

## Investigation of the Effect of Zingerone on Some Biochemical Parameters on Cisplatin-Induced Liver Toxicity in Rats

Amdia MAHAMADU<sup>1</sup> Fatih Mehmet KANDEMİR<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Biochemistry, Faculty of Veterinary Medicine, Atatürk University, 25240 Erzurum, Turkey

### ABSTRACT

This study was aimed to investigate the protective effects of zingerone (ZO) on cisplatin (CP)-induced hepatotoxicity in rats. Thirty-five (35) Sprague Dawley male rats were used in the study; the animals were divided into 5 groups of 7 rats in each group. Group 1 (Control): received only oral serum physiologic (SP, for 7 days). Group 2 (CP): received a single dose of 7 mg/kg intraperitoneal (i.p.) of CP. Group 3 (ZO): Received daily oral doses of ZO at 50 mg/kg/day for 7 days. Group 4 (CP+ZO 25): Oral administration of ZO at 25 mg/kg/day was started 30 minutes after a single dose CP application and continued for 7 days. Group 5 (CP+ZO 50): Oral administration of ZO at 50 mg/kg/day was started 30 minutes after a single dose CP application and continued for 7 days. Alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST) and alkaline phosphatase (ALP) activities increased due to CP administration. Also, enzymatic antioxidants; superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), catalase (CAT) and glutathione (GSH) level were shown to had decreased upon CP administration. After ZO was supported by antioxidant system and decreased malondialdehyde (MDA) levels. It was determined that CP administration increased nitric oxide (NO), 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), cysteine aspartate specific protease-3 (caspase-3), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) and B-cell lymphoma-3 (Bcl-3) levels while arginase activity reduced, ZO administrations could have been the main cause of the improved effects on the parameters.

**Keywords:** Cisplatin, Hepatotoxicity, Inflammation, Oxidative stress, Zingerone.

\*\*\*

## Sisplatin ile Karaciğer Toksisitesi Geliştirilen Ratlarda Zingeron'un Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisinin Araştırılması

### ÖZ

Bu çalışmada, ratlarda sisplatin (SP) kaynaklı hepatotoksisite üzerine zingeron' un (ZO) etkilerinin araştırılması amaçlandı. Çalışmada 35 adet Sprague Dawley erkek rat kullanıldı. Hayvanlar, her grupta 7 rat olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. 1.Grup (Kontrol): Sadece oral serum fizyolojik (SF, 7 gün) verildi. 2. Grup (SP): Tek doz 7 mg/kg SP periton içi (i.p.) uygulandı. 3.Grup (ZO): ZO 7 gün boyunca 50 mg/kg/gün dozunda oral verildi. 4. Grup (SP+ZO 25): Tek doz SP uygulamasından 30 dk sonra 25 mg/kg/gün dozunda ZO verilmeye başlandı ve 7 gün devam etti. 5.Grup (SP+ZO 50): Tek doz SP uygulamasından 30 dk sonra 50 mg/kg/gün dozunda ZO verildi ve 7 gün devam etti. Alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST) ve alkalin fosfataz (ALP) aktivitelerinin SP uygulaması ile arttığı, antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (KAT) aktiviteleri ile non-enzimatik antioksidan olan redükte glutatyon (GSH) seviyelerinin SP grubunda düştüğü, malondialdehit (MDA) düzeyinin arttığı görülmüş, ZO' un ise antioksidan sistemi desteklediği ve MDA düzeylerini azalttığı gözlenmiştir. SP uygulamasının arginaz aktivitesini düşürürken nitrik oksit (NO), 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), sistein aspartat spesifik proteaz-3 (kaspaz-3), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), nükleer faktör kappa B (NF- $\kappa$ B) ve B-hücreli lenfoma-3 (Bcl-3) seviyelerini artırdığı, ZO' un bu parametrelerde iyileşme sağladığı saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatotoksisite, İnflamasyon, Oksidatif stres, Sisplatin, Zingeron

To cite this article: Mahamadu A. Kandemir F.M. Investigation of the Effect of Zingerone on Some Biochemical Parameters on Cisplatin-Induced Liver Toxicity in Rats Vet J. (2021) 14(3):325-338

Submission: 20.05.2021 Accepted: 18.07.2021 Published Online: 02.09.2021

ORCID ID: AM: 0000-0002-6748-3487, FMK: 0000-0002-8490-2479

\*Corresponding author e-mail: fmechmet.kandemir@atauni.edu.tr

Günümüzde kanser vakalarının artması birçok tedavi yöntemlerini de beraberinde getirmiş ve bu yöntemlerle hastalar iyileştirilmeye ya da yaşam süreleri artırılmaya çalışılmıştır. Kemoterapötik ajanların keşfedilmesi kanser tedavisi için yeni bir kapı açmış, çeşitli kemoterapötikler tedavi amacı ile kullanılmaya başlamıştır. Bu amaçla kullanılan ilaçların başında güçlü bir kemoterapötik olan SP gelmektedir (Koc ve ark. 2015, Kandemir ve ark. 2019). Çoğu kemoterapötiklerde olduğu gibi SP' in de antineoplastik etkisine rağmen, klinik kullanımını sınırlayan ciddi toksik yan etkileri vardır. Kemoterapötiklerin kullanımından sonra ortaya çıkabilecek yan etkilerden bazıları; ototoksisite, nefrotoksisite ve nörotoksisitedir (Cayin ve ark. 2015). SP' in antitümör etkisinin, DNA iplikçiklerinin çapraz bağlanmasına yol açması ve DNA ile birlikte eklenme yeteneğinin bir sonucu olduğu bildirilmiştir (Kandemir ve ark 2019). Çeşitli tümör veya malignite için kemoterapötik olarak kullanılan SP' in düşük dozlarda görülmesede, yüksek dozlarda verildiğinde hepatotoksisiteye neden olabileceği rapor edilmiştir (Cure ve ark. 2016).

SP' in neden olduğu hepatotoksisitenin temel nedeninin artan reaktif oksijen türlerinden kaynaklanan oksidatif stres olduğu bildirilmiştir. SP kaynaklı hepatotoksisite, oksidatif stres mekanizması ile gerçekleşir ve SP' in ilk hedefi mitokondriylerdir. Mitokondriyal protein-SH' nin tükenmesine yol açan, dolayısıyla kalsiyum akışını ve daha sonra mitokondriyal membran potansiyelini azaltan SP bu yolla oksidatif stres gelişimini hızlandırır (Saad ve ark. 2004).

Sentetik ilaçlar bulunmadan önce tedavi için yaygın olarak tıbbi bitkiler kullanılırdı. Günümüzde de reçetelerin yaklaşık % 40' ı halen tıbbi bitkiler içermektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2008 yılında yaptığı çalışmaya göre, dünya nüfusunun %80' inden fazlası temel sağlık hizmetlerinde bitki özleri veya bitkisel bileşenleri kullanmaktadır. Satın alınabilirliği, kolay temin edilebilirliği ve yan etkilerinin azlığı nedeniyle kimyasal ilaçların yerine bitkilerin kullanımına yönelik talep giderek artmaktadır. Zencefil tedavide en yaygın kullanılan çeşnilerden biri olarak bilinir. (Grover ve ark. 2002, Bilal ve ark. 2015).

Yapılan literatür taramalarında zingeron, shogaol ve paradol' ün zencefilde en yaygın şekilde bulunan etken maddeler olduğu tespit edilmiştir. ZO (4- (4-hidroksi-3-metoksifenil) -2-bütanon) birçok farmakolojik özellik gösteren etkili ve ucuz bir bileşendir (Bilal ve ark. 2015). Aynı zamanda ZO' un toksik olmadığı ve süperoksit radikallerini temizlediği belirtilmiştir (Kandemir ve ark. 2019).

Mevcut çalışmada SP' in oluşturduğu karaciğer toksisitesine karşı ZO' un etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

### Deney Hayvanları

Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi' nde (ATADEM) üretilen 250-300 g ağırlığındaki otuz beş adet Sprague Dawley cinsi erkek rat kullanıldı. Deneyde kullanılacak olan ratlar uygulamadan 7 gün önce tartılarak seçildi ve ortama adaptasyonu sağlandı. Gruplara ayrılan ratlara yem ve su ad libitum verildi. Ortam şartları  $24 \pm 1$  °C ve  $45 \pm 5\%$  nem oranına, 12 saat aydınlık/karanlık döngüsüne sahipti. Çalışma, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı' nın 26.11.2017 tarihli (toplantı sayısı: 11) ve karar no:133 izni ile belgelendirildi.

### Çalışmada Kullanılan İlaçlar

Çalışmamızda kullanılan SP, Koçak Farma' dan (cisplatin 50 mg/100 ml flakon) temin edildi ve 7 mg/kg/i.p. tek doz verildi. Uygulanan doz seçiminde daha önce yapılmış olan çalışmalardan yararlandı (Kandemir ve ark 2019). ZO (Vanillyl Aseton) ise Sigma-Aldrich (katalog no: W312401) firmasından temin edilerek 25 mg ve 50 mg' lik 2 dozda hazırlanıp oral olarak verildi (Kandemir ve ark. 2019).

Analizlerde kullanılan diğer tüm kimyasallar analitik saflıkta olup Sigma-Aldrich' den (St-Louis, Missouri, ABD) alındı.

### Deneysel Uygulamalar

Tüm ratlar her grupta 7 rat olacak şekilde 5 gruba ayrıldı.

