özellikleri ile bilinen berberin (BER) ve kurkumin (KUR) ile modüle edilebilirliğini araştırmayı amaçlamaktadır. Çalışmada toplam 36 dişi Wistar-Albino sıçan rastgele altı gruba ayrıldı (n=6): Kontrol, DMSO, CYP (75 mg/kg), CYP+BER (50 mg/kg), CYP+KUR (50 mg/kg) ve CYP+BER+KUR. Oksidatif stres düzeyleri; malondialdehit (MDA) seviyeleri ile katalaz (CAT) ve glutatyon (GSH) aktiviteleri ölçülerek analiz edildi. Siklofosfamid (CYP) uygulaması, mesane dokusunda lipid peroksidasyon belirteci olan MDA düzeylerinde anlamlı bir artış ile sonuçlanmıştır. Siklofosfamid (CYP) uygulaması, mesane dokusunda lipid peroksidasyonun bir göstergesi olan MDA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa yol açarken endojen antioksidanlar olan CAT ve GSH seviyelerinde belirgin bir şekilde baskılanmasına neden olmuştur. BER ve KUR tedavileri, MDA düzeyinde anlamlı bir şekilde baskılamış ve antioksidan enzim aktivitelerinin kontrol seviyelerini normal düzeye getirmiştir. Özellikle kombine (BER+KUR) grubunda gözlenen sinerjistik iyileşme, tekli tedavilere göre daha belirgin bulunmuştur. Sonuç olarak, elde edilen biyokimyasal veriler; berberin (BER) ve kurkumin (KUR) uygulamalarının, siklofosfamid (CYP) kaynaklı mesane hasarında lipid peroksidasyonun belirgin şekilde baskı ettiğini ve endojen antioksidan savunma mekanizmalarını restore ettiğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular, söz konusu fitokimyasalların oksidatif hasarı sınırlayarak mesane dokusunu korumada stratejik bir rol oynayabileceğine ve interstisyel sistit yönetimi için umut verici terapötik ajanlar olarak değerlendirilebileceğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Siklofosfamid, Berberin, Kurkumin, İnterstisyel sistit, Oksidatif stres

Effects of Berberine and Curcumin on Some Oxidative Stress Parameters of the Bladder in Cyclophosphamide-Induced Interstitial Cystitis

* Etik Kurul Onayı / Ethics Committee

Approval: Bu makale yer alan hayvan deneyi için Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 25/12/2025 tarih ve 2025/13-04 sayılı kararı ile Etik Onay alınmıştır.

Abstract: This study demonstrates the modulation of oxidative stress levels in traumatic conditions by cyclophosphamide (CYP) and berberine (BER) and curcumin (KUR), known for their potent antioxidant properties. A total of 36 female Wistar-Albino mice were randomly divided into six groups (n=6): Control, DMSO, CYP (75 mg/kg), CYP+BER (50 mg/kg), CYP+KUR (50 mg/kg), and CYP+BER+KUR. Oxidative stress levels were analyzed by measuring malondialdehyde (MDA) levels and catalase (CAT) and glutathione (GSH) activities. Cyclophosphamide (CYP) administration resulted in a significant increase in MDA levels, a marker of lipid peroxidation, in bladder tissue. BER and KUR treatments significantly suppressed MDA levels, and enzyme activity remained under control for a normal duration. Synergistic improvement, particularly observed in the combined (BER+KUR) groups, was more pronounced compared to single treatments. In conclusion, the biochemical data revealed that berberine (BER) and curcumin (KUR) administration significantly suppressed lipid peroxidation in cyclophosphamide (CYP) structural injury and repaired endogenous antioxidant defense mechanisms. These findings suggest that these phytochemicals may play a role in protecting the body by limiting oxidative infection and could be considered promising therapeutic agents for the management of interstitial cystitis.

Key words: Cyclophosphamide, Berberine, Curcumin, Interstitial cystitis, Oxidative stress

GİRİŞ

İnterstisyel sistit (İS), pelvik ağrı ve irritatif işeme semptomlarıyla karakterize kronik bir inflamatuvar rahatsızlıktır (Ni ve ark., 2021). Kadınlarda daha sık görülmesine karşın, erkeklerde tanılmal zorluklar nedeniyle gözden kaçabilmektedir (Suskind ve ark., 2013). Patogenez tam olarak açıklanamasa da epitel hasarı ve oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir (Wen ve ark., 2022).

Deneyisel İS modellerinde kullanılan siklofosfamid, toksik metaboliti akrolein aracılığıyla mesane dokusunda reaktif oksijen türlerinin artmasına ve doku hasarına neden olur; bu süreçte hücresel düzeyde GSH, MDA ve CAT gibi parametrelerde değişimler gözlenir (Akbaş ve ark., 2022; Gonzalez ve ark., 2015).

Güncel çalışmalarda siklofosfamid kaynaklı mesane hasarında antioksidan savunma sistemindeki azalma ve oksidatif belirteçlerin yükselişi, bu parametrelerin doku hasarının biyokimyasal göstergeleri olarak değerlendirildiğini bildirmiştir (Akbaş ve ark., 2022).

Siklofosfamid, deneyisel interstisyel sistit modellerinde en sık tercih edilen alkileyici ajandır (Sherif, 2018). Siklofosfamidinin toksik metaboliti olan akrolein, mesane dokusunda birikerek epitel bütünlüğünün bozulmasına, inflamatuvar infiltrasyona ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimine yol açar. Bu süreçte gelişen oksidatif stres, doku hasarının patogeneğinde merkezi bir rol oynamaktadır (Akbaş ve ark., 2022).

Oksidatif stres, hücresel ortamda reaktif oksijen türleri ile antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozulması sonucunda ortaya çıkan bir durumdur. Bu dengenin değerlendirilmesinde çeşitli biyokimyasal göstergelerden yararlanılmaktadır. En sık başvurulmal parametreler arasında glutatyon, lipid peroksidasyonun önemli bir son ürünü olan malondialdehit ve antioksidan enzimlerden katalaz yer almaktadır. Bu belirteçler hücredeki oksidatif hasarın düzeyini ve antioksidan kapasitenin etkinliğini ortaya koymada temel ölçütler olarak kabul edilmektedir (Özcan ve ark., 2015).

Glutatyon, mesane epitel bütünlüğünün korunmasında kritik rol oynayan bir antioksidandır. Glutatyon düzeylerindeki azalma, oksidatif hasarın erken biyokimyasal göstergelerinden biri olarak değerlendirilmektedir (Presnell ve ark., 2013).

MDA, hücre zarında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller aracılığıyla oksidatif olarak parçalanması sonucunda oluşan lipid peroksidasyonun başlıca son ürünlerinden biridir (Gavel ve ark., 2004; Akman ve Kömüroğlu, 2026).

Katalaz, hücrelerde oluşan hidrojen peroksidi su ve oksijene parçalayarak reaktif oksijen türlerinin birikimini engelleyen önemli bir antioksidan enzimdir (Nandi ve ark., 2019; Wang ve ark., 2024). Deneyisel çalışmalarda siklofosfamid uygulamasının mesane dokusunda oksidatif stres oluşturduğu, lipid peroksidasyonu artırdığı ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitesini baskıladığı gösterilmiştir (İnce ve ark., 2014).

Doğal ürünlerin farklı deneyisel modellerde oksidatif stresi azalttığı, proinflamatuvar sitokin düzeylerini baskıladığı ve doku hasarını hafiflettiği bildirilmiştir (Akman ve ark., 2026). Bu doğal ürünlerde yer alan biyoaktif bileşiklerden biri olan kurkumin, güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri sayesinde birçok deneyisel modelde koruyucu etki göstermektedir (Patel ve ark., 2019). Kurkumin, serbest radikalleri temizleyebilmekte ve antioksidan enzim aktivitelerini artırarak lipid peroksidasyonun azalmasına katkı sağlayabilmektedir (Alagawany ve ark., 2021). Berberin ise bitkisel

kökenli bir alkaloit olup antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir(Mombeini ve ark., 2022). Berberin, inflamatuvar sitokin üretimini baskılayarak ve antioksidan savunma sistemini destekleyerek dokularda oluşan hasarı azaltabilmektedir (Hasanein ve ark., 2016).

Bu doğrultuda, berberin ve kurkumin gibi doğal antioksidan bileşiklerin mesane dokusundaki oksidatif hasarı azaltarak interstisyel sistit tedavisinde destekleyici bir yaklaşım sunabileceği düşünülmektedir (Xu ve ark., 2025; Çakına ve ark.,2024).

MATERYAL VE METOT

Hayvanlar ve tedaviler

Çalışmada kullanılan hayvan materyali, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen toplam 36 adet Wistar-Albino sıçandan oluşmuştur. Hayvanlar rastgele yöntemle her biri altı (n = 6) sıçandan oluşan altı deney grubuna ayrılmıştır.

Deney süresince tüm sıçanlar 12 saat aydınlık/12 saat karanlık foto periyodunda, 21 ± 2 °C ortam sıcaklığında standart kafeslerde barındırılmış ve standart pelet yem ile suya ad libitum erişimleri sağlanmıştır. Çalışma protokolü, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Onay No: 2021/06-21).

1. K (Kontrol) Grubu: Çalışmanın ilk gününde bu gruptaki hayvanlara intraperitoneal (IP) yolla tek doz 0,5 mL %0,9 NaCl (salin, SF) uygulanmıştır.

2. DMSO (DimetilSülfoksit) Grubu: Bu gruptaki hayvanlara IP yolla %0,3 DMSO uygulanmıştır.

3. CYP (Siklofosfamid) Grubu:İnterstisyel sistit (IC) modeli oluşturmak amacıyla hayvanlara her 3 günde bir olmak üzere toplam dört doz 75 mg/kg CYP IP yolla uygulanmıştır.

4. CYP + BER (Siklofosfamid + Berberin) Grubu: Bu gruptaki hayvanlara IC indüksiyonu amacıyla her 3 günde bir toplam dört doz 75 mg/kg CYP IP uygulanmıştır. Ek olarak, 10 gün boyunca günde 50 mg/kg dozunda berberin (BER) oral yolla verilmiştir.

5. CYP + KUR (Siklofosfamid + Kurkumin) Grubu: Hayvanlara her 3 günde bir toplam dört doz 75 mg/kg CYP IP uygulanmıştır. Ayrıca 10 gün süreyle günde 50 mg/kg dozunda kurkumin (KUR) oral olarak verilmiştir.

6. CYP + BER + KUR (Berberin + Kurkumin) Grubu: Bu gruptaki hayvanlara her 3 günde bir toplam dört doz 75 mg/kg CYP IP uygulanmıştır. Buna ek olarak, 10 gün boyunca günde 50 mg/kg berberin (BER) ve 10 gün boyunca günde 50 mg/kg kurkumin (KUR) oral yolla uygulanmıştır.

Anestezi Prosedürü

Deneysel çalışmanın sonunda tüm sıçanlar, IP yolla 50 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg ksilazin uygulanarak anestezi altına alınmıştır.

Mesane dokusunda yapılan analizler

Glutatyon (GSH) tayini

DTNB ile GSH tahlili, standart bir Ellman yöntemi izlenerek yapıldı. 2.3 ml potasyum fosfat (0.2 M, pH 7.6) tamponu deney tüpüne alındı, ardından 0.2 ml doku homojenizatu eklendi. Buna tampon içinde hazırlanmış DTNB (0,001 M) solüsyonundan 0,5 ml ilave edildi. 5 dakika sonra küvette reaksiyon ürününün absorbansıPG Instruments Limited T80+ UV spektrofotometresi kullanılarak 412

nm'de okundu ve 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 ve 1 mM GSH konsantrasyonu ile elde edilen standart indirgenmiş GSH eğrisinden GSH seviyesi belirlendi (Khan ve ark., 2011).

Katalaz (CAT) aktivite tayini

Fosfat tamponu (pH 6,8,) içerisinde hazırlanan 50mmol/l hidrojen peroksit solüsyonu üzerine, doku homojenizatından 20 µl eklenir. Karışım 2 dakika 37 °C de inkübe edildikten sonra 1 N hidroklorik asit çözeltisi eklenerek enzimatik reaksiyon durdurulur. Spektrofotometrede 240 nm de okuma yapılır (Lartillot ve ark., 1988).

Malondialdehit (MDA) tayini

Doku homojenizatından alınan 250 µl örnek üzerine 125 µl %25 liktriklorasetikasit (TCA) eklenir. Karışım 15000 g de 10 dakika süreyle 4°C de santrifüj edilir. Tüplerdeki süpernatantlardan 300 µl alınarak 200 µltiyobarbutirik asit (TBA) eklenir. Karışım 60 dakika su banyosunda kaynamaya alınır.

İstatistik Analiz

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak ifade edilmiştir. Gruplar arası farklılıklar ANOVA ve Tukey testi ile değerlendirilmiş, $P \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR ve TARTIŞMA

Lipid peroksidasyonu belirteci MDA, CYP grubunda en yüksek (58.90 ± 2.20 µmol/g protein), CYP+CUR (30.94 ± 1.77) ve CYP+KUR+BER (31.05 ± 1.33) gruplarında en düşük seviyede idi. GSH düzeyleri en yüksek CYP grubunda (692.38 ± 14.37 µmol/mg protein), kombinasyon tedavisi uygulanan CYP+KUR+BER grubunda belirgin olarak azalmıştır (225.45 ± 45.32). CAT aktivitesi CYP+KUR+BER grubunda en yüksek düzeyde (16.88 ± 0.37 U/mg protein) bulunurken, kontrol (12.87 ± 0.88) ve CYP+KUR (12.83 ± 0.13) gruplarında daha düşük düzeylerde belirlenmiştir. Bu bulgular, kombinasyon tedavilerin oksidatif stres ve antioksidan yanıt üzerinde belirgin modülasyon sağladığını göstermektedir.

Tablo 1. Ratların mesane dokusu MDA ve GSH seviyeleri ile CAT aktiviteleri

Table 1. MDA and GSH levels and CAT activity in rat bladder tissue

Gruplar	MDA (µmol/g prt) X $\pm$ SD	GSH (µmol/mg prt) X $\pm$ SD	CAT (U/mg prt) X $\pm$ SD
K	41.44 $\pm$ 0.38 ^c	619.78 $\pm$ 6.99 ^b	12.87 $\pm$ 0.88 ^d
DMSO	41.12 $\pm$ 0.66 ^c	618.21 $\pm$ 9.53 ^b	13.12 $\pm$ 0.48 ^{bc}
CYP	58.90 $\pm$ 2.20 ^a	692.38 $\pm$ 14.37 ^a	14.29 $\pm$ 0.83 ^b
CYP+BER	47.97 $\pm$ 2.51 ^b	549.16 $\pm$ 20.91 ^c	13.61 $\pm$ 0.27 ^c
CYP+KUR	30.94 $\pm$ 1.77 ^d	480.54 $\pm$ 25.45 ^d	12.83 $\pm$ 0.13 ^d
CYP+KUR+BER	31.05 $\pm$ 1.33 ^d	225.45 $\pm$ 45.32 ^c	16.88 $\pm$ 0.37 ^a

a,b,c,d,e: Aynı sütunda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki istatistiksel farklılık önemlidir ($P < 0.05$). K; Kontrol grubu, DMSO; Dimetil Sülfoksit grubu, CYP; Siklofosfamid grubu, CYP + BER; Siklofosfamid + Berberin grubu, CYP + KUR; Siklofosfamid + Kurkumin grubu, CYP + BER + KUR; Berberin + Kurkumin grubu

İnterstisyel sistit/mesane ağrı sendromu (İS/MAS), kronik pelvik ağrı, sık idrara çıkma ve ani işeme isteği ile karakterize kronik inflamatuvar bir mesane hastalığıdır (Luo ve arkl., 2020). Hastalığın etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, oksidatif stres ve inflamatuvar süreçlerin patofizyolojide önemli rol oynadığı bildirilmektedir (Wen ve ark.,2022).

Bu çalışmada siklofosfamid uygulanan grupta kontrol grubuna kıyasla MDA düzeylerinde artış gözlenmiştir. (Sherif , 2018). MDA, lipid peroksidasyonun önemli bir son ürünü olup hücre zarındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller tarafından oksidatif yıkımı sonucunda oluşmaktadır (Gavel ve ark., 2004). Siklofosfamid ile oluşturulan sistit modellerinde MDA seviyelerinde artış meydana geldiği ve bunun mesane dokusunda artan oksidatif stres ile ilişkili olduğu literatürde bildirilmiştir (Ni ve ark., 2021).

Siklofosfamid grubunda GSH düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek bulunması, mesane dokusunun artan oksidatif strese karşı geliştirdiği adaptif antioksidan yanıt olarak değerlendirilebilir Benzer şekilde, katalaz aktivitesinin de CYP grubunda artmış olması, hücrenin hidrojen peroksit birikimine karşı savunma mekanizmalarını aktive ettiğini göstermektedir (Aslankoç ve ark., 2019).

Berberin uygulanan CYP+BER grubunda MDA düzeylerinin en yüksek seviyede bulunması, berberinin tek başına lipid peroksidasyonu baskılamada yeterli koruyucu etki göstermemiş olabileceğini düşündürmektedir (Germoush ve Mahmoud, 2014). Kurkumin uygulanan CYP+KUR grubunda ise MDA düzeylerinde belirgin azalma gözlenmiş, bu durum kurkuminin güçlü antioksidan ve lipid peroksidasyonu azaltıcı etkisi ile uyumludur (Alizadeh ve Kheirouri, 2019).

Kombinasyon tedavisi uygulanan CYP+KUR+BER grubunda katalaz aktivitesi en yüksek seviyeye ulaşmış, bu durum kurkuminin antioksidan savunma sistemi üzerinde güçlü etkisini ve kurkumin + diğer bileşiklerin birlikte antioksidan enzimleri artırıcı potansiyelini düşündürmektedir (Lin ve ark., 2019). Bununla birlikte, kombinasyon grubunda GSH düzeylerinin düşük bulunması, artan antioksidan enzim aktivitesi sırasında GSH'nın daha fazla tüketilmesi ile ilişkili olabilir.

SONUÇ

Bu çalışmada elde edilen bulgular, berberin ve kurkumin uygulamalarının siklofosfamid ile indüklenen deneysel interstisyel sistit modelinde oksidatif stres biyobelirteçleri üzerinde iyileştirici etkiler oluşturduğunu göstermektedir. Özellikle oksidatif hasarın göstergesi olan parametrelerde gözlenen düzeltilmeler ve antioksidan savunma sistemine ait belirteçlerdeki iyileşmeler, bu bileşiklerin mesane dokusunda oluşan oksidatif hasarı azaltma potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu sonuçlar, berberin ve kurkuminin antioksidan savunma mekanizmalarını destekleyerek siklofosfamid kaynaklı mesane hasarına karşı koruyucu etkiler gösterebileceğini ve interstisyel sistitin tedavisinde potansiyel terapötik ajanlar olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda, bu koruyucu etkilerin altında yatan moleküler mekanizmaların daha ayrıntılı olarak ortaya konulabilmesi için ileri deneysel ve moleküler çalışmaların yapılması gerekmektedir.

TEŞEKKÜR

Makalede yer alan verilerin araştırılması ve hazırlanması aşamalarında finansal destek sağlayan YİP0723İ08 projesine teşekkürlerimi sunarım.

YAZAR KATKILARI

Yazarlar bu çalışmaya eşit oranda katkıda bulunmuştur.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- Akbaş, N., Suleyman, B., Mammadov, R., Yazıcı, G.N., Bulut, S., Süleyman, H., 2022. Effect of taxifolin on cyclophosphamide-induced oxidative and inflammatory bladder injury in rats. *Experimental Animals*, 71(4), 460–467.
- Akman, N., Kömüroğlu, A., 2026. Effect of Ciprofloxacin on Some Oxidative Stress Parameters and TNF- α , IL-6 and BDNF in Diabetic Rats with Urinary Tract Infection Induced by *Escherichia coli*. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 60(2).
- Akman, N., Yaman, T., Kömüroğlu, A.U., Çalışır, M., 2026. Effects of Bee Bread (Perga) on Pro-Inflammatory Cytokine Levels and Histopathological Alterations in the Liver and Kidneys of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Biology*, 15(5), 380.
- Alagawany, M., Farag, M.R., Abdelnour, S.A., Dawood, M.A.O., Elnesr, S.S., Dhama, K., 2021. Curcumin and its different forms: a review on fish nutrition. *Aquaculture*, 532, 736030.
- Alizadeh, M., Kheirouri, S., 2019. Curcumin reduces malondialdehyde and improves antioxidants in humans with diseased conditions: A comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomedicine (Taipei)*, 9(4), 23.
- Aslankoç, R., Demirci, D., İnan, Ü., Yıldız, M., Öztürk, A., Çetin, M., Savran, E.Ş., Yılmaz, B., 2019. The role of antioxidant enzymes in oxidative stress: Superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPx). *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 26(3), 362–369.
- Çakına, S., İrkin, L.C., Öztürk, Ş., 2024. Protective effects of curcumin and resveratrol on kidney tissue on cadmium-induced oxidative stress in rats. *Gazi Medical Journal*, 35(2), 145–148.
- Gawel, S., Wardas, M., Niedworok, E., Wardas, P., 2004. Malondialdehyde (MDA) as a lipid peroxidation marker. *Wiadomosci Lekarskie*, 57(9-10), 453–455.
- Germoush, M.O., Mahmoud, A.M., 2014. Berberine mitigates cyclophosphamide-induced hepatotoxicity by modulating antioxidant status and inflammatory cytokines. *Cancer Research and Clinical Oncology*, 140(7), 1103–1109.
- Gonzalez, E.J., Peterson, A., Malley, S., Daniel, M., Lambert, D., Kosofsky, M., Vizzard, M.A., 2015. The effects of tempol on cyclophosphamide-induced oxidative stress in rat micturition reflexes. *Scientific World Journal*, 2015, 545048.
- Hasanein, P., Ghafari-Vahed, M., Khodadadi, I., 2016. Effects of isoquinoline alkaloid berberine on lipid peroxidation, antioxidant defense system, and liver damage induced by lead acetate in rats. *Redox Report*, 22, 42–50.
- İnce, S., Küçükkurt, İ., Demirel, H.H., Acaroz, D.A., Akbel, E., Cigerci, İ.H., 2014. Protective effects of boron on cyclophosphamide-induced lipid peroxidation and genotoxicity in rats. *Chemosphere*, 108, 197–204.
- Khan, H., Khan, M.F., Jan, S.U., Khan, K.A., Shah, K.U., Badshah, A., 2011. Concentration and time dependent effect of aluminium metal on glutathione level in plasma of human blood. *Journal of Applied Pharmacy*, 3(3), 279–288.
- Lartillot, S., Kedziora, P., Athias, A., 1988. Purification and characterization of a new fungal catalase. *Preparative Biochemistry*, 18(3), 241–246.
- Lin, X., Bai, D., Wei, Z., Zhang, Y., Huang, Y., Deng, H., Huang, X., 2019. Curcumin attenuates oxidative stress in RAW264.7 cells by increasing the activity of antioxidant enzymes and activating the Nrf2-Keap1 pathway. *PLoS ONE*, 14(5), e0216711.
- Luo, J., Yang, C., Luo, X., et al., 2020. Chlorogenic acid attenuates cyclophosphamide-induced rat interstitial cystitis. *Life Sciences*, 254, 117590.
- Mombeini, M.A., Kalantar, H., Sadeghi, E., Goudarzi, M., Khalili, H., Kalantar, M., 2022. Protective effects of berberine as a natural antioxidant and anti-inflammatory agent against nephrotoxicity induced by cyclophosphamide in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 395(2), 187–194.
- Nandi, A., Yan, L.J., Jana, C.K., Das, N., 2019. Oksidatif stres ve yaşla ilişkili dejeneratif hastalıklarda katalazın rolü. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 9613090.

- Ni, B., Chen, Z., Shu, L., Shao, Y., Huang, Y., Elias Tamrat, N., Wei, Z., Shen, B., 2021. Nrf2 pathway ameliorates bladder dysfunction in cyclophosphamide-induced cystitis via suppression of oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 4009308.
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., Yönden, Z., 2015. Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri / Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3), 331–336.
- Patel, S.S., Acharya, A., Ray, R.S., Agrawal, R., Raghuwanshi, R., Jain, P., 2019. Cellular and molecular mechanisms of curcumin in prevention and treatment of disease. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60, 887–939.
- Presnell, C.E., Bhatti, G., Numan, L.S., Lerche, M., Alkhateeb, S.K., Ghalib, M., Shammaa, M., Kavdia, M., 2013. Computational insights into the role of glutathione in oxidative stress. *Current Neurovascular Research*, 10(2), 185–194.
- Sherif, I.O., 2018. The effect of natural antioxidants in cyclophosphamide-induced hepatotoxicity: Role of Nrf2/HO-1 pathway. *International Immunopharmacology*, 61, 29–36.
- Sherif, I.O., 2018. Uroprotective mechanism of quercetin against cyclophosphamide-induced urotoxicity: effect on oxidative stress and inflammatory markers. *Journal of Cellular Biochemistry*, 119, 7441–7448.
- Suskind, A.M., Berry, S.H., Ewing, B.A., Elliott, M.N., Suttrop, M.J., Clemens, J.Q., 2013. The prevalence and overlap of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: Results of the RAND interstitial cystitis epidemiology male study. *Journal of Urology*, 189, 141–145.
- Wang, H., Wu, P., Li, F., Shin, J., Ki, J.S., 2024. Molecular characterization of a catalase gene in the freshwater green alga *Closterium ehrenbergii* and its putative function against abiotic stresses. *European Journal of Protistology*, 95, 126111.
- Wen, C., Xie, L., Hu, C., 2022. Roles of mesenchymal stem cells and exosomes in interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 26(3), 624–635.
- Xu, W., Fang, C., Jiang, M.J., 2025. The therapeutic effect of berberine on rodent models of kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology*, 26, 315.