

Araştırma Makalesi

Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2020;13(1):132-139

doi: 10.26559/mersinsbd.680585

Paklitaksel kaynaklı sinir hasarında epigallokateşin gallatın potansiyel koruyucu etkisinin incelenmesi

Metin Yıldırım¹, Ulaş Değirmenci¹, Merih Akkapulu¹, Süleyman Aytaç Gümüşçü¹,

Serap Yalın¹, Ali Erdiñç Yalın¹

¹Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya AD, Mersin

Öz

Amaç: Hedeflenmemiş antikanser ilaçlardan kaynaklı oksidatif stres çeşitli dokularda kardiyotoksisite, nörotoksisite ve hepatotoksisite gibi önemli yan etkilere neden olmaktadır. Paklitaksel, solid tümörlerin tedavisinde kullanılan taksan türevi kemoterapötik ilaçlardan biridir. Bu tür kemoterapötiklerin sinir hasarı oluşturduğu bilinmektedir. Çaydabulunan kateşinlerin en aktif bileşeni olan epigallokateşin gallat (EGCG) önemli bir antioksidan olup, DNA stabilitesinin sağlanması ve sağlıklı yaşamda önemli bir role sahiptir. Çalışmamızda, paklitaksel ile oluşturulmuş oksidatif strese karşı epigallokateşin gallatın olası koruyucu etkileri incelenmiştir. **Yöntem:** Çalışma gruplarımızı oluşturan 32 sıçan; her grupta 8 sıçan olacak şekilde 4 gruba ayrılmıştır. Deney protokolünün sonunda sıçanlar sakrifiye edilerek siyatik sinir dokusu izole edilmiştir. Sinir dokusu homojenize edildikten sonra süperoksitdismutaz (SOD), katalaz (KAT) enzim aktiviteleri ile glutatyon (GSH), malondialdehid (MDA) ve nitrik oksit (NO) seviyeleri incelenmiştir. **Bulgular:** Elde edilen verilere göre paklitaksel uygulamasının SOD, KAT aktivitesi ve GSH düzeylerini azalttığı MDA seviyesini artırdığı, bununla birlikte EGCG tedavisinin SOD, KAT aktivitesi ve GSH düzeylerini artırdığı ve MDA seviyesini azalttığı bulunmuştur. **Sonuç:** Çalışmamızın sonucunda EGCG'in paklitakselin siyatik sinir dokusunda neden olduğu oksidatif stresi engelleyebileceği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Sinir hasarı, oksidatif stres, antioksidan, epigallokateşin gallat

Investigation of the potential protective effect of epigallocatechin gallate on paclitaxel-induced nerve injury

Abstract

Aim: Oxidative stress caused by untargeted anticancer drugs in tissues causes serious side effects such as cardiotoxicity, neurotoxicity, and hepatotoxicity. Paclitaxel is one of the taxane-derived chemotherapeutic drugs used in the treatment of solid tumors. Such chemotherapeutics are known to cause nerve damage.

Yazının geliş tarihi:27.01.2020

Yazının kabul tarihi:13.03.2020

Sorumlu Yazar: Metin Yıldırım, Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yenişehir Kampüsü 33160 Yenişehir/Mersin, Türkiye. Tel: 324-3412815, 537-5274443, E-posta: metinyildirim4@gmailom

Epigallocatechin gallate (EGCG), which is the most active component of catechins in tea, is an important antioxidant and has an important role in ensuring DNA stability and healthy life. In this study, possible protective effects of epigallocatechin gallate against paclitaxel-induced oxidative stress were investigated. **Method:** 32 rats forming our study groups; divided into 4 groups with 8 rats in each group. As a result of the experimental protocol, the animals were sacrificed and sciatic nerve tissue was isolated. After nervous tissue homogenization, superoxide dismutase (SOD), catalase (KAT) enzyme activities and glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) levels were examined. **Results:** According to the data obtained, paclitaxel administration decreased SOD, CAT activity and GSH levels and increased MDA levels, however, EGCG treatment increased SOD, CAT activity and GSH levels and decreased MDA levels. **Conclusion:** As a result of our study, it was shown that EGCG can prevent the oxidative stress caused by paclitaxel in sciatic nerve tissue.

Keywords: Nerve damage, oxidative stress, antioxidant, epigallocatechin gallate

Giriş

Kanser, vücudumuzun birçok organında hücrelerin kontrolsüz çoğalması ve yayılmasıyla karakterize bir hastalıktır. Kanser gelişiminde kalıtsal ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Kalıtsal faktörler, ebeveynlerden aktarılan genetik mirastır. Çevresel faktörler ise, tükettiğimiz yiyecekler, içtiğimiz su, soluduğumuz hava, kısaca yaşam tarzımız, çevremizle olan temasımızdır.¹ Günümüzde kanser tedavisinde yeni metodolojiler geliştirilmeye çalışılsa da kemoterapi ve radyoterapi en yaygın kullanılan tedavi yöntemleridir. Taksol, kemoterapide kullanılan ilaçlardan bir tanesidir. Taksol, ABD’de yetişen *Taxus brevifolia*’nın kabuğundan izole edilmektedir.² Taksol, FDA tarafından ovaryum ve meme kanserli hastalarda kullanılmak üzere ruhsatlandırılmıştır. Taksol etkin maddesi paklitakseldir.^{3,4} Paklitaksel antikanser etkisini, kontrolsüz çoğalan ve yayılan anormal hücrede mikrotübüllerin toplanmasını arttırarak, depolarizasyonunu önleyerek sabit mikrotübül topluluklarını oluşturarak göstermektedir.^{5,6} Taksol ve benzeri antikanser ajanlar, serbest radikaller oluşturarak kanserli hücreleri öldürürler. Diğer bir taraftan da kanser özelliğinde olmayan hücrelerde de sekonder tümörlerin meydana gelmesine neden olmaktadır. Reaktif oksijen türleri, hücrelerde protein, karbonhidrat, lipid ve DNA gibi moleküllerde önemli hasarlara sebep olurlar. Oluşan bu hasarlar giderilmezse, kanserin tetikleyicisi

olabilirler. İnsanların kansere yakalanma riskinin azaltılması, kansere yakalanan bireylerin tedavi sırasında oluşan sekonder tümörlerin engellenmesi veya azaltılması insan sağlığı açısından önemli bir yere sahiptir.¹

Antioksidanlar, serbest radikallerle reaksiyona girerek hücrelere zarar vermelerini önleyen bileşiklerdir. Yapılan çalışmalarda, antioksidan bileşiklerce zengin bitkilerin kansere yakalanma riskini azalttığı gösterilmiştir.⁷ Flavanoller, flavonoidlerin en yaygın olanıdır. Flavanol yapısındaki C halkasında yer alan çift bağlı oksijen atomunun yerine -CH₂ grubunun gelmesiyle oluşmaktadır. Flavanoller büyük ölçüde kateşin, epikateşin ve epigallokateşin alt gruplarını oluşturmaktadır. Kateşinler, polifenoller grubundan şarap, çay gibi içeceklerde, meyvede ve çikolatada bulunan flavanollerdir. Kateşinlerin kimyasal sınıflandırılması sırasıyla Kateşin (C), Epikateşin (EC), Gallokateşin (GC), Epigallokateşin (EGC), Kateşin Gallat (CG), Epikateşin Gallat (ECG) Gallokateşin Galat (GCG), Epigallokateşin Gallat (EGCG) dir. Kateşinler arasında en aktif bileşen olan epigallokateşin gallat (EGCG), anti-inflamatuvar, antioksidan, anti-kanser gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir.⁸ Bu çalışmada sinir dokusunda paklitaksel ile oluşturulmuş oksidatif strese karşı epigallokateşin gallatın etkileri incelenmiştir.

Yöntem

Çalışmamızda Mersin Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilen az 8 haftalık Wistar Albino cinsi, 32 adet dişi (250- 350g) sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar rastgele seçilerek 4 gruba ayrılmıştır. Grupların kendi içinde homojen olmasına ve gruplardaki sıçan ağırlık toplamalarının yaklaşık aynı değerde olmasına dikkat edilerek gruplar oluşturulmuştur. Sıçanlar, her grup ayrı kafeslerde yer alacak şekilde, özel kafesler içinde bakılmıştır ve standart sıçan yemi ile beslenmişlerdir. Sıçanlar 12 saat aydınlık/karanlık periyodunda ve 18-22°C ortam sıcaklığında bakılmışlardır. Deney süresince gün aşırı içme suları değiştirilmiş ve kafes temizliği yapılmıştır. Deneyde kullanılan epigallokateşin gallat Sigma firmasından ticari olarak satın alınmıştır.

Bu çalışmada yapılan tüm deneysel işlemler için Mersin Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (2017/HADYEK/24).

Kontrol grubu (Grup 1) (n=8): Herhangi bir ilaç uygulanmadan sadece %0,9 sodyum klorür 0,5 ml intraperitoneal (i.p.) ve 1 ml %0,9 sodyum klorür oral olarak uygulanmıştır.

Paklitaksel grubu (Grup 2) (n=8): Bu gruptaki sıçanlara %0,9 sodyum klorür 0,5 ml i.p. ve 1 ml oral olarak uygulanmıştır. Deneyin 4. günü paklitaksel serum fizyolojikte çözülerek 10 mg/kg/i.p. tek doz uygulanmış ve aynı zamanda 1 ml %0,9 NaCl oral uygulanmıştır. Daha sonra 10 gün %0,9 NaCl i.p ve 1 ml oral olarak uygulanmaya devam edilmiştir.

Epigallokateşin gallat grubu (Grup 3) (n=8): Deney süresince sıçanlara 100 mg/kg epigallokateşin gallat oral olarak ve 0,5 ml %0,9'luk NaCl i.p olarak uygulanmıştır.

Paklitaksel+Epigallokateşin gallat grubu (Grup 4) (n=8): Bu gruptaki sıçanlara ilk üç gün 0,5 ml %0,9'luk sodyum klorür i.p. olarak, 1 ml 100 mg/kg epigallokateşin gallat oral olarak uygulanmıştır. Deneyin 4. günü 10 mg/kg/i.p. tek doz paklitaksel uygulanmış ve aynı zamanda 1 ml 100 mg/kg epigallokateşin gallat oral yolla uygulanmıştır. Daha sonra on gün boyunca

her gün %0,9 NaCl i.p ve 100 mg/kg epigallokateşin gallat oral olarak uygulanmaya devam edilmiştir.

Homojenizasyon

Çalışma gününe kadar -20 °C ortam sıcaklığında saklanan sinir dokuları, üzerine 1/10 (w/v) olacak şekilde serum fizyolojik çözeltisi eklenerek homojenize edilmiştir. Ependorf tüplere aktarılan doku homojenatları numaralandırılarak 13.000 rpm'de 10 dakika +4°C'de santrifüj edilmiştir. Homojenatlarda lipid peroksidasyon belirteci olarak MDA düzeyi, antioksidan olarak SOD, KAT enzim aktiviteleri ve NO ve GSH düzeyleri ölçülmüştür.

Yagi metodu, lipit peroksidasyon ürünlerinden MDA'nın tiobarbitirik asit ile reaksiyonu sonucu oluşan pembe-kırmızı rengin 532 nm'de spektrofotometrik olarak değerlendirilmesi esasına dayanmaktadır.⁹

SOD enzim aktivitesinin ölçüm prensibi, ksantin varlığında ksantin oksidazın açığa çıkardığı süperoksit radikallerinin nitroblue tetrazolium (NBT) ile 560 nm'de absorblanan rengin ölçülmesine dayanmaktadır.¹⁰ Katalaz aktivitesi tayini Aebi tarafından belirlenen tayin yöntemine göre yapılmıştır.¹¹

Alkali çözeltide bakır-protein kompleksi fosfomolibdat fosfotungstat reaktifini (Folin-Ciocalteus-Phenol Reaktifi) redüklemekte ve koyu mavi bir renk oluşmaktadır. Rengin koyuluğu ortamdaki protein konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak da değişmektedir.¹²

NO düzeyi Griess ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş yöntemine göre yapıldı. Ölçüm, Vanadyum klorür'ün, 37°C'lik ortamda nitrati nitrite dönüştürmesi ve Griess reaksiyonu olarak tanımlanan, nitritin asidik ortamda primer bir aromatik aminolan sülfanilamit ile diazotizasyonu ve N-(1-naftil) etilendiamin (NEDD) ile renkli bir azo türevi oluşturması esasına dayanır.¹³

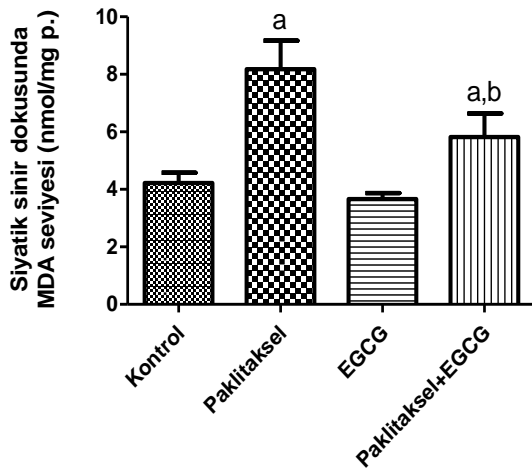
GSH düzeyi Beutler ve arkadaşlarının geliştirmiş olduğu metoda göre yapıldı. Bu metodda sülfidril grupları ile DNTB oluşturduğu sarı kompleks 412 nm dalga boyunda spektrofotometre ile ölçülmüştür.¹⁴

İstatistik

Gruplarda yer alan sonuçların normal dağılıma sahip olup olmadıklarını belirlemek için nonparametrik testlerden one-sample Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Elde edilen veriler ortalama±standart sapma şeklinde ifade edilmiş ve $p<0,05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi kullanılmıştır.

Bulgular

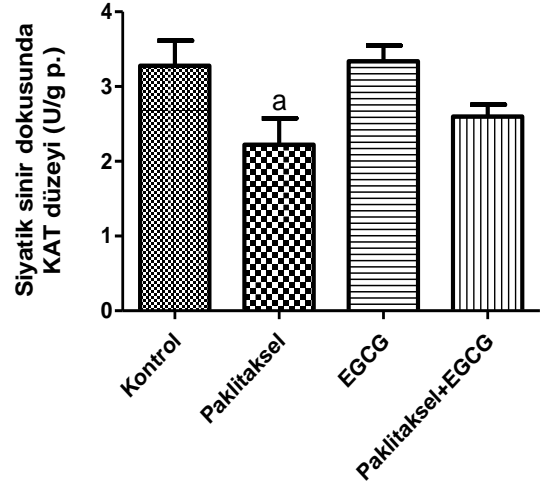
Sinir dokusunda MDA seviyesi paklitaksel grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<0,05$) EGCG uygulamasından sonra bu düzey istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmıştır ($p<0,05$) paklitaksel+EGCG grubu ile kontrol grubu incelendiğinde MDA düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Siyatik sinir dokusunda MDA seviyesi (a Kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark $p<0,05$, b Paklitaksel grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark $p<0,05$)

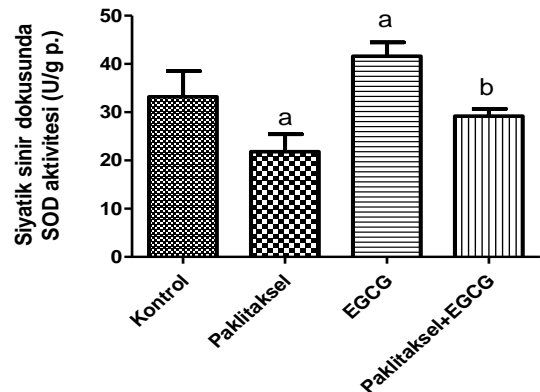
Sinir KAT aktivitesi incelendiğinde paklitaksel grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu, paklitaksel grubu ile paklitaksel+EGCG grubu kıyaslandığında aktivitenin arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir ($p>0,05$), kontrol grubu ile paklitaksel+EGCG grubu karşılaştırıldığında

enzim aktivitesi azalmıştır fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Şekil 2).



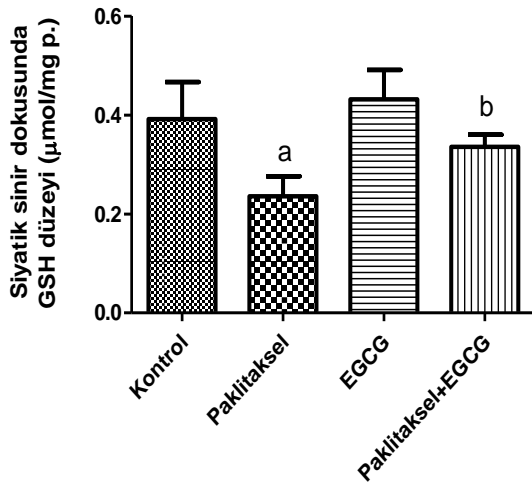
Şekil 2. Siyatik sinir dokusunda KAT aktivitesi (a Kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark $p<0,05$)

SOD aktivitesi incelendiğinde kontrol grubuna kıyasla paklitaksel grubunda enzim aktivitesinin istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı ($p<0,05$) paklitaksel ile paklitaksel +EGCG grubu karşılaştırıldığında enzim aktivitesinin arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) Kontrol grubu ile paklitaksel+EGCG karşılaştırıldığında enzim seviyesinin azaldığı ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$) (Şekil 3).



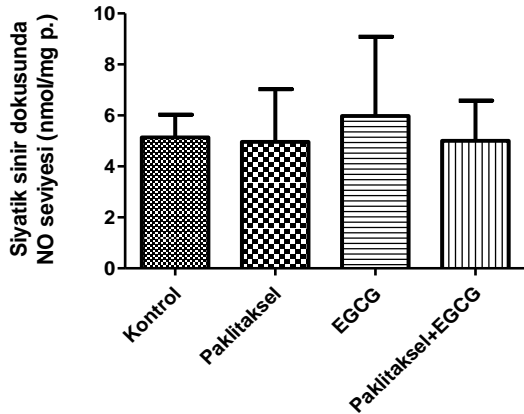
Şekil 3. Siyatik sinir dokusunda SOD aktivitesi (a Kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark $p<0,05$, b Paklitaksel grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark $p<0,05$)

Sinir dokusunda GSH düzeyi paklitaksel grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p<0,05$), EGCG uygulamasından sonra bu düzey istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır ($p<0,05$), kontrol grubu ile paklitaksel+EGCG grubu karşılaştırılmasında GSH düzeyi düşüktür ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Şekil 4).



Şekil 4. Siyatik sinir dokusunda GSH düzeyi (a)Kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark $p<0,05$, b Paklitaksel grubu ile kıyaslandığında anlamlı fark $p<0,05$)

Sinir NO seviyesi incelendiğinde paklitaksel grubunda kontrol grubuna kıyasla düşük olduğu ancak bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$) (Şekil 5).



Şekil 5. Siyatik sinir dokusunda NO seviyesi

Tartışma

Reaktif oksijen türleri, sinyal transdüksiyonu ve fagositlerin bakterisidal aktivitelerini gerçekleştirme yetenekleri gibi birçok hayati süreçteki rolleri nedeniyle yaşam için gereklidir. ROS, hidroksil ve süperoksit radikalleri gibi serbest radikalleri içerir; bunlar, bir veya daha fazla orbital elektron ile eşleştirilmemiş spin halleri olan ve hidrojen peroksit ve singlet oksijen dahil olmak üzere radikal olmayan maddelerdir. Serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu doku hasarının en önemli mekanizması hücre zarlarında bulunan lipidlerin peroksidasyonudur. Sağlıklı dokularda çok düşük düzeylerde olan lipid peroksidasyonunun artışı serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu doku hasarının göstergesi olarak kullanılabilir.¹⁵ Lipid peroksidasyonu yıkım ürünlerinden birisi de malondialdehidir.¹⁶ Antineoplastik ajanların kanser kemoterapisi sırasında bu ilaçları alan hastalarda oksidatif strese neden olduğu gösterilmiştir. Kemoterapide kullanılan ilaçlarla yapılan tedavinin doğrudan toksisite semptomlarına yol açtığını literatürde mevcuttur. Birçok çalışma, doğal diyet antioksidanların kullanımının, kemoterapide kullanılan antikanser ilaçlardan kaynaklanan yan etkilerin gelişimini önleyebileceğini göstermiştir. Paklitaksel mikrotübül aktif ilaçlardan biri olup en güçlü kemoterapötik ilaçlardandır. Bu ilaç, yumurtalık karsinomları, göğüs ve akciğer kanserleri dahil olmak üzere çeşitli insan tümörlerinin tedavisinde kullanılır.¹⁷ Ayrıca, paklitaksel antrasikline dirençli meme kanserinde önemli antitümör aktivitesi sağlar. Taksenler, doksorubisinin aksine, uzun bir süre için, prooksidatif etki gösteren ajanlar olarak düşünülmemiştir, ancak artan sayıda deneysel veri, bu antikanser ilaçlarının, hücrenin içinde önemli ölçüde oksidatif strese neden olabileceğini göstermektedir. Çok sayıda çalışma, in vitro ve in vivo olarak taksen sitotoksitesisi için ROS üretiminin önemini göstermiştir. Paklitaksel sitotoksitesisinde ROS'un rolüne dair kanıtlar sürekli olarak artmaktadır.¹⁸ Paklitakselin antitümör etkisinde oksidatif stresin rol oynadığı öne sürülmüştür.¹⁹ Yüksek total antioksidan kapasitesine sahip

hücre dizilerinin paklitaksel sitotoksitesine daha dirençli olduğu bulunmuştur. Ayrıca tiyoller (N-asetilsistein, NAC), katalaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidanlar paklitakselin sitotoksitesini inhibe etmiştir.²⁰ Bu sonuçlar, kanser hücrelerinde paklitakselin sitotoksik etkisine ROS üretiminin aracılık edilebileceğini göstermektedir. Paklitaksele direncin hücresel total antioksidan kapasite ile orantılı olduğu bulunmuştur. ROS seviyesini azaltan bileşikler paklitaksel sitotoksitesini de baskılayabilir. Taksol NADPH oksidaz aktivasyonuna ve hücre içi ROS üretimine neden olabilir.²¹ Paklitakselin, hidroperoksitlerin üretimini arttırdığı ve insan kanser hücrelerinde oksidatif stres oluşturduğu bulunmuştur. Bu ilaç süperoksit, hidrojen peroksit, nitrik oksit ve oksidatif seviyesini artırır.²² Hadzic ve arkadaşları T47D ve MDA-MB231 insan meme kanseri hücrelerine paklitaksel uygulandığında hidrojen peroksit ve GSSG gibi oksidatif stres parametrelerinde artışa neden olduğunu göstermiştir.²⁰ Taksol, serbest radikal oluşumunu ve mitokondriyal membranı doğrudan etkileyebilir. Paklitaksel tedavisiyle indüklenen oksidatif stres, bu ilacın hedeflenmeyen dokulara karşı toksisitesine neden olabilir. Paklitaksel uygulaması karaciğer, böbrek, sinir, beyin gibi çeşitli organ ve dokularda toksisiteyi tetikler, biyokimyasal belirteçler ve histopatolojik parametrelerdeki değişikliklerle kendini gösterir. Preklinik sonuçlara göre, antioksidan enzimleri kodlayan genlerin paklitaksel nörotoksitesini etkileyebileceğini düşündürmektedir.²³ Sun ve ark. yapmış oldukları çalışmada paklitakselin sıçanların spinal kord ve serumunda SOD aktivitesi ve GSH seviyesini düşürdüğü MDA seviyesini ise arttırdığını bildirmiştir.²⁴ Bu çalışmada, paklitaksel uygulanan sıçanların sinir dokusunda SOD, KAT enzim aktivitesi ve GSH seviyesinde bir azalma bulundu. Paklitaksel uygulamasından sonra sıçanlarda çalışma boyunca ağırlık kaybı, hareketsizlik gözlenmiştir. Sıçanlarda gözlenen bu bulgular literatürle uyumludur.

Epigallokateşin gallatın PC12 hücrelerinde akrilamid ile oluşturulmuş oksidatif stres çalışmasında SOD aktivitesi ve

GSH seviyesini artırırken lipit peroksidasyonunu azalttığı bildirilmiştir.²⁵ Bir başka çalışmada aynı hücre hattında 1-metil-4-fenil piridin ile oluşturulmuş oksidatif strese karşı epigallokateşin gallatın SOD1 ve GPX1 ekspresyonunu arttırdığı bu mekanizma üzerinden oksidatif stresi azaltıcı rolü olduğu belirtilmiştir.²⁶

Paklitaksel uygulanmasından sonra sıçanların sinir dokusunda lipit peroksidasyonu artmıştır ancak epigallokateşin gallatın uygulanması sonucunda MDA seviyesinde düşme gerçekleşmiştir.

SOD enzim aktivitesi paklitaksel uygulamasından EGCG uygulaması bu enzim düzeyinin artışına sebep olmuştur. Diğer parametrelerden farklı olarak kontrol grubuna oranla EGCG grubunda bu enzim düzeyi istatistiksel olarak anlamlı oranda artış göstermiştir.

KAT enzim aktivitesi EGCG uygulaması sonucunda paklitaksel grubuna oranla artış göstermiş ancak bu artış anlamlı düzeyde değildir. Bu veri sonucunda bu doz ve uygulama süresinde EGCG sinir dokusunda KAT enzimi üzerinde yüksek etkiye sahip olmadığı görülmüştür.

NO düzeyleri incelendiğinde ise gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değişim gözlenmemiştir.

Sonuç olarak; mevcut veriler paklitakselin diğer ilaçlar gibi yan etkilere sahip olduğunu ve bu etkilerin bazılarının oksidatif stresi indüklemekteki prooksidatif etkisine bağlı olabileceğini göstermiştir. Diğer taraftan epigallokateşin gallat kuvvetli antioksidan özelliklerinden dolayı paklitakselin neden olduğu oksidatif hasarlara karşı doku ve organların korunmasında yararlı bir antioksidan madde olabileceği ve bu çalışmanın sonucunda paklitakselin yan etkilerinden korumak için alternatif bir tedavi olarak düşünülebilir.

Yazar katkısı: Fikir, Tasarım; Ali Erdinç Yalın, Süleyman Aytaç Gümüşçü. Veri toplama, Analiz, Yorum; Metin Yıldırım, Ulaş Değirmenci, Merih Akkapulu. Yazı yazan ve Eleştirel inceleme; Metin Yıldırım, Serap Yalın.

Çıkar çatışması: Makalenin yazarları arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Mali destek: Bu çalışma herhangi bir kurum ya da kuruluş tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Saraç Ö. (-)-Epigallokateşin Gallat (EGCG) ve Kafeik Asit Fenetil Esterin (CAPE) Genotoksik ve Antigenotoksik Etkileri (Yüksek Lisans Tezi), Fatma Ünal, Yayınlanmamış tezi, Ankara, 2010.
2. Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT. Plant Antitumor Agents. VI. The Isolation and Structure of Taxol, A Novel Antileukemic and Antitumor Agent from *Taxus Brevifolia*. *J. Am. Chem. Soc* 1971; 93(9):2325-2327.
3. Arbusk SG, Blaylock BA. Taxol: Clinical Results and Current Issues in Suffness M (ed.), *Taxol: Science and Applications*, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1995;379-415.
4. USPDI, 19th Ed., Micromedex Inc., Syracuse Way, 1999.
5. Schiff PB, Fant J, Horwitz SB. Promotion of Microtubule Assembly *In Vitro* by Taxol. *Nature* 1979;277:665-667.
6. Ringel I, Horwitz SB. Studies with RP 56976 (Taxotere): A Semisynthetic Analogue of Taxol. *J. Natl. Cancer Inst* 1991;83:288-91.
7. Kooti W, Servatyari K, Behzadifar M, Asadi-Samani M, Sadeghi F, Nouri B, Zare Marzouni H. Effective medicinal plant in cancer treatment, part 2: review study. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine* 2017;22(4):982-995.
8. Yalçın AS, Yılmaz AM, Altundağ EM, Koçtürk S. Kurkumin, Kuersetin ve Çay Kateşinlerinin Anti-Kanser Etkileri. *Marmara Pharmaceutical Journal* 2017;21:19-29.
9. Yagi K. Simple procedure for specific enzyme of lipid hydroperoxides in serum or plasma. *Methods Mol Biol* 1998; 108: 107-110.
10. Sun Y, Oberley LW, Ying L. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988;34:497-500.
11. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984;105:121-126.

12. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1961;193:265-275.
13. Guevara I, Iwanejko J, Dembinska-Kiec A, Pankiewicz J, Wanat A, Anna P, Golabek I, Bartus S, Malczewska-Malec M, Szczudlik A. Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction. *Clin. Chim. Acta* 1998;274:177-188.
14. Beutler E, Duron O, Kelly BM. Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med* 1963;61:882-888.
15. Özenç B. Fumaria officinalis'un antioksidan aktivitesinin belirlenmesi (Yüksek Lisans tezi), Salih Yıldız, Yayınlanmamış tezi, Konya, 2011.
16. Li S, Tan HY, Wang N, Zhang ZJ, Lao L, Wong CW, Feng Y. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 2015;16(11):26087-26124.
17. Chu Q, Vincent M, Logan D, Mackay J A, Evans W K, Lung Cancer Disease Site Group. Taxanes as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *Lung Cancer* 2005; 50(3): 355-374.
18. Pieniżek A, Czepas J, Piasecka-Zelga J, Gwoździński K, Koceva-Chyła A. Oxidative stress induced in rat liver by anticancer drugs doxorubicin, paclitaxel and docetaxel. *Advances in medical sciences* 2013;58(1):104-111.
19. Liebmann J, Cook JA, Fisher J, Teague D, Mitchell JB. In vitro studies of Taxol as a radiation sensitizer in human tumor cells. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 1994;86(6):441-446.
20. Hadzic T, Aykin-Burns N, Zhu Y, Coleman MC, Leick K, Jacobson GM, Spitz DR. Paclitaxel combined with inhibitors of glucose and hydroperoxide metabolism enhances breast cancer cell killing via H2O2-mediated oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine* 2010;48(8):1024-1033.
21. Powis G, Briehl M, Oblong J. Redox signalling and the control of cell growth and death. *Pharmacology & therapeutics* 1995; 68(1):149-173.
22. Alexandre J, Batteux F, Nicco C, Chéreau C, Laurent A, Guillevin L, Goldwasser F. Accumulation of hydrogen peroxide is an

early and crucial step for paclitaxel-induced cancer cell death both in vitro and in vivo. *International journal of cancer* 2006; 119(1): 41-48.

23. Mir O, Alexandre J, Tran A, Durand JP, Pons G, Treluyer JM, Goldwasser F. Relationship between GSTP1 Ile105Val polymorphism and docetaxel-induced peripheral neuropathy: clinical evidence of a role of oxidative stress in taxane toxicity. *Annals of oncology* 2009;20(4):736-740.

24. Sun H, Guo X, Wang Z, Wang P, Zhang Z, Dong J, Cai W. Alphalipoic Acid Prevents Oxidative Stress and Peripheral Neuropathy in Nab-Paclitaxel-Treated Rats through the Nrf2 Signalling Pathway. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019.

25. He Y, Tan D, Mi Y, Bai B, Jiang D, Zhou X, Ji S. Effect of epigallocatechin-3-gallate on acrylamide-induced oxidative stress and apoptosis in PC12 cells. *Human & experimental toxicology* 2017;36(10):1087-1099.

26. Ye Q, Ye L, Xu X. Epigallocatechin-3-gallate suppresses 1-methyl-4-phenylpyridine-induced oxidative stress in PC12 cells via the SIRT1/PGC-1alpha signaling pathway. *BMC* 2012;12:82.