1. Grup: Kontrol; Hiçbir ilaç uygulaması yapılmadı, sadece oral olarak SF verildi.
2. Grup: SP; Karaciğer hasarı sağlamak üzere 7 mg/kg/i.p. SP tek doz uygulandı.
3. Grup: ZO; ZO, 50 mg/kg dozunda 7 gün oral olarak verildi.
4. Grup: SP+ZO25; SP 7 mg/kg/i.p. tek doz verildikten 30 dk sonra 25 mg/kg ZO oral olarak 7 gün verildi.
5. Grup: SP+ZO50; SP 7 mg/kg i.p. tek doz verildikten 30 dk sonra 50 mg/kg ZO oral olarak 7 gün verildi.

### Deney Sonunda Numunelerin Alınması

Son ZO uygulamasından 24 saat sonra (8. gün) ratlar hafif sevofloran anestezisi (Sevorane sıvı %100; Abbott Laboratory, İstanbul, Türkiye) altında dekapite edildi. Antikoagülsüz tüplere alına kanlar  $+4$  °C, 3000 rpm' de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Karaciğer dokuları, üzerindeki kan ve pıhtıdan ayrıldıktan sonra biyokimyasal analizler yapılmaya kadar  $-20$  °C' de muhafaza edildi.

### Serum Biyokimyasal Parametrelerinin Analizi

Serum AST, ALP ve ALT aktiviteleri ticari kitler ile (TML, Tamı Medikal Ürünler, Ankara, Türkiye) ölçüldü.

### Karaciğer Biyokimyasal Parametrelerinin Analizi

Karaciğer homojenatında MDA düzeyleri Placer ve ark. (1966), GSH düzeyleri Sedlak ve Lindsay (1968), GPx aktivitesi Matkovics ve ark. (1988), SOD aktivitesi Sun ve ark. (1988), KAT aktivitesi Aebi ve ark. (1983) metoduna göre ölçüldü. Homojenat protein miktarının tayininde Lowry ve ark. (1951) metodu kullanıldı. Karaciğer arginaz aktivitesi tiyosemikarbazid-diasetil monoksim üre (TDMU) yöntemi modifiye edilerek tespit edildi (Geyer ve Dabich 1971).

Karaciğer dokusu Bcl-3, 8-OHdG, kaspaz-3, TNF- $\alpha$  ve NF- $\kappa$ B seviyelerinin ölçümü sandviç ELİSA kitleri (yl biont, Shangai, China), NO düzeyleri ise

kolorimetrik ticari kit (Enzo Life Sciences, Lausen, Sweden) ile üretici protokolüne göre yapıldı.

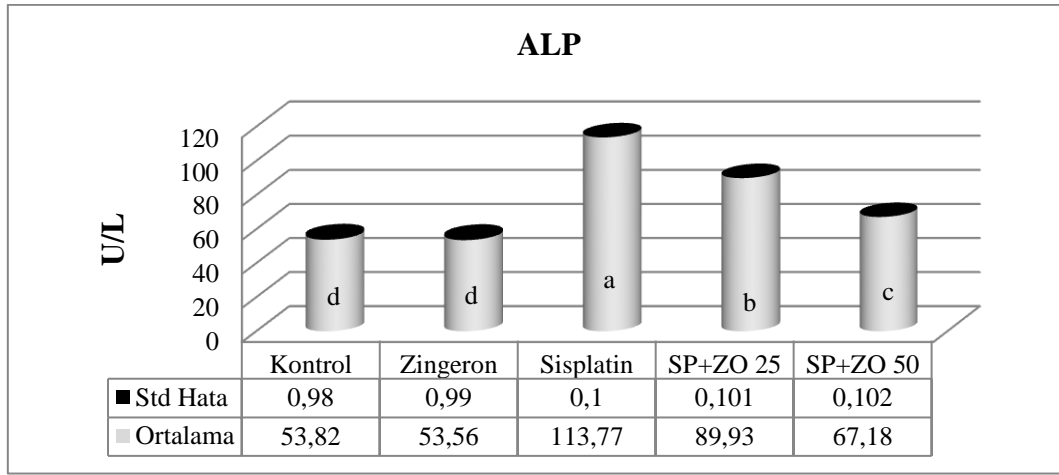
## BULGULAR

### Biyokimyasal Bulgular

Ratlarda SP kaynaklı karaciğer toksisitesi üzerine ZO'un etkilerini araştırdığımız bu çalışmada, şekillerdeki aynı harfler sütunlar arasında istatistiksel fark olmadığını ( $P>0.05$ ), farklı harfler istatistiksel farkı gösterir ( $P<0.05$ ).

#### 1. Serum ALP Aktivitesi

Serum ALP aktiviteleri incelendiğinde (Şekil 1) kontrol ile ZO grupları arasında herhangi bir fark olmadığı ( $P>0.05$ ) ve kontrol grubuna göre SP grubunda ALP aktivitelerinin arttığı ( $P<0.05$ ) gözlemlendi. SP grubunda artan ALP aktivitelerinin ZO'un 25 mg ve 50 mg'lık dozlarında azaldığı ( $P<0.05$ ) tespit edildi.



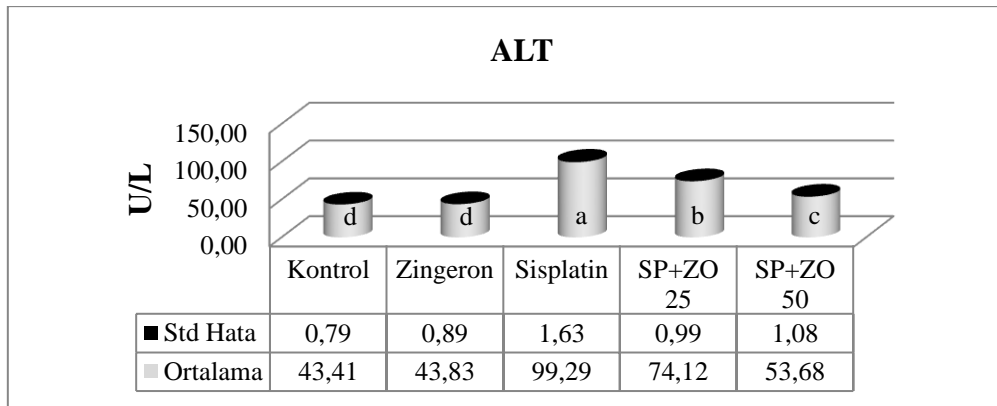
Şekil 1. Serum ALP Aktivitesi

Figure 1. Serum ALP Activity

#### 2. Serum ALT Aktivitesi

Kontrol ve ZO grupları ALT aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı, SP grubunda ALT aktivitelerinin kontrol ve ZO grubuna göre

arttığı ( $P<0.05$ ) belirlendi. Destekleyici tedavi olarak verilen ZO'un her iki dozunun da enzim aktivitesini azalttığı ( $P<0.05$ ) gözlemlendi. Serum ALT aktiviteleri Şekil 2' de belirtilmiştir.



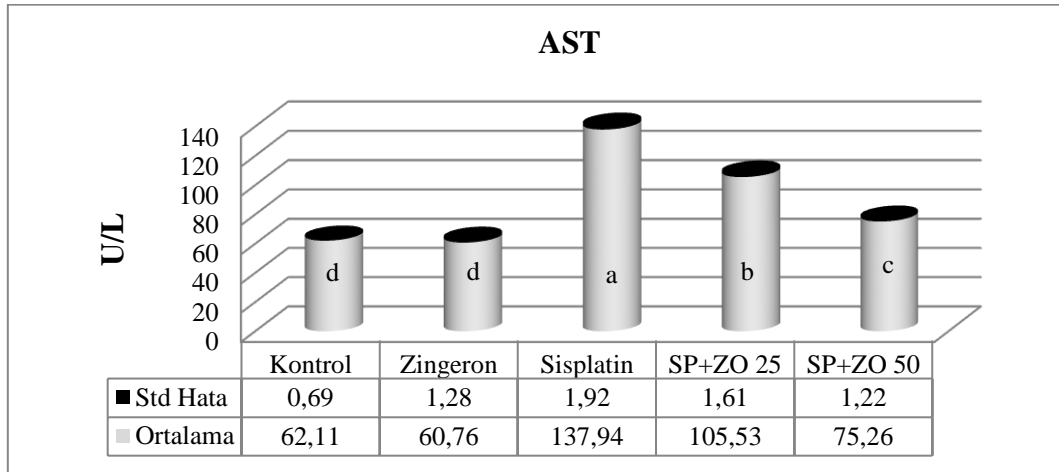
Şekil 2. Serum ALT Aktivitesi

Figure 2. Serum ALT Activity

### 3. Serum AST Aktivitesi

SP uygulamasının serum AST aktivitesi üzerine etkisi Şekil 3' de gösterilmiştir. Buna göre SP' nin AST aktivitesini artırdığı ( $P<0.05$ ), kontrol ile ZO grupları arasında istatistiksel anlamda herhangi bir fark

olmadığı görüldü. Her iki ZO grubunda AST aktivitesinin azaldığı ( $P<0.05$ ), 25 mg' lık dozun enzim aktivitesini yaklaşık 105 U/L, 50 mg' lık dozun ise yaklaşık 75 U/L seviyelerine düşürerek kontrol ve ZO gruplarına yaklaştırdığı saptandı (Şekil 3).

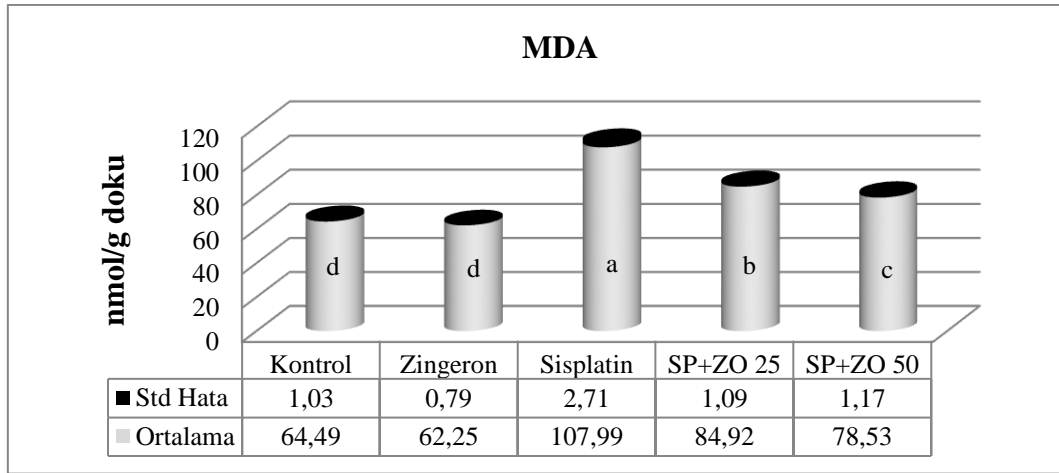


Şekil 3. Serum AST Aktivitesi  
Figure 3. Serum AST Activity

### 4. Karaciğer Dokusu MDA Seviyesi

Karaciğer dokusu MDA seviyeleri incelendiğinde aralarında istatistiksel yönden anlamlı fark olmayan kontrol ve ZO gruplarındaki MDA değerlerinin SP

grubunda yükseldiği ( $P<0.05$ ) görüldü. Uygulanan ZO ile artmış olan MDA seviyelerinin her iki dozda da azaldığı ( $P<0.05$ ), özellikle ZO' un 50 mg' lık dozunun daha etkili olduğu belirlendi (Şekil 4).

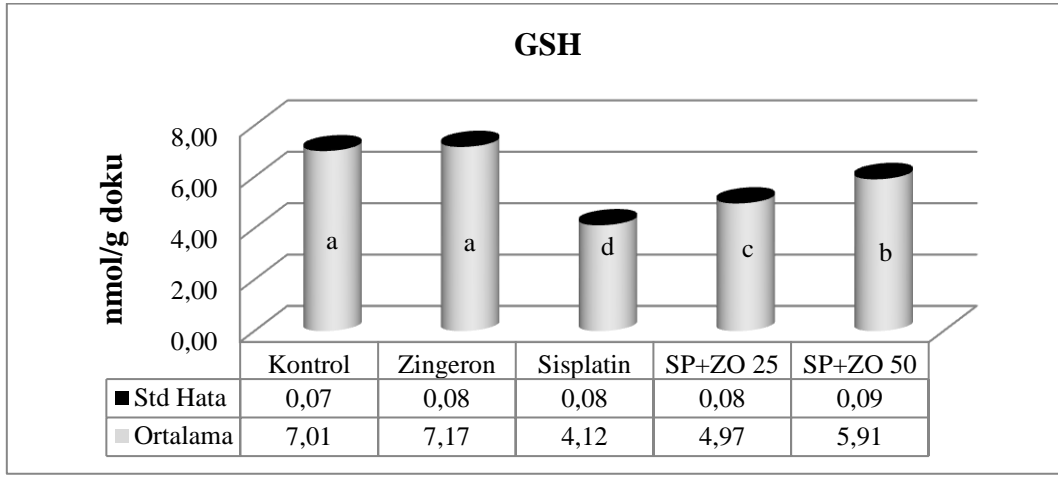


Şekil 4. Karaciğer Dokusu MDA Seviyesi  
Figure 4. Liver Tissue MDA Level

### 5. Karaciğer Dokusu GSH Seviyesi

Nonenzimatik antioksidan olan GSH seviyeleri incelendiğinde (Şekil 5) kontrol grubuna göre SP uygulanan grupta GSH seviyelerinde azalma ( $P<0.05$ )

belirlendi. ZO'un 25 ve 50 mg' lık dozlarının azalan bu seviyeleri artırdığı ( $P<0.05$ ), ZO' un 25 mg' lık dozunun GSH seviyesini artırmada 50 mg' lık dozuna göre daha az etkili olduğu gözlemlendi.

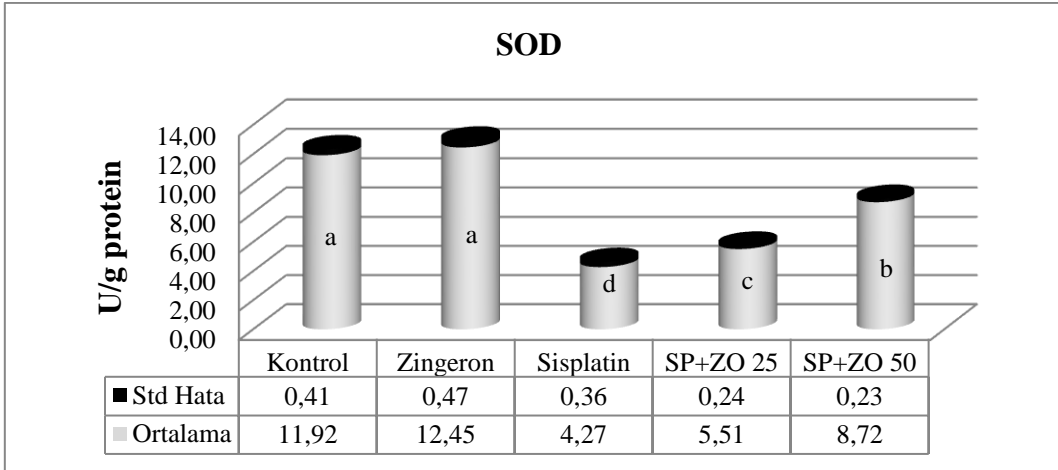


**Şekil 5.** Karaciğer Dokusu GSH Seviyesi  
**Figure 5.** Liver Tissue GSH Level

### 6. Karaciğer Dokusu SOD Aktivitesi

Enzimatik antioksidanlardan olan SOD aktivitesinin gruplara göre değişimi Şekil 6' da verilmiştir. SOD' ın kontrol grubundaki aktivitesi  $11.92 \pm 0.41$  U/g protein, ZO grubunda  $12.45 \pm 0.47$  U/g protein olup bu iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Kontrol

grubundaki aktivitenin SP grubunda  $4.27 \pm 0.36$  U/g proteine kadar düştüğü ( $P < 0.05$ ) gözlemlendi. SP grubunda azalan SOD aktivitesinin SP+ZO 25 grubunda  $5.51 \pm 0.24$  U/g protein ve SP+ZO 25 grubunda  $8.72 \pm 0.23$  U/g protein değerlerine yükseldiği ( $P < 0.05$ ) tespit edildi.

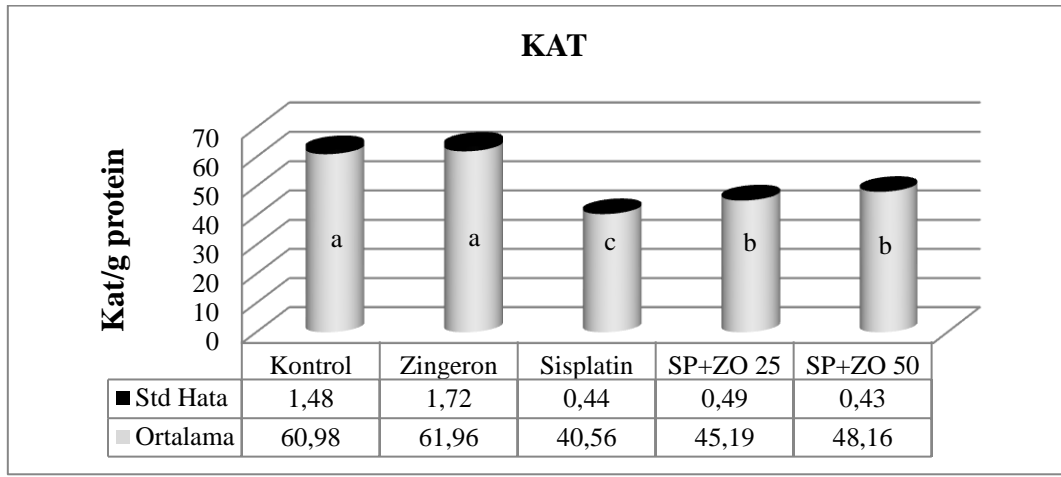


**Şekil 6.** Karaciğer Dokusu SOD Aktivitesi  
**Figure 6.** Liver Tissue SOD Activity

### 7. Karaciğer Dokusu KAT Aktivitesi

Kontrol grubunda KAT aktivitesi  $60.98 \pm 1.48$  kat/g protein ve ZO grubunda  $61.96 \pm 1.72$  kat/g protein olup bu iki grup arasında istatistikî yönden anlamlı fark tespit edilmedi. Kontrol grubundaki aktivitenin SP grubunda  $40.56 \pm 0.44$  kat/g proteine kadar

düştüğü ( $P < 0.05$ ) belirlendi. KAT aktivite değeri SP+ZO 25 grubunda  $45.19 \pm 0.49$  kat/g protein, SP+ZO 50 grubunda ise  $48.16 \pm 0.43$  kat/g protein olarak tespit edilmiş olup bu gruplar arasında önemli bir fark ( $P > 0.05$ ) gözlenmedi. Karaciğer dokusu KAT aktivitesi Şekil 7' de gösterilmiştir.

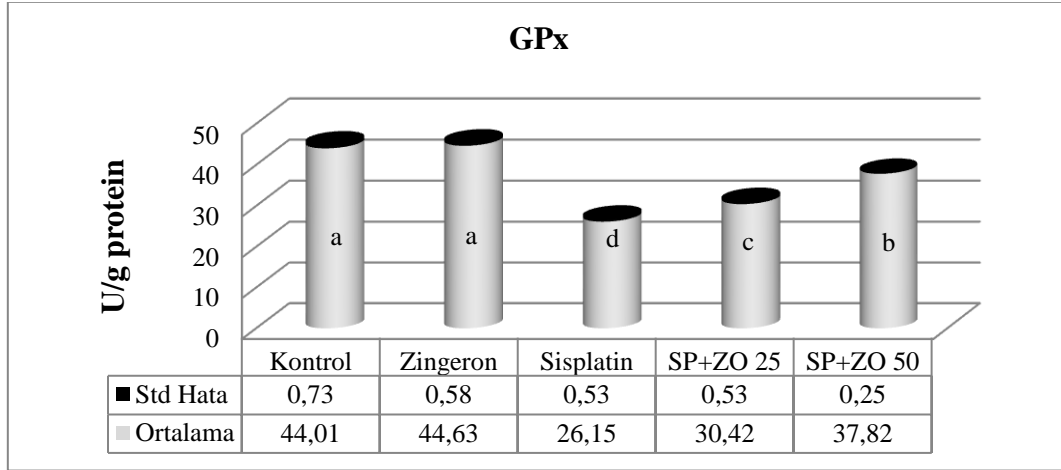


**Şekil 7. Karaciğer Dokusu KAT Aktivitesi**  
**Figure 7. Liver Tissue CAT Activity**

### 8. Karaciğer Dokusu GPx Aktivitesi

Karaciğer dokusu GPx aktivitesi incelendiğinde (Şekil 8) kontrol ve ZO grupları GPx aktivitelerinin benzer olduğu ( $P>0.05$ ), SP uygulamasının aktiviteyi bu

gruplara göre azalttığı ( $P<0.05$ ), ZO' un her iki dozunda antioksidan sistemi kuvvetlendirerek aktiviteyi artırmada etkili olduğu belirlendi ( $P<0.05$ ).

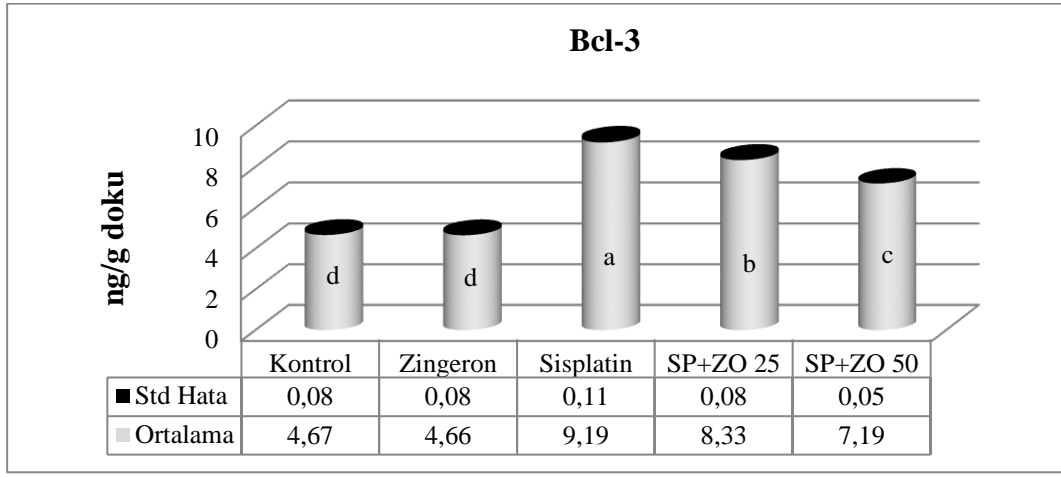


**Şekil 8. Karaciğer Dokusu GPx Aktivitesi**  
**Figure 8. Liver Tissue GPx Activity**

### 9. Karaciğer Dokusu Bcl-3 Seviyesi

Karaciğer dokusu Bcl-3 seviyeleri Şekil 9' da gösterildi. Buna göre Bcl-3 seviyesinde kontrol ile ZO grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı belirlendi. SP uygulamasının kontrol

grubuna göre Bcl-3 seviyelerini artırdığı ( $P<0.05$ ), ZO uygulamasının ise artan bu seviyeleri iki farklı (25 ve 50 mg' lık) dozda da azalttığı ve gruplar arası istatistiksel yönden anlamlı fark olduğu tespit edildi.

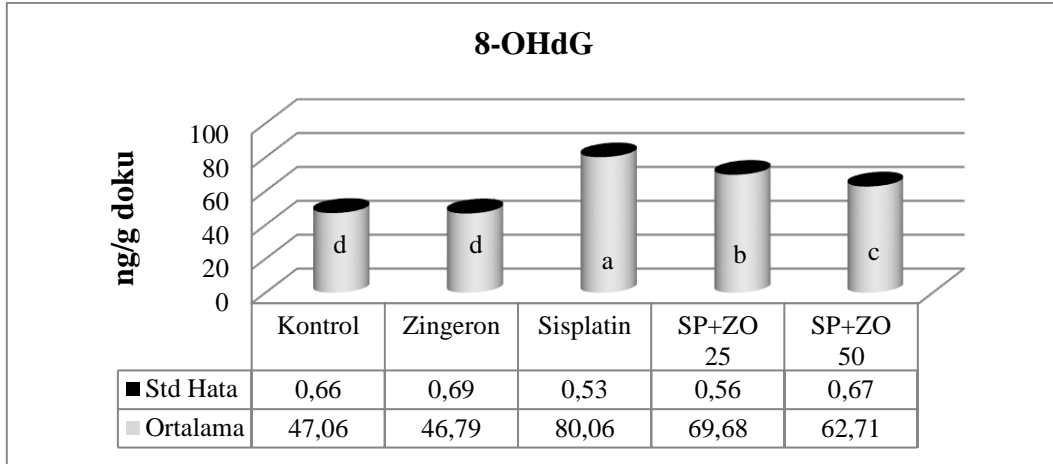


**Şekil 9.** Karaciğer Dokusu Bcl-3 Seviyesi  
**Figure 9.** Liver Tissue Bcl-3 Level

### 10. Karaciğer Dokusu 8-OHdG Seviyesi

DNA hasarının en önemli belirteçlerinden olan 8-OHdG' in (Şekil 10) kontrol grubunda  $47.06 \pm 0.66$  ng/g doku ve ZO grubunda  $46.79 \pm 0.69$  ng/g doku seviyelerinde olduğu ve gruplar arası istatistikî yönden anlamlı fark olmadığı belirlendi. SP grubunda ise

kontrol grubuna göre seviyenin yükselerek  $80.06 \pm 0.53$  ng/g doku olduğu ( $P < 0.05$ ) saptandı. ZO' un 25 ve 50 mg olmak üzere uygulanan iki farklı dozunda da SP grubunda artan seviyeleri sırasıyla  $69.68 \pm 0.56$  ng/g doku ve  $62.71 \pm 0.67$  ng/g doku seviyelerine düşürdüğü ( $P < 0.05$ ) tespit edildi.

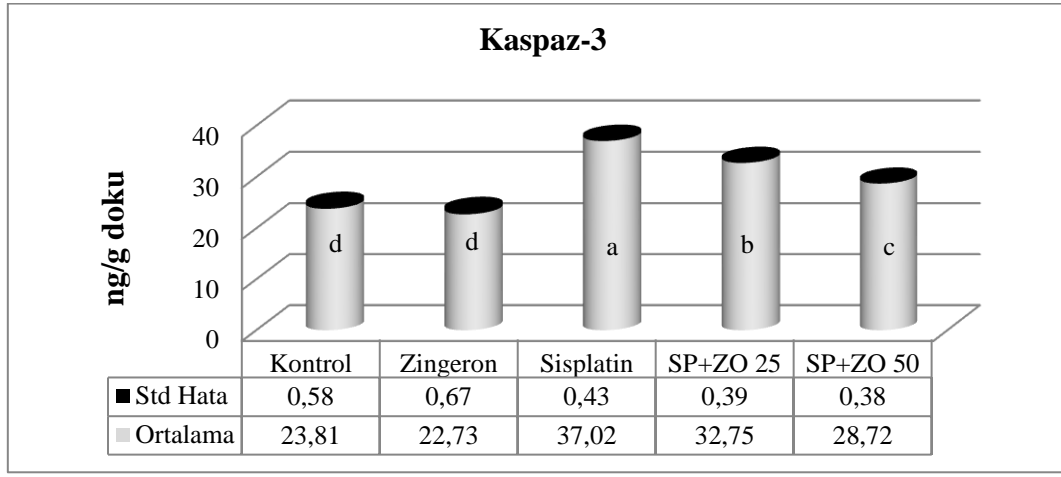


**Şekil 10.** Karaciğer Dokusu 8-OHdG Seviyesi  
**Figure 10.** Liver Tissue 8-OHdG Level

### 11. Karaciğer Dokusu Kaspaz-3 Aktivitesi

Karaciğer dokusu kaspaz-3 aktivitesi incelendiğinde (Şekil 11), kontrol ve ZO grupları kaspaz-3 aktiviteleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. SP grubunda kontrol grubuna göre kaspaz-3

aktivitesinin arttığı ve apoptozisin hızlandığı ( $P < 0.05$ ) belirlenirken uygulanan ZO' un bu aktiviteleri azaltmada ( $P < 0.05$ ) başarılı olduğu ve apoptozisi yavaşlattığı tespit edildi.

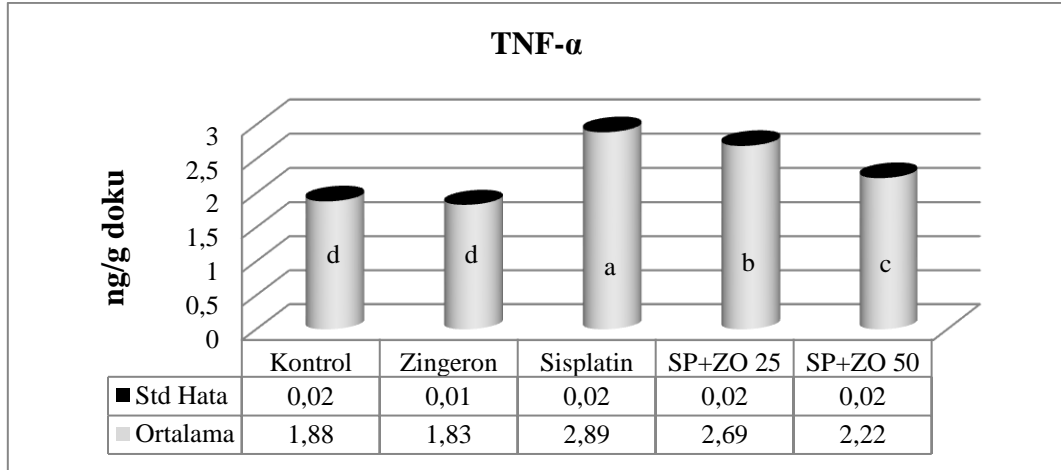


**Şekil 11.** Karaciğer Dokusu Kaspaz-3 Aktivitesi  
**Figure 11.** Liver Tissue Caspase-3 Activity

### 12. Karaciğer Dokusu TNF- $\alpha$ Seviyesi

Karaciğer dokusu TNF- $\alpha$  seviyeleri Şekil 12' de gösterilmiştir. TNF- $\alpha$  seviyeleri kontrol grubunda  $1.88 \pm 0.02$  ng/g doku, ZO grubunda  $1.83 \pm 0.01$  ng/g doku olarak belirlendi ve bu iki grup arasında istatistiksel yönden anlamlı fark olmadığı saptandı. SP

grubunda ise kontrol grubuna göre değerlerin yükseldiği ve  $2.89 \pm 0.02$  ng/g dokuya ulaştığı ( $P < 0.05$ ) belirlendi. ZO uygulamasının, SP grubunda artan bu seviyeyi 25 mg' lık dozda  $2.69 \pm 0.02$  ng/g doku ve 50 mg' lık dozda  $2.22 \pm 0.02$  ng/g dokuya kadar azalttığı ve inflamasyonu hafiflettiği ( $P < 0.05$ ) tespit edildi.



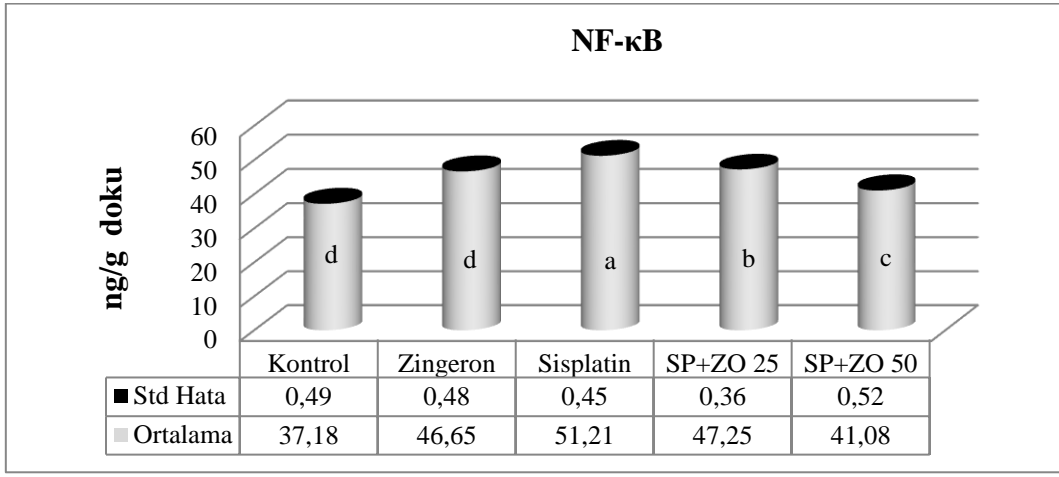
**Şekil 12.** Karaciğer Dokusu TNF- $\alpha$  Seviyesi  
**Figure 12.** Liver Tissue TNF- $\alpha$  Level

### 13. Karaciğer Dokusu NF- $\kappa$ B Seviyesi

SP uygulamasının NF- $\kappa$ B seviyelerini kontrol grubuna göre artırdığı ( $P < 0.05$ ) görülürken, SP ile birlikte

uygulanan ZO' un her iki dozunun da NF- $\kappa$ B seviyelerini azalttığı ( $P < 0.05$ ) tespit edildi. Karaciğer dokusu NF- $\kappa$ B seviyeleri Şekil 13' de gösterilmiştir.



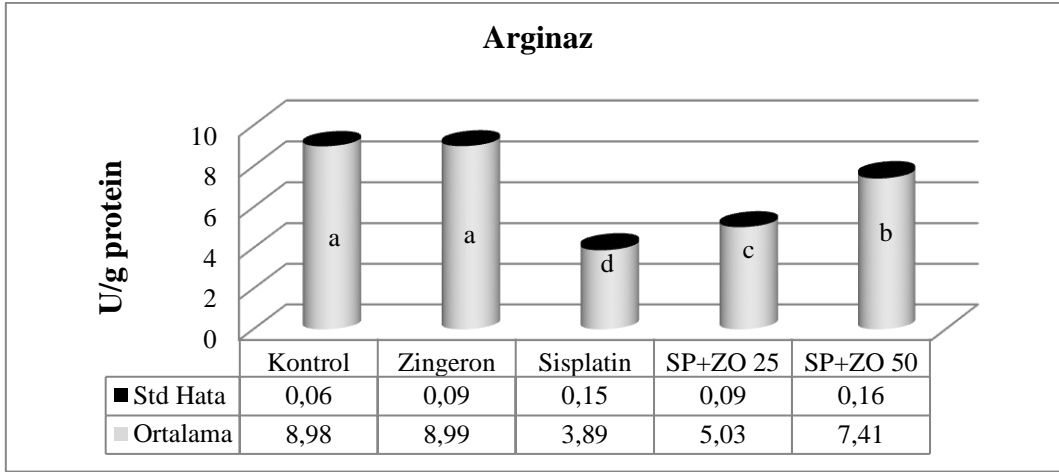


**Şekil 13.** Karaciğer Dokusu NF-κB Seviyesi  
**Figure 13.** Liver Tissue NF-κB Level

#### 14. Karaciğer Dokusu Arginaz Aktivitesi

Karaciğer dokusu arginaz aktivitesi incelendiğinde (Şekil 14), kontrol ve ZO gruplarında aktivitenin benzer olduğu ve bu iki grup arasında önemli bir fark olmadığı ( $P>0.05$ ) saptandı. Kontrol grubuna göre SP

grubunda arginaz aktivitesinin azaldığı ( $P<0.05$ ), SP+ZO 25 ve SP+ZO 50 gruplarında ise azalan bu aktivitenin artmaya başladığı ( $P<0.05$ ) ve 50 mg'lık dozun aktivitenin artmasında daha etkili olduğu belirlendi.

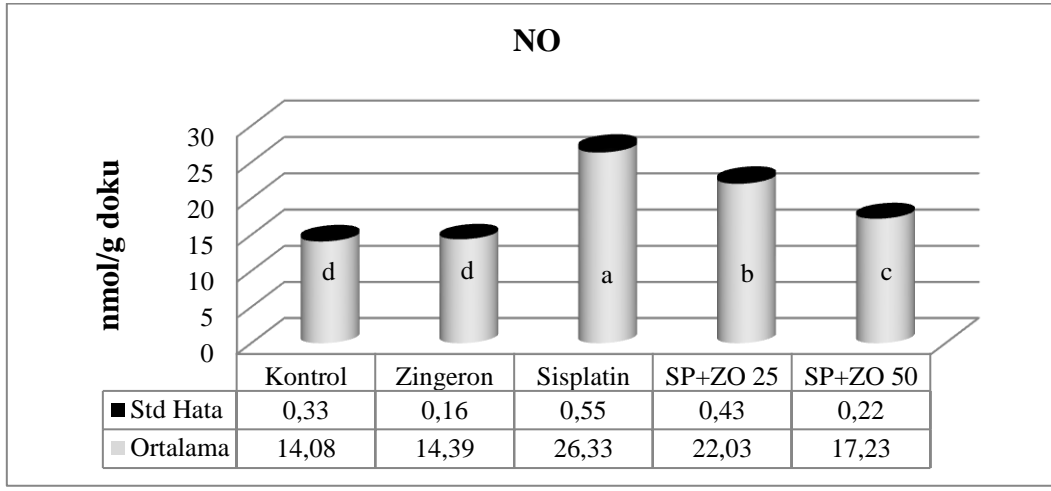


**Şekil 14.** Karaciğer Dokusu Arginaz Aktivitesi  
**Figure 14.** Liver Tissue Arginase Activity

#### 15. Karaciğer Dokusu NO Seviyesi

Kontrol grubunda  $14.08 \pm 0.33$  nmol/g doku düzeylerinde olan NO' in ZO grubunda  $14.39 \pm 0.16$  nmol/g doku seviyelerinde olduğu ve bu iki grup arasında istatistiksel yönden anlamlı fark olmadığı görüldü. SP grubunda ise kontrol grubuna göre NO seviyesinin artarak  $26.33 \pm 0.55$  nmol/g doku

seviyelerine yükselttiği ( $P<0.05$ ), SP ile birlikte verilen ZO' un 25 mg'lık dozunun NO seviyesini  $22.03 \pm 0.43$  nmol/g doku, 50 mg'lık dozunun ise  $17.23 \pm 0.22$  nmol/g doku seviyesine düşürdüğü tespit edildi ( $P<0.05$ ). Karaciğer dokusu NO seviyeleri Şekil 15' de gösterilmiştir.



**Şekil 15.** Karaciğer Dokusu NO Seviyesi  
**Figure 15.** Liver Tissue NO Level

## TARTIŞMA

Karaciğer toksisitesi; kemoterapik ajanlar, ağır metaller ve alkol gibi toksik maddelere maruz kalınmasıyla ortaya çıkan ve tüm dünyada yaygın olarak görülen bir durumdur (Çoşkun ve ark. 2021, Auger ve ark. 2015, Casas-Grales ve Muriel, 2015). Oksidatif stress, özellikle karaciğerde fibrozu başlatarak siroz gibi birçok hastalığın ortaya çıkmasında tetikleyici etkiye sahiptir ve antioksidanlar bu hastalıkların engellenmesinde önemli rol oynar (Kandemir ve ark. 2017a).

Kanser tedavilerinde yaygın olarak kullanılan bir ajan olan SP' in yüksek dozları karaciğer ve böbrek toksisitesi gibi komplikasyonlara yol açar (Kandemir ve ark. 2019). Yıldırım ve ark. (2013), bu ajanın hayvanlarda hepatotoksisiteye neden olduğunu ve antioksidan uygulamasının SP kaynaklı patolojik değişiklikleri iyileştirdiğini saptamışlardır.

Kemoterapötik hasar, alkolik hepatit ve viral hepatit gibi bazı yaygın karaciğer hastalıkları çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir (Wandall, 2018). Karaciğer hasarlarının gerçek nedeninin tespitinde ve tedavisinde öncelikle karaciğer fonksiyon testleri olarak bilinen AST, ALT ve ALP aktivitelerindeki artışın değerlendirilmesi gereklidir (Kandemir ve ark. 2012, Eldutar ve ark. 2017).

Kimyasal ajanlarla deneysel karaciğer hasarı oluşturulan bazı çalışmalarda serum ALP, ALT ve AST aktivitelerinde yükselme olduğu, ZO uygulamasının ise bu aktiviteleri azaltarak hepatoprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir (Mani ve ark. 2016, Kumar ve ark. 2014). Mevcut çalışma SP grubunda serum ALP, ALT ve AST aktivitelerindeki artışın hepatik işlev bozukluğuna yol açması, ZO'un ise bu enzim aktivitelerini düşürerek karaciğer fonksiyonlarını normale yaklaştırdığı tespit edilmiştir.

Bazı primer ve sekonder lipid peroksidasyon ürünlerinin ayrışmasıyla oluşan MDA, oksidatif hasarın en önemli göstergesidir (Gür ve ark. 2020, Yıldırım ve ark. 2011). Gür ve ark. (2020) MDA ve

GSH düzeylerinin karaciğerde meydana gelen oksidatif hasarı belirlemek için önemli parametreler olduklarını belirtmişler ve SP'nin antioksidan savunma mekanizmasının etkinliğini azaltarak karaciğerde lipid peroksidasyonuna yol açabilen oksidatif strese neden olduğunu tespit etmişlerdir.

Ileriturk ve ark. (2020) benzer bir antikanser ilacıyla yaptıkları çalışmada kemoterapötik uygulanan grubun MDA düzeylerinde kontrol grubuna göre artış olduğunu ve antioksidan uygulaması ile artan MDA seviyelerinin azaldığını belirtmişlerdir. Konu ile benzer şekilde planlanarak yürütülen farklı çalışmalarda da antioksidan uygulamalarının MDA düzeylerini azalttığı belirlenmiştir (Aksu ve ark. 2016a, Kandemir ve ark. 2017b, Gur ve ark. 2021). Sunulan çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş olup, SP grubunda MDA seviyelerinde yükselme, ZO uygulaması yapılan gruplarda ise MDA düzeylerinde azalma gözlenmiştir. ZO' nun farklı çalışmalarda çeşitli kimyasal ajanlar tarafından artırılan MDA düzeylerinde azalma sağladığı rapor edilmiştir (Cui ve ark. 2018, Cheong ve ark. 2016).

GSH, hücreleri oksidatif hasara karşı korumak için peroksidlerle reaksiyona giren en önemli antioksidan moleküldür. Genellikle sitokrom p450'ye bağlı monooksijenaz tarafından oluşturulur ve başta karaciğer olmak üzere diğer dokularda yüksek düzeylerde bulunur (Manjunatha ve ark. 2013, Küçükler ve ark. 2020). Bu molekül, enzimatik olmayan antioksidan sistemdeki zayıflama durumunda hepatotoksisite için hayati bir rol oynar (Kaymaz ve ark. 2017). GSH'nin oksidatif strese maruz kalan hücrelerde adaptasyon yoluyla sentezlendiği ve bu hücrelerin GSH' un biyosentezini düzenleyebileceği bildirilmiştir (Benzer ve ark. 2018, Kucukler ve ark. 2020). Mevcut çalışmada, SP grubunda GSH düzeylerinde azalma gözlenmiştir. Yıldırım ve ark. (2013) yaptıkları çalışmada SP' in GSH düzeylerini azalttığını tespit etmişlerdir. Benzer şekilde antioksidanların GSH düzeylerini artırdığı farklı çalışmalar da bildirilmiştir (Yardım ve ark. 2021,

Kucukler ve ark. 2021a). Sunulan çalışmada da uygulanan ZO' un her iki dozunda da (SP+ZO 25 mg/kg ve SP+ZO 50 mg/kg) SP grubunda azalan GSH düzeylerinin arttığı belirlenmiştir. ZO' un GSH düzeylerini artırdığı birçok çalışmada belirtilmiştir (Safhi 2018, Soliman ve ark. 2018).

Antioksidan enzimlerden biri olan GPx, GSH' u kullanarak hidrojen peroksit ve lipid peroksitlerin parçalanmasını katalize eder, böylece membran lipidlerini korur (Yılmaz ve ark. 2020). Aksu ve ark. (2016b) yaptıkları çalışmada SP'nin antioksidan enzimleri etkilediğini ve GPx aktivitesini azalttığını bildirmişlerdir. Mevcut çalışmada da SP grubunda kontrol grubuna göre GPx aktivitesinin azaldığı, SP grubunda azalmış olan aktivitenin ZO' nun iki farklı dozunda da arttığı tespit edilmiştir. Yapılan farklı çalışmalarda da antioksidanların GPx aktivitesinde artışa neden olduğu saptanmıştır (Kandemir ve ark. 2015, Kandemir ve ark. 2017a).

Süperoksit radikalının H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve moleküler oksijene dönüşümünü katalize eden SOD, karaciğer toksisitesinde incelenmesi gereken en önemli parametrelerden biri olup, organizmada substrat olarak serbest radikalleri kullanan tek enzimdir (Kandemir ve ark. 2018a). Almaghrabi (2015) SP grubunda SOD aktivitesinin azaldığını belirtmiştir. Ayrıca farklı kimyasal ajanların kullanılması ile oluşturulan hasarlarda SOD aktivitesinde azalma olduğu bildirilmiştir (Kandemir ve ark. 2017b ). Mevcut çalışmada, SP grubunda SOD aktivitesi azalmış ve ZO uygulanan gruplarda azalan bu aktivite tekrar artmıştır. ZO' un antioksidan sistemi güçlendirdiği yapılan farklı çalışmalarda da ortaya konmuştur (Kandemir ve ark. 2019, Cheng ve ark. 2018).

KAT, çeşitli dokularda eksprese edilen antioksidan enzimdir ve hücreleri, hidrojenin zararlı etkilerine karşı korur (Hanedan ve ark. 2018). Bu enzim, SOD ile birlikte aktif oksijen türlerini ortadan kaldırmak için birlikte çalışır (Kandemir ve ark. 2017c, Kucukler ve ark. 2021b, İnce ve ark. 2012). Peroksizomlarda üretilen KAT, serbest radikallere karşı hücrel savunmada görev alır ve birincil H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> temizleyicisidir (Yardim ve ark. 2020). Koç ve ark. (2015) KAT aktivitesinin SP grubunda azaldığını bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada da KAT aktivitesinin SP grubunda azaldığı, 25 mg ve 50 mg ZO dozlarının ise bu aktiviteyi artırdığı tespit edilmiştir. ZO ve diğer doğal antioksidan uygulamalarının KAT aktivitesini artırdığı yapılan literatür taramalarından anlaşılmaktadır (Kandemir ve ark. 2017c, Kandemir ve ark. 2017d, Caglayan ve ark. 2018, Alan 2018, Kandemir ve ark. 2019).

Diğer I $\kappa$ B' lerden farklı olarak Bcl-3, bir trans-aktivasyon alanı ihtiva eden nükleer bir proteindir ve NF- $\kappa$ B' ye cevap veren promotörlere eklenebilir. Sonuçta NF- $\kappa$ B komplekslerinin alt-birim kompozisyonuna bağlı olarak transkripsiyonel aktivasyon veya baskıya neden olur. NF- $\kappa$ B, oksidatif strese bağlı hücre aktivasyonunda önemli düzenleyici

moleküllerden biridir. NF- $\kappa$ B; stres, inflamatuvar yanıt, hücrel proliferasyon ve transformasyonda rol oynayan genler, oksidatif stres, transkripsiyon ve anti-kanser ajanlarına direnç gibi hücrel fenotip üzerinde büyük bir etkiye sahiptir (Kandemir ve ark. 2021).

Aktifleştirilmiş T hücreleri ve makrofajlar tarafından üretilen bir sitokin olarak tanınan TNF- $\alpha$ , inflamatuvar yanıtı düzenler. Literatür bilgileri, TNF- $\alpha$  ile uyarılmış sinyalleme yollarının hücre büyümesi, onkojenik transformasyon, hücre proliferasyonu ve hücre ölümüne (apoptoz) dahil olduğunu göstermektedir (Barry 2004). Poveda ve ark. (2017) yaptıkları çalışmada SP' in Bcl-3 seviyelerini artırdığını bildirmişlerdir. Dhar ve ark. (2015) SP grubunda NF- $\kappa$ B ile TNF- $\alpha$  değerlerinde artışın olduğunu ve uyguladıkları antioksidanın bu seviyelerde düşüşe yol açtığını tespit etmişlerdir. Mevcut çalışmada karaciğer dokusunda ölçülen Bcl-3, NF- $\kappa$ B ve TNF- $\alpha$  seviyelerinde SP kaynaklı yükselme görülmüş, v ZO' nun uygulanan 25 mg ve 50 mg'lık dozlarının bu parametrelerde azalmayı sağladığı belirlenmiştir. ZO' nun Bcl-3 (Kandemir ve ark. 2018a, Yuoungke ve Arthur 2006), TNF- $\alpha$  (Hemalatha ve Prince 2016, Songa ve ark. 2016) ve NF-  $\kappa$ B (Kandemir ve ark. 2019) seviyelerini azaltarak inflamasyonu hafiflettiğini bildiren çeşitli çalışmalar, elde ettiğimiz verilerle uyum göstermektedir.

8-OHdG oksidatif stresin en önemli biyobelirteçlerinden olup, DNA hasarın belirlenmesinde kullanılan önemli bir göstergedir (Purdy ve ark. 2016, Persson ve ark. 2014). Mercantepe ve ark. (2018) SP grubunda 8-OHdG seviyelerinde yükselme olduğunu ve DNA hasar derecesinin arttığını bildirmişlerdir. Kandemir ve ark. (2019) SP verdikleri ratlarda 8-OHdG düzeylerinin arttığını ve ZO' un bu düzeyleri azalttığını belirtmişlerdir. İnce ve ark. (2012) SP ile yapmış oldukları çalışmada antioksidan uygulamasının 8-OHdG değerlerini azalttığını bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada da 8-OHdG değerlerinde kontrol grubuna göre SP grubunda artış olduğu gözlenirken, uygulanan ZO' un 25 mg ve 50 mg'lık dozlarının 8-OHdG düzeylerinde azalmayı sağladığı ve DNA hasarını azalttığı tespit edilmiştir.

L-argininin, üreye ve ornitine hidrolizini katalize eden arginaz üre döngüsünün son enzimidir (İleritürk ve ark. 2021, Kandemir ve Özdemir, 2008). Arginaz tarafından katalize edilen L-arginin'den ornitin oluşumu poliaminlerin sentezinde ilk adımdır (Kandemir ve Özdemir 2009, Özçelik ve ark. 2010, Hanedan ve ark 2017). Kopylchuk ve ark. (2017) SP ile benzer toksik etkilere sahip bir ajan ile oluşturdukları karaciğer toksisitesinde arginaz aktivitesini incelemişler ve bu grupta arginaz aktivitesinin azaldığını bildirmişlerdir. Kandemir ve ark. (2013) arginaz aktivitesi üzerine yaptıkları bir çalışmada, hasta hayvanların dokularındaki arginaz aktivitesinin, sağlıklı hayvanlardan elde edilen dokulara göre önemli ölçüde arttığını tespit etmişlerdir. Aksu ve ark. (2015) arginaz aktivitesinin

hücre bölünmesi, çoğalması ve farklılaşmasında önemli bir role sahip olduğunu ifade etmişlerdir. Kandemir ve ark. (2010), sağlıklı hayvanların eritrosit arginaz aktivitesinin, hasta hayvanlara göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Sunulan çalışmada, SP' in karaciğer arginaz aktivitesini düşürdüğü ve NO seviyesini artırdığı saptanmıştır. Bunun da muhtemel nedeni olarak L-arginini substrat olarak kullanan arginaz ve nitrik oksit sentaz (NOS) enzimlerinin yarışması sonucunda dengenin NOS yönüne kayarak NO üretiminde artışa neden olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. SP ile birlikte verilen ZO, arginaz aktivitesini artırırken NO seviyelerini azaltmıştır. Bu nedenle ZO' un arginaz-NOS dengesini arginaz yönüne kaydırarak poliamin biyosentezini hızlandırdığı ve iyileşme sürecine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

NO; vazoaaktif, sitotoksik, trombosit düzenleyici ve nörotransmitter ajanı olarak güçlü biyolojik aktiviteye sahiptir ve çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir rol oynar. Kandemir ve ark. (2021) SP' e benzer toksik etkilere sahip farklı ajanların oksidatif stres ve NO seviyelerinde artışa neden olduğunu bildirmişlerdir. Mevcut çalışmada da SP grubunda NO seviyelerinin artmış olduğu tespit edilmiştir. Farklı antioksidanlarla yapılan çalışmalarda NO değerlerinin antioksidanlar tarafından azaltıldığı yapılan literatür taramalarından anlaşılmaktadır (Heeba ve Mahmoud 2016). Mevcut çalışmada da SP ile kombine kullanılan ZO' nun SP grubuna göre NO değerlerini düşürdüğü gözlenmiştir.

Apoptoz, organellerin ve diğer hücre sel yapıların hızla uzaklaştırılmasıyla sonuçlanan spesifik enzimler olan aktif kaspaslar tarafından gerçekleştirilen programlanmış hücre ölümüdür (Çelik ve ark 2020). Kaspaz-3, apoptozdan sorumlu bir proteaz ailesi olup, karaciğer hasarını tespit etmek için önemli bir parametre olarak düşünülmüş ve ilerleyen karaciğer fibrozu ile ilişkilendirilmiştir (Bantel ve ark. 2004). Penelope ve ark. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada SP' in kaspaz-3 aktivitesini artırdığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada antioksidan uygulaması ile destekleyici tedavi yapılmış ve kaspaz-3 aktivitesi azaltılmıştır. Antioksidanların kaspaz-3 aktivitesinde azalma sağladığı ve apoptosizi yavaşlattığı farklı çalışmalarda da bildirilmiştir (Aksu ve ark. 2016a, Kandemir ve ark. 2017, Nemat ve ark. 2014, Eldutar ve ark. 2017). Sunulan çalışmada da SP grubunda kaspaz-3 aktivitesinde artış olduğu ve apoptosizin arttığı, SP ile kombine verilen ZO' un her iki dozunda (25mg ve 50 mg) kaspaz-3 aktivitesini azaltarak apoptosizi yavaşlattığı belirlenmiştir.

## SONUÇ

SP kaynaklı karaciğer toksisitesi üzerine ZO' un antioksidan, anti-inflamatuar, anti-apoptotik özelliklerinden dolayı etkili olduğu ve SP kaynaklı karaciğer toksisitesine karşı ZO kullanımının yararlı olacağı kanısına varılmıştır.

**Declaration of competing interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

This study was summarized from the first author's master's thesis "Investigation of the effect of zingerone on some biochemical parameters in rats developed liver toxicity with cisplatin"

**Ethics approval and consent to participate** Ethics committee approval required to conduct the study was obtained from the Local Ethics Council of Animal Experiments ( Approval no: 2017-11/133 ).

## KAYNAKLAR

- Aebi H, Catalase BH, GraBI M.** Methods of Enzymatic Analysis. Angew Chem Int Ed Engl. 1983; 3: 273-286.
- Aksu EH, Kandemir FM, Altun S, Kucukler S, Comaklı S, Omur AD.** Ameliorative effect of carvedilol on cisplatin-induced reproductive damage in male rats. J Biochem Mol Toxicol. 2016b; 30(10): 513-520.
- Aksu EH, Kandemir FM, Kılıç K, Akman O, Ömür AD, Uçar Ö.** Arginase activity of ovarian structures in cows of Brown Swiss and its cross-breeds. Vet Arhiv. 2015; 85: 261-271.
- Aksu EH, Özkaraca M, Kandemir FM, Ömür AD, Eldutar E, Küçükler S.** Mitigation of paracetamol-induced reproductive damage by chrysin in male rats via reducing oxidative stress. Andrologia. 2016a; 48: 1145-1154.
- Almaghrabi OA.** Molecular and biochemical investigations on the effect of quercetin on oxidative stress induced by cisplatin in rat kidney. Saudi J Biol Sci. 2015; 22: 227-231.
- Auger C, Alhasawi A, Contavadoo M, Appanna VD.** Dysfunctional mitochondrial bioenergetics and the pathogenesis of hepatic disorders. Front Cell Dev Biol. 2015; 3: 65-83.
- Bantel H, Lügering A, Heideman J, Volkmann X, Poremba C, Strassburg C, Manns MP, Schulze-Osthoff K.** Detection of apoptotic caspase activation in sera from patients with chronic HCV infection is associated with fibrotic liver injury. Hepatology. 2004; 40(5): 1078-1087.
- Barry GG, John EH.** Individual differences in perception of bitterness from capsaicin, piperine and zingerone. Chem Senses. 2004; 29: 53-60.
- Benzer F, Kandemir FM, Ozkaraca M, Kucukler S, Caglayan S.** Curcumin ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by abrogation of inflammation, apoptosis, oxidative DNA damage, and protein oxidation in rats. J Biochem Mol Toxicol. 2018;32:e22030.
- Bilal A, Muneeb UR, Insha A, Ahmad A, Saiema R, Showkat AB, Insha A, Ishraq H, Sheikh B, Manzoorur RM. A** Review on pharmacological properties of zingerone [4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-butanone]. Sci World J. 2015; 6: 101-155.
- Caglayan C, Temel Y, Kandemir FM, Yildirim S, Kucukler S.** Naringin protects against cyclophosphamide-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity through modulation of oxidative stress, inflammation, apoptosis, autophagy. Environ Sci Pollut Res. 2018; 25(21): 20968-20984.
- Casas-Grajales S, Muriel P.** Antioxidants in liver health. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2015; 6(3): 59-72.
- Cayin YF, Erdogan MA, Sahin N, Parlakpınar H, Atayan Y, Polat A, Vardi N, Yildiz A, Tanbek K.** Protective effects of apocynin on cisplatin-induced hepatotoxicity in rats. Arch Med Res. 2015; 46(7): 517-526.
- Celik H, Kucukler S, Ozdemir S, Comaklı S, Gur C, Kandemir FM, Yardim A.** Lycopene protects against central and peripheral neuropathy by inhibiting

- oxaliplatin-induced ATF-6 pathway, apoptosis, inflammation and oxidative stress in brains and sciatic tissues of rat. *NeuroToxicology*. 2020; 80: 29-40.
- Cheng T, Hsu Y, Lu F, Chen Y, Tsai N, Chen W, Tsai C.** Nephroprotective effect of electrolyzed reduced water against cisplatin-induced kidney toxicity and oxidative damage in mice. *J Chin Med Assoc*. 2018; 81: 119-126.
- Cheong KO, Shin D, Bak J, Lee C, Kyung KW, Je NK, Chung HY, Moon SY.** Hepatoprotective effects of zingerone on carbon tetrachloride and dimethylnitrosamine-induced liver injuries in rats. *Arch Pharm Res*. 2016; 39(2): 279-291.
- Cui Y, Shi Y, Bao Y, Wang S, Hua WQ, Liu Y.** Zingerone attenuates diabetic nephropathy through inhibition of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase. *Biomed J Pharmacother*. 2018; 99: 422-430.
- Cure MC, Cure E, Kalkan Y, Kirbas A, Tumkaya L, Yilmaz A, Turkyilmaz AK, Sehitoglu I, Yuces S.** Infliximab modulates cisplatin-induced hepatotoxicity in rats. *Balkan Med J*. 2016; 33(5): 504-511.
- Çoşkun P, Benzer F, Kandemir FM, Yıldırım S, Küçükler S.** Ratlarda kurşun asetat kaynaklı karaciğer hasarı üzerine chrysin' in etkilerinin araştırılması. *Tr Doğa ve Fen Derg*. 2021; 8(2): 250-261.
- Dhar BS, Kumar JM, Sistla R.** Baicalein, a bioflavonoid, prevents cisplatin-induced acute kidney injury by up-regulating antioxidant defenses and down-regulating the maps and NF- $\kappa$ B pathways. *Nature*. 2015; 10: 39-52.
- Eldutar E, Kandemir FM, Kucukler S, Caglayan C.** Restorative effects of Chrysin pretreatment on oxidant-antioxidant status, inflammatory cytokine production, and apoptotic and autophagic markers in acute paracetamol-induced hepatotoxicity in rats: An experimental and biochemical study. *J Biochem Mol Toxicol*. 2017; 31: 1-6.
- Geyer JW, Dabich D.** Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates. *Anal Biochem*. 1971; 39: 412-417.
- Grover JK, Yadav S, Vats V.** Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. *J Ethnopharmacol*. 2002; 81(1): 81-100.
- Gur C, Kandemir FM, Darendelioglu E, Caglayan C, Kucukler S, Kandemir O, İleritürk M:** Morin protects against acrylamide-induced neurotoxicity in rats: an investigation into different signal pathways. *Environ Sci Pollut Res*. 2021; DOI:10.1007/s11356-021-14049-4.
- Gür C, Kandemir FM, Genç A.** Bortezomib ile kalp hasarı oluşturulan ratlarda berberinin oksidatif ve nitroztatif stres üzerine etkisi. *Tr Doğa ve Fen Derg*. 2020; 9(2): 118-126.
- Hanedan B, Kirbas A, FM Kandemir, Aktas MS, Yıldız A.** Evaluation of arginase activity, nitric oxide and oxidative stress status in sheep with contagious agalactia. *Acta Vet Hung*. 2017; 65: 394-401.
- Hanedan B, Ozkaraca M, Kirbas A, Kandemir FM, Aktas MS, Kilic K, Comakli S, Kucukler S. Bilgili A.** Investigation of the effects of hesperidin and chrysin on renal injury induced by colistin in rats. *Biomed J Pharmacother*. 2018; 10(1): 1607-1616.
- Heeba GH, Mahmoud ME.** Dual effects of quercetin in doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats and its modulation of the cytotoxic activity of doxorubicin on human carcinoma cells. *Environ Toxicol*. 2016; 31(5): 624-636.
- Hemalatha KL, Prince PSM.** Anti-inflammatory and anti-thrombotic effects of zingerone in a rat model of myocardial infarction. *Eur J Pharmacol*. 2016; 791: 595-602.
- İleritürk M, Benzer F, Aksu EH, Yıldırım S, Kandemir FM, Dogan T, Genc A.** Chrysin protects against testicular toxicity caused by lead acetate in rats with its antioxidant, anti-inflammatory, and antiapoptotic properties. *J Food Biochem*. 2020; 45(2): e13593.
- Ince S, Keles H, Erdogan M, Hazman O, Kucukkurt I.** Protective effect of boric acid against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. *Drug Chem Toxicol*. 2012; 35: 285-292.
- İleritürk M, Doğan T, Kandemir Ö.** Ratlarda bortezomib kaynaklı dalak hasarı üzerine berberinin arginaz aktivitesi ve oksidan-antioksidan parametreler ile incelenmesi. *Kocatepe Vet J*. 2021; 14(1): 6-15.
- Kandemir F, Yüksel M, Benzer F, Özdemir N.** Sağlıklı ve piyometralı ineklerde eritrosit arginaz aktivitesi ve plazma nitrik oksit düzeyi. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg*. 2010; 5(3): 107-112.
- Kandemir FM, Küçükler S, Çağlayan C.** Ratlarda Methotrexate Kaynaklı Karaciğer Toksisitesine Karşı Silymarin ve Naringin'in Yararlı Etkileri. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg*. 2017a; 12 (2): 167-177.
- Kandemir FM, Yıldırım S, Kucukler S, Caglayan C, Mahamadu A, Dortbudak MB.** Therapeutic efficacy of zingerone against vancomycin-induced oxidative stress, inflammation, apoptosis and aquaporin 1 permeability in rat kidney. *Biomed J Pharmacother*. 2018a; 105: 981-991.
- Kandemir FM, Benzer E, Ozkaraca M, Ceribasi S, Yildirim NC, Ozdemir N.** Protective antioxidant effects of grape seed extract in a cisplatin-induced hepatotoxicity model in rabbits. *Rev Med Vet*. 2012; 163(11): 539-545.
- Kandemir FM, Caglayan C, Darendelioglu E, Kucukler S, Izol E, Kandemir O.** Modulatory effects of carvacrol against cadmium-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity by molecular targeting regulation. *Life Sci*. 2021; 277:119610.
- Kandemir FM, Kucukler S, Caglayan C, Gur C, Batil AA, Gülçin I.** Therapeutic effects of silymarin and naringin on methotrexate-induced nephrotoxicity in rats: Biochemical evaluation of anti-inflammatory, antiapoptotic, and antiautophagic properties. *J Food Biochem*. 2017b; 41: 69-76.
- Kandemir FM, Kucukler S, Eldutar E, Caglayan C, Gülçin İ.** Chrysin protects rat kidney from paracetamol-induced oxidative stress, inflammation, apoptosis, and autophagy: A Multi-Biomarker Approach. *Sci Pharm*. 2017c; 85 (1): 4.
- Kandemir FM, Ozkaraca M, Kuçukler S, Caglayan C, Hanedan B.** Preventive effects of hesperidin on diabetic nephropathy induced by streptozotocin via modulating TGF- $\beta$ 1 and oxidative DNA damage. *Toxin Rev*. 2017d; 10: 1080.
- Kandemir FM, Ozkaraca M, Yildirim AB, Hanedan B, Kirbas A, Kilic K.** Rutin attenuates gentamicin-induced renal damage by reducing oxidative stress, inflammation, apoptosis, and autophagy in rats. *Ren Fail*. 2015; 37(3): 518-525.
- Kandemir FM, Özdemir N.** Koyun dalak doku arginazının bazı kinetik özellikleri. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*. 2009; 15: 553-559.
- Kandemir FM, Özdemir N.** L-Lizin ve L-ornitinin sığır böbrek doku arginaz aktivitesi üzerine inhibisyon etkisi. *F Ü Sağ Bil Vet Derg*. 2008; 22(1): 1-4.
- Kandemir FM, Yıldırım S, Caglayan C, Kucukler S, Eser G.** Protective effects of zingerone on cisplatin-induced nephrotoxicity in female rats. *Environ Sci Pollut Res*. 2019; 26: 22562- 22574.
- Kandemir FM, Yuksel M, Ozdemir N, Devci H.** A different approach to diagnosis of subclinical mastitis: Milk arginase activity. *Vet. Arhiv*. 2013; 83: 603-610.
- Kaymaz MB, Kandemir FM, Pamukçu E, Eröksüz Y, Özdemir N.** Effects of aqueous artichoke (cynara scolymus) leaf extract on hepatic damage generated by alpha-amanitine. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*. 2017; 23(1): 155-160.
- Koc A, Duru M, Ciralik H, Akcan R, Sogut S.** Protective agