

DeneySEL Karbon Tetraklorür Toksisitesinde *Allium schoenoprasum* L. Etanol Ekstresinin Serum Total Sialik Asit ve Lipid Bağlı Sialik Asit Düzeyleri Üzerinde Koruyucu Etkisi

Protective Effect of *Allium schoenoprasum* L. Ethanol Extract on Serum Total Sialic Acid and Lipid Bound Sialic Acid Levels in Experimental Carbon Tetrachloride Toxicity

Yılmaz KOÇAK¹, Gökhan OTO², Suat EKİN³, Ufuk Mercan YÜCEL⁴, Ahmet BAKIR³

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

² Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Farmakoloji A.D. Van, TÜRKİYE

³ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya Bölümü, Van, TÜRKİYE

⁴ Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji A.D. Van, TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 13.12.2019, Kabul Tarihi: 03.02.2020

Bu makaleye atıf yapmak için: Koçak Y, Oto G, Ekin S, Mercan Yücel U, Bakır A. DeneySEL karbon tetraklorür toksisitesinde *Allium schoenoprasum* L. etanol ekstresinin serum total sialik asit ve lipid bağlı sialik asit düzeyleri üzerinde koruyucu etkisi. Van Sag Bil Derg 2020;13(1):25-31.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, *Allium schoenoprasum* L. (AS) uygulamasının sıçan serumunda total sialik asit (TSA) ve lipid bağlı sialik asit (LSA) üzerindeki etkileri karbon tetraklorür (CCl₄) uygulamasını takiben incelendi.

Materyal-Metot: Çalışmada hayvan materyali olarak Wistar albino ırkı sıçanlar kullanıldı. Her grupta yedi sıçan olacak şekilde 10 gruba ayrıldı. *A. schoenoprasum* L. özü, 9 gün boyunca 100, 200, 400 mg / kg'da oral gavaj yolu ile sıçanlara uygulandı. CCl₄ 1 ml/kg tek doz intraperitoneal (i.p.) yolla toksisite oluşturmak için uygulandı. Çalışmanın sonunda, TSA ve LSA düzeyleri serum örneklerinde spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü.

Bulgular: TSA düzeyi, CCl₄ grubunda en yüksek seviyeye çıkarırken; CCl₄ grubuna göre, kontrol ve farklı dozlarda uygulanan AS ekstre grupları arasında önemli bir fark olduğu belirlendi (p<0.01). Ancak TSA açısından CCl₄+AS ekstresi uygulanan gruplar, CCl₄ grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05). CCl₄ grubundaki serum LSA düzeyleri, kontrol ve sadece AS ekstresi uygulanan gruplara göre yüksekti (p<0.001). CCl₄+AS ekstre grupları serum LSA düzeyini kontrol grubuna yaklaştırırken, CCl₄ ile bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Ayrıca CCl₄+Legalon grubu, kontrol ve CCl₄ gruplarına göre anlamlı bir fark oluşturmadı (p>0.05).

Sonuç: Sonuç olarak, CCl₄ uygulanan sıçanların TSA ve LSA serum konsantrasyon düzeylerinin *A. schoenoprasum* L. uygulamasından etkilendiği bulundu. CCl₄ uygulanan gruplarda, TSA ve LSA serum düzeylerindeki artışı *A. schoenoprasum* L. ekstresi kısmen önledi. Bu çalışmanın sonuçları *A. schoenoprasum* L'nin serum TSA ve LSA konsantrasyon düzeyleri üzerinde olumlu bir etkisinin olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: *Allium schoenoprasum* L., Karbon tetraklorür, Antioksidan, Total sialik asit, lipid bağlı sialik asit

ABSTRACT

Objectives: In this study, the effects of *Allium schoenoprasum* L. (AS) on total sialic acid (TSA) and lipid-bound sialic acid (LSA) in the serum of rats were investigated following carbon tetrachloride (CCl₄) administration.

Materials and methods: Wistar albino rats were used as animal material in the study. Ten groups were formed with seven rats in each group. *A. schoenoprasum* L. extract was administered 100, 200, 400 mg / kg to rats by oral gavage for 9 days. CCl₄ was administered in a single dose of 1 ml / kg intraperitoneally (i.p.) to induce toxicity. At the end of the study, TSA and LSA levels were measured by serum spectrophotometric method.

Results: TSA level increased to the highest level in CCl₄ group. Compared to CCl₄ group, it was determined that there was a significant difference between the groups of control and different doses of AS extract (p<0.01). However, there was no statistically significant difference in terms of TSA when CCl₄ + AS extract groups were compared with CCl₄ group (p>0.05). Serum LSA levels in the CCl₄ group were higher than the control and AS extract groups (p<0.001). While CCl₄ + AS extract groups brought serum LSA levels closer to the control group, no statistically significant difference was found between CCl₄ and these groups (p>0.05). In addition, CCl₄ + Legalon group did not show a significant difference compared to control and CCl₄ groups (p>0.05).

Conclusion: In conclusion, it was found that TSA and LSA serum concentration levels of CCl₄ administered rats were affected by *A. schoenoprasum* L. administration. The results of this study show that *A. schoenoprasum* L has a beneficial effect on serum TSA and LSA concentration levels.

Key words: *Allium schoenoprasum* L., Carbon tetrachloride, Total sialic acid, lipid-bound sialic acid.

GİRİŞ

Sialik asit (SA) neuraminik asit olan, glikoproteinlerin ve glikolipidlerin oligosakkarit zincirinin son halkasında bulunan dokuz karbonlu bir omurgaya sahip keto asitlerin bir türevidir. Doğada, en çok bulunan N-asetilneuraminik asittir. SA canlı vücudunun tüm dokularında özellikle plazma, safra, ter, mide sıvısında ve idrarda bol miktarlarda bulunmaktadır (Wang ve Brand Miller, 2003; Zhang ve ark., 2019). SA çeşitli patolojik durumları değerlendirmek için laboratuvar testi olarak kullanılmaktadır (Oto ve ark., 2016). Total sialik asit ve lipid bağlı sialik asit düzeyleri koroner arter hastalıklarında, diabetes mellitus, kanser ve enfeksiyon gibi hastalıkların belirlenmesinde bir parametre olarak kullanılmaktadır (Liang ve ark., 2018).

Karbon tetraklorür (CCl_4); uçucu, renksiz ve çok kararlı klorlanmış hidrokarbondur (Pubchem, 2019). Endüstride kimyasal çözücü olarak kullanılan bir maddedir (Elgawisha ve ark., 2018) CCl_4 , deneysel olarak özellikle karaciğer ve böbrek dokusunda toksisite oluşturmak için en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. CCl_4 özellikle sitokrom P450 aracılığı ile metabolize edilerek, toksik reaktif metabolitleri olan triklorometil ve triklorometil peroksil üretmektedir. Bu reaktif metabolitler vücudumuzda önemli hücresel yapı molekülleri olan proteinler, lipitler ve nükleik asitler ile reaksiyona girebilir. Bunun sonucunda doku ve hücre fonksiyonlarının bozulmasına neden olabirler (El-haskoury ve ark., 2018; Suna ve ark., 2018; Khan ve ark., 2019).

Allium schoenoprasum L. (AS), doğada yabani olarak bulunan ve kültür bitkisi olarak ta yetiştirilebilen *Allium* cinsinin yenilebilir en küçük türüdür. Günümüzde hem gıda hem de tıbbi amaçlar için kullanılmaktadır (Stajner ve ark., 2011). Geleneksel halk tıbbında, kanser, göğüs hastalıkları ve enfeksiyonları önlediğine inanılmaktadır (Tatlıoğlu, 1993; Barazani ve ark., 2004; Parvu ve ark., 2014; Haro ve ark., 2017; Iksen ve ark., 2017). AS bitkisi üzerinde yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda, antibakteriyel, antifungal, antiinflamatuvar, antihipertansif, antikanser etkilerinin yanısıra doğal bir antioksidan olduğu bildirilmektedir (Sengupta ve ark., 2004; Stajner ve ark., 2004; Amalia ve ark., 2008; Stajner ve popovic, 2009; Stajner ve ark., 2011; Ağaoğlu ve ark., 2015; Singh ve ark., 2017).

Bu çalışmanın amacı, CCl_4 kaynaklı oluşan toksisiteye karşı *Allium schoenoprasum* L. bitkisinin etanol ekstresinin serum TSA ve LSA düzeylerine etkisinin araştırılmasıdır.

MATERYAL ve METOT

Bitki materyali

Allium schoenoprasum L. (sirmo) Van ilinde Mayıs - Haziran aylarında toplandı. Bitki materyali Van YYÜ Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü herbaryumunda gerekli identifikasyon işlemleri yapılarak, örnek materyal kayıt altına alındı (Mesut Pınar, 7357). Gölgede kurutulmuş *Allium schoenoprasum* L. bitkisi, elektrikli değirmende öğütülüp toz haline getirildikten sonra, % 80'lik 4 lt etanol içinde 3 gün bekletilip karıştırıldı. Daha sonra Whatman süzgeç kâğıdından geçirilerek rotary evaporatörde, 50 °C sıcaklıkta etanolde uçuruldu. Elde edilen ekstre % 0,5'lik karboksimetilselüloz (CMC) çözeltisinde çözdürülerek, hayvan kilolarına göre günlük verilecek bitki dozu hesaplandı (Deliorman ve ark., 2016; Mushtaq ve ark., 2016).

Hayvan materyali

Deneylerde Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen 170-210 g ağırlığında 70 adet dişi Wistar albino sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar Araştırma merkezi'nde 12 saat aydınlık -12 saat karanlık ritminde ışıklandırılan, 22 ± 2 °C'ye ayarlı oda ısısında, standart pelet yem ile beslendi. Sıçanlar, yem ve su alımı serbest olacak şekilde standart plastik kafeslerde barındırıldı. Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı ile yapıldı (Etik Kurul Karar No: 2019/11).

Deneyde her grupta yedi hayvan olacak şekilde, Kontrol (K), Karboksimetilselüloz (CMC), karbon tetraklorür (CCl_4), Legalon (Silimarin), farklı dozlarda uygulanan (100, 200 ve 400 mg/kg) *Allium schoenoprasum* (AS) bitki ekstresi ve AS (100, 200, 400 mg/kg) ekstresi uygulandıktan sonra, intraperitoneal (i.p.) yolla 1 ml/kg tek doz CCl_4 (Sigma, USA) uygulanan gruplar olmak üzere on gruba ayrıldı.

Biyolojik aktivite çalışması

Kontrol grubundaki sıçanlara normal su ve pellet yem verildi. %0,5'lik CMC 9 gün boyunca intragastrik gavaj yolla oral olarak uygulanarak, 10. gün tek doz zeytinyağı (1ml/kg/ip) uygulandı.

CCl₄ (1ml/kg/ip, zeytinyağında 1:1 oranında) 10. gün tek doz uygulandı. Sadece AS ekstresi uygulanan gruplar %0,5'lik CMC'de çözdürülerek oral yolla uygulandı. Legalon (silimarin) 50 mg/kg dozda ve AS ekstresi uygulanan gruplarda %0,5'lik CMC'de çözdürülerek sıçanlara oral olarak uygulandı. 10. gün tek doz CCl₄, 1 ml/kg dozunda zeytinyağında 1:1 oranında karıştırılarak i.p. olarak uygulandı.

Serum örneklerinin hazırlanması

Kan örnekleri intrakardiyak yolla alındıktan sonra jelli biyokimya tüplerine konuldu. Daha sonra kan örnekleri 3500 rpm'de (+4°C) 10 dakika santrifüj edilerek, serum materyalleri elde edildi. Serum numuneleri analizlerin yapılacağı süreye kadar -80°C'de bekletildi.

Serum analizi

Serum TSA ve LSA düzeyleri kolorimetrik yöntem kullanılarak spektrofotometrede ölçüldü (ATI UNICAM UV/Vis, İngiltere). Serum TSA düzeyini belirlemek için, 0,2 ml serum ve 1,5 ml % 5 HClO₄ karışımı 100°C 'de 5 dk inkübasyona bırakıldı. Soğuduktan sonra 2500 rpm'de 4 dk santrifüj edildi. Temiz supernatantın 1 ml'si başka bir tüpe alındıktan sonra üzerine 0,2 ml erlich ayırıcı ilave edildi. 15 dk 100 °C'de su banyosunda ısıtıldı. Tüpler soğutulduktan sonra üzerine 1 ml distile su ilave edildi. Sonra 525 nm'de spektrofotometrede okundu (Sydow, 1985). Serum LSA konsantrasyonunu belirlemek için, 44,7 µl serum + 150 µl distile su karışımı 5 sn karıştırıldı. Buz üzerinde 3 ml Kloroform-Metanol (2,1 v/v) ilave edildi. Vorteks ile 30 sn karıştırdıktan sonra 0.5 ml bidistile soğuk su ilave edilerek ve oda sıcaklığında 5 dk 2500 rpm'de santrifüj edildi. Üsteki supernatantın 1 ml'si başka bir tüpe aktarıldı. Üzerine 50 µl fosfotungistik asit (1 gr/ml) ilave edilerek, 5 dk 2500 rpm'de santrifüj edildi. Supernatant kısmı emdirilerek uzaklaştırıldı. Daha sonra 1 ml distile su koyup dipteki katı partikül kalmayınca kadar karıştırılarak, rezorsinol ayırıcından 1 ml ilave edildi. Tüpler karıştırılıp, 15

dk kaynar su banyosunda sonra 10 dk su ve buz banyosunda tutuldu. Buzlu soğuk tüplere 2 ml butil asetat-butil alkol (85.15 v/v) ilave edildi. Oda ısısında tüpler karıştırıldıktan sonra 2500 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Mavi ekstraktın 580 nm'de spektrofotometrede OD'si okundu (Katopodis ve ark. 1982; Dnistrian ve ark. 1982; Plucinsky ve ark. 1986; Özben, 1991).

İstatistiksel analiz

Veriler $X \pm SEM$ (ortalama standart hata) olarak sunuldu. Biyokimyasal parametrelerdeki farklılıklar tek yönlü varyans analizi (Anova) ve ardından Tukey çoklu Karşılaştırma testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Hesaplamalar için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.24) istatistik paket programı kullanıldı.

BULGULAR

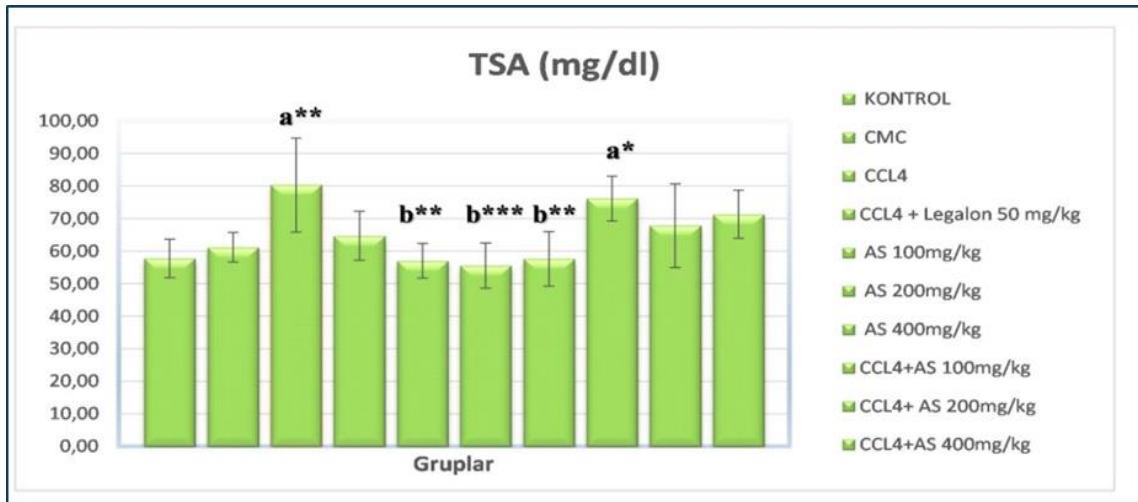
Çalışmamızın sonuçları gösterdi ki; CCl₄ grubu ve AS+CCl₄ grubunda kontrol grubuna göre TSA (p<0.01) ve LSA (p<0.05) düzeylerinin anlamlı düzeyde arttığı belirlendi. Ayrıca sadece AS ekstresi uygulanan gruplarda, CCl₄ grubu ile karşılaştırıldığında TSA ve LSA düzeylerinin önemli derecede düşük olduğu tespit edildi (p<0.01). Kontrol grubu ile AS+CCl₄ grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05). Ayrıca CCl₄ grubu ile AS+CCl₄ grupları karşılaştırıldığında TSA ve LSA bakımından herhangi bir fark olmadığı belirlendi (p>0.05). Kontrol grubu ile yalnız AS ekstresi uygulanan gruplar arasında yapılan karşılaştırmada AS'ın 200 ve 400 mg/kg dozları, sayısal olarak TSA ve LSA düzeylerini kontrol grubuna göre düşürdüğü gözlemlendi. Ayrıca AS+CCl₄ grupları, CCl₄ grubu ile karşılaştırıldığında AS'ın 200 ve 400 mg/kg dozları TSA ve LSA düzeylerinin CCl₄ grubuna göre sayısal olarak düşük olduğu belirlendi. Standart olarak kullanılan CCl₄+Legalon grubu, kontrol ve CCl₄ gruplarına göre anlamlı bir fark oluşturmadı (p>0.05). TSA ve LSA düzeyleri Tablo 1 ve Şekil 1, 2'de gösterildi.

Tablo 1: Tüm gruplardaki serum TSA ve LSA düzeyleri

GRUPLAR	TSA mg/dl $\bar{x} \pm SD$	LSA mg/dl $\bar{x} \pm SD$
Kontrol	57.72 ± 5.91	9.84 ± 0.83
CMC	61.19 ± 4.61	10.17 ± 0.65
CCl ₄	80.33 ± 14.45 ^{a**}	13.80 ± 1.61 ^{a***}
CCl ₄ +Legalon®	64.67 ± 7.55	11.32 ± 0.51
<i>A. schoenoprasum</i> (100 mg/kg)	57.03 ± 5.36 ^{b**}	9.60 ± 0.29 ^{b***}
<i>A. schoenoprasum</i> (200 mg/kg)	55.50 ± 6.93 ^{b***}	9.35 ± 0.58 ^{b***}
<i>A. schoenoprasum</i> (400 mg/kg)	57.58 ± 8.40 ^{b**}	9.45 ± 0.63 ^{b***}
CCl ₄ + <i>A. schoenoprasum</i> (100 mg/kg)	76.19 ± 6.90 ^{a*}	12.63 ± 0.57 ^{a*}
CCl ₄ + <i>A. schoenoprasum</i> (200 mg/kg)	67.86 ± 12.86	11,59 ± 0.93
CCl ₄ + <i>A. schoenoprasum</i> (400 mg/kg)	71.33 ± 7.42	11.98 ± 3.51

$\bar{x} \pm SD$: ortalama ± standart hata, CMC: Karboksimetilselüloz, CCl₄: Karbon tetraklorür. a: kontrol grubuna göre diğer grupların karşılaştırılması; b: CCl₄ grubuna göre diğer grupların karşılaştırılması:

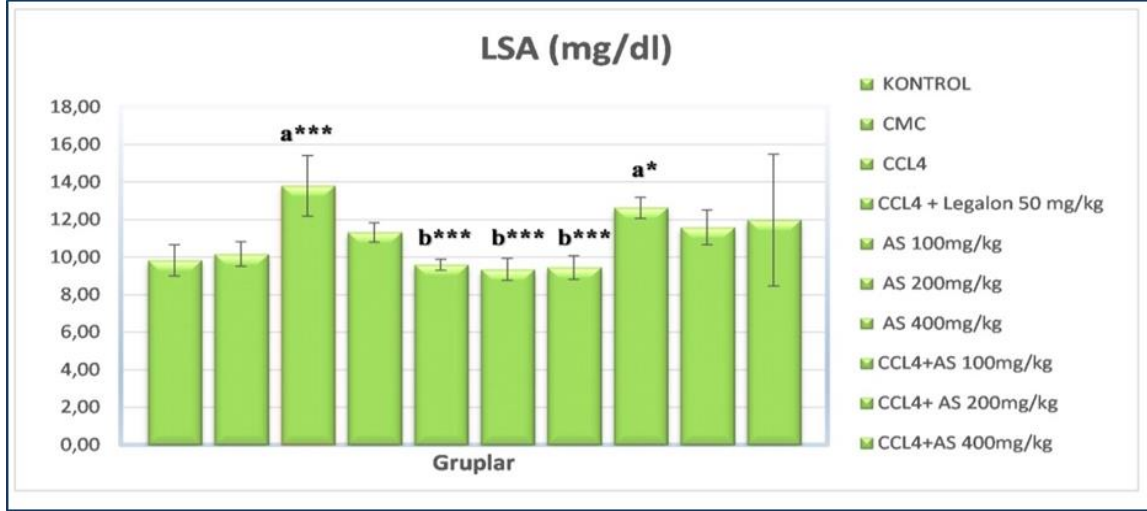
* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.



SD: Ortalama ± standart hata, CMC: Karboksimetilselüloz, CCl₄: Karbon tetraklorür, a: kontrol grubuna göre diğer grupların karşılaştırılması, b: CCl₄ grubuna göre diğer grupların karşılaştırılması:

* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

Şekil 1: Serum TSA düzeyleri.



SD: Ortalama \pm standart hata, CMC: Karboksümetilselüloz, CCl₄: Karbon tetraklorür, a: kontrol grubuna göre diğer grupların karşılaştırılması, b: CCl₄ grubuna göre diğer grupların karşılaştırılması: * p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

Şekil 2: Serum LSA düzeyleri.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı, antiinflamatuvar, antikanser ve antioksidan etkileri olduğu bildirilen *A. schoenoprasum* L. bitkisinin, sıçanlarda CCl₄ toksistesine bağlı olarak değişebilen serum TSA ve LSA düzeyleri üzerinde, koruyucu etkileri araştırıldı.

Günümüzde, CCl₄ gibi kimyasal ajanların toksik etkileri hakkında bilimsel veri sağlamayı amaçlayan toksikolojik yöntemlerin geliştirilmesi, güncel araştırma konularından biridir. Her ne kadar akut CCl₄ dozları karaciğer yetmezliğine yol açabilecek karaciğer hasarı ile ilişkilendirilmiş olsa da literatürlerde solunum yetmezliği, depresyon ve merkezi sinir sistemini de etkilediği araştırmalarda rapor edilmektedir (Oke ve ark., 2019). CCl₄ toksistesine maruz kalma vücutta, oksidatif stresin gelişimi ile birlikte hücre içi mitokondriyal ve lizozom zarlarının tahrip olmasına, hidrolitik lizozomal enzimlerin salınmasına, protein denatürasyonuna ve hücre ölümü ile birlikte lipid dejenerasyonuna ve sentrolobüler nekroza neden olmaktadır (Tyshko ve ark., 2019). CCl₄'ün vücutta oluşturduğu doku hasarının temel mekanizması, serbest radikallerin oluşması ile birlikte antioksidan

mekanizmasını etkileyen zararlı değişikliklere uğramasıdır (Vinoth ve ark., 2009).

Çeşitli hücre tiplerinin glikan zincirinin sonunda ve proteinlerin yüzeyinde bulunan sialik asit, canlıda birçok yapısal görevi ve düzenleyici rolünün yanı sıra, çeşitli patojen ve toksinler için bağlanma alanlarının bileşenleri olarak görev yapmaktadırlar (Varki, 2007; Varki, 2008). Sialik asitler, idrarda, plazmada ve tükürük gibi vücut sıvılarında bulunurlar. Ayrıca karaciğer, mide, bağırsak gibi dokularda da bulunmaktadır (Nigam ve ark., 2006). Sialik asit düzeyindeki değişiklikler, belli hastalıkların ve patolojik risklerin değerlendirilmesinde kullanılır. Bu risklerin başında düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) üzerinde bulunan sialik asitler potansiyel olarak arteroskleroz gelişiminde rol oynadığı, bu nedenle artan TSA düzeylerinin, miyokard enfarktüs (MI) sonrası oluşan doku ve hücre hasarını belirlemede önemli bir belirteç olabileceği bildirilmektedir (Sumitra ve ark., 2016). Ayrıca beyinde, artan sialik asit düzeylerinin Botulinum ve Tetanoz gibi bakteriyel ve nöral toksinlerin sebep olduğu hastalıklarda, oluşan toksisiteye aracılık eder. Bu da tanıyı belirlemede önemli faktör olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmektedir (Chai ve ark., 2006). Ayrıca akciğer, kolon, lösemi gibi çeşitli kanser vakalarında serum sialik asit düzeyinin arttığı

bildirilmektedir (Oto ve ark., 2016; Fang ve ark., 2019). Endojen ve eksojen toksik ajanların neden olduğu oksidatif stres sonucu oluşan lipid peroksidasyonu ve hücre hasarı sonucu sialik asit düzeylerinin yükseldiği yapılan çalışmalarda gösterilmektedir (Surapaneni ve ark., 2010).

Sunulan çalışmada, CCl₄ toksisitesi, kontrol grubuna göre, serum TSA ve LSA düzeylerinde anlamlı bir artışa neden oldu. Sadece AS ektresi uygulanan gruplar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AS'ın 200 ve 400 mg/kg dozları sialik asit düzeylerini azalttığı belirlendi. Ancak AS'ın CCl₄ ile birlikte uygulanan grupları, CCl₄ grubu kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark oluşmamasına rağmen, AS'ın 200 ve 400 mg/kg dozları serum TSA ve LSA düzeylerindeki artışı sayısal olarak azalttığı bulundu. Bulgularımız yapılan çalışmalarla uyumlu olarak, CCl₄'ün sıçanlarda sialik asit konsantrasyonlarını artırdığı deneysel uygulamalarda ölçülmüştür (Wu ve ark., 2006; Cemek ve ark., 2010). Sialik asit düzeylerindeki artış, oksidatif stres durumunda oluşan lipid peroksidasyonu ve daha sonrasında oluşan hücre hasarı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; *Allium schoenoprasum* L. etanol ekstraktının, CCl₄ intoksikasyonu sonucu artan TSA ve LSA düzeylerini kısmen de olsa azalttığı, bunu da muhtemelen bitki içeriğindeki antioksidan bileşenlerin etkisi ile açıklanabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Ağaoğlu S, Dostbil N, Alemdar S. The antibacterial efficiency of some herbs used in herby cheese. YYÜ Vet Fak Derg. 2005; 2: 39-41.
- Amalia L, Sukandar EY, Roesli RMA, Sigit JI. The effect of ethanol extract of kucai (*Allium schoenoprasum* L.) bulbs on serum nitric oxide level in male wistar rats. Int J Pharmacol. 2008; 4: 487-91.
- Barazani O, Khadka UR, Golan-Goldhirsh A, Dudai N. Cadmium accumulation in *Allium schoenoprasum* L. grown in an aqueous medium. Chemosphere. 2004; 9: 1213-18.
- Cemek M, Aymelek F, Büyükkuroğlu ME, Karaca T, Büyükbek A, Yılmaz F. Protective potential of Royal Jelly against carbon tetrachloride induced-toxicity and changes in the serum sialic acid levels. Food Chem Toxicol 2010;10: 2827-32.
- Chai Q, Arndt JW, Dong M, Tepp WH, Johnson EA, Chapman ER, Stevens RC. Structural basis of cell surface receptor recognition by botulinum neurotoxin B. Nature. 2006;21(44):1096-100.
- Deliorman OD, Hartevioğlu A, Orhan N, Berkkan A, Gökbulut A, Günhan Ö, Pekcan M. Subacute Effects of standardized *Fumaria vaillantii* Lois. ethanol extract on trace element levels biochemical and histopathological parameters in experimental liver toxicity. J Food Biochem. 2016; 2: 180-9.
- Dnistrian AM, Schwartz MK, Katopodis N, Frachia AA, Chester Stock. Serum lipid-bound sialic acid as a marker in breast cancer. Cancer. 1982.50;1815-9.
- Elgawisha RAR, Rahman HGA, Abdelrazek HBMA. Green tea extract attenuates CCl₄-induced hepatic injury in male hamsters via inhibition of lipid peroxidation and p53-mediated apoptosis. Toxicol Report. 2015: 1149-56.
- El-haskoury R, Al-Waili N, Kamoun Z, Makni M, Al-Waili H, Lyoussia B. Antioxidant activity and protective effect of Carob honey in CCl₄-induced kidney and liver injury. Arch Med Res. 2018; 49: 306-13.
- Fang D, Zhang S, Dai H, Hong Z, Lin Y. Lignan and flavonoid support the prevention of cinnamon against oxidative stress related diseases. Electrochim Acta, 2019: DOI: 10.1016/j.electacta.2019.134956.
- Haro G, Sinaga SM, Iksen I, Nerdy N. Suthinee theerachetmongkol protective effects of chives leaves (*Allium Schoenoprasum* L.) infusion against ethylene glycol and ammonium chloride induced nephrolithiasis in rats. J App Pharm Sci 2017; 7: 222-5.
- Iksen I, Haro G, Sinaga SM. *In vitro* test of chive leaves infuse (*Allium schoenoprasum* L.) on calcium oxalate solubility using atomic absorption spectrophotometry. Int J Chem Tech Res. 2017; 10: 99-102.
- Katopodis N, Hirshaut Yashar, Geller NL, Stock CC. Lipid-associated sialic acid test for the detection of human cancer. Cancer Res. 1982.42; 5270-5.
- Khan A, Shal B, Naveed M, Shah FA, Atiq A, Khan NU. Matrine ameliorates anxiety and depression-like behaviour by targeting hyperammonemia-induced neuroinflammation and oxidative stress in CCl₄ model of liver injury. Neurotoxicology. 2019; 72.38-50.
- Liang L, Shen Y, Zhang J, Xu S, Xu W, Liang C. Identification of breast cancer through spectroscopic analysis of cell-membrane sialic acid expression. Analy Chim Acta. 2018;1033:148-55.

- Mushtaq A, Naqvi SF, Anwar R, Jamil M, Anwar H, Bashir A et al. Evaluation of hypolipidemic activity of *Allium schoenoprasum* in albino rats. *J Pharmaceut Res Int*. 2016;14: 1-10.
- Nigam PK, Narain VS, Ajay K. Sialic acid in cardiovascular diseases. *Ind J Clin Biochem* 2006; 21: 54-61.
- Oke GO, Abiodun AA, Imafidon CE, Monsi BF. *Zingiber officinale* (Roscoe) mitigates CCl₄-induced liver histopathology and biochemical derangements through antioxidant, membrane-stabilizing and tissue-regenerating potentials. *Toxicol Rep*. 2019; 6. 416-25.
- Oto G, Ekin S, Özdemir H, Bulduk M, Uyar H, Öksüz E. The protective role of resveratrol on serum total sialic acid and lipid-bound sialic acid in female rats with chronic fluorosis. *East J Med*. 2016; 4: 168-72.
- Özben T. Elevated serum and urine sialic acid levels in renal diseases. *Ann Clin Biochem*. 1991;28;44-8.
- Parvu AE, Parvu M, Vlase L, Miclea P, Mot AC, Silaghi-Dumitrescu R. Anti inflammatory effects of *Allium schoenoprasum* L. leaves. *J Physiol Pharmacol* 2014; 3: 309-15.
- Plucinsky MC, Riley WM, Prorok JJ, Alhadeff JA. Total and lipid associated serum sialic acid levels in cancer patients with different primary sites and differing degrees of metastatic involvement. *Cancer*. 1986; 58: 2680-5.
- Pubchem, Carbon tetrachloride, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carbon-tetrachloride/> 11.12.2019.
- Sengupta A, Ghosh S, Bhattacharjee S. Allium vegetables in cancer prevention: An overview: *Asian Pac J Cancer Prev*. 2004; 5: 237-45.
- Singh V, Chauhan G, Krishan P, Shri R. *Allium schoenoprasum* L: a review of phytochemistry, pharmacology and future directions. *Nat Prod Res*. 2018; 32: 2202-16.
- Stajner D, Canadanović-brunet J, Pavlovi A. *Allium Schoenoprasum* L, as a natural antioxidant. *Phytother* 2004; 18: 522-4.
- Stajner D, Popović BM, Čalić-Dragosavac D, Malenčić D, Zdravković-Korać S. Comparative study on *Allium schoenoprasum* cultivated plant and *Allium schoenoprasum* tissue culture organs antioxidant status. *Phytother Res*. 2011; 25: 1618-22.
- Sumitra G, Mithun R, Anand CVR. Plasma myeloperoxidase and total sialic acid as prognostic indicators in acute coronary syndrome. *J Clin Diagn Res*., 2016; 10: 9-13.
- Suna J, Wua Y, Longa C, Hea P, Gua J, Yanga L. Anthocyanins isolated from blueberry ameliorates CCl₄ induced liver fibrosis by modulation of oxidative stress, inflammation and stellate cell activation in mice. *Food Chem Toxicol*, 2018; 491-9.
- Surapaneni KM, Vishnu P. Serum total sialic acid, lipid peroxidation, and glutathione reductase levels in patients with rheumatoid arthritis. *Turk J Med Sci*. 2010; 40:537-40.
- Sydow G. A simplified quick method for determination of sialic acid in serum, *Biomed Biochim Acta*. 1985;44:1721-3.
- Tathoglu T. *Allium schoenoprasum* L. Genetic Improvement of Vegetable Crops. ABD: Elsevier Academic Press; 1993; 3-13.
- Tyshko NV, Shestakova SI. Model of vitamin and mineral deficiency for toxicological research: Apoptosis activity under conditions of CCl₄ intoxication. *Toxicol Rep*. 2019; 6:151-4.
- Varki A. Review Glycan-based interactions involving vertebrate sialic-acid-recognizing proteins. *Nature*. 2007;446:1023-9.
- Varki A. Sialic acids in human health and disease. *Trends Mol Med*. 2008;14:351-60.
- Vinoth KP, Sivaraj A, Elumalai EK, Senthil KB. Carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats - protective role of aqueous leaf extracts of *Coccinia grandis*. *Int J Pharm Technol Res*. 2009;1,1612-5.
- Wang B, Brand-Miller J. The role and potential of sialic acid in human nutrition. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57,1351-69.
- Wu Y, Wang F, Zheng Q, Lu L, Yao H, Zhou C, et al. Hepatoprotective effect of total flavonoids from *Laggetera alata* against carbon tetrachloride-induced injury in primary cultured neonatal rat hepatocytes and in rats with hepatic damage. *J Biomed Sci*. 2006; 13:569-78.
- Zhang C, Chen J, Liu Y, Xu D. Sialic acid metabolism as a potential therapeutic target of atherosclerosis. *Lipids Health Dis*. 2019; 18:173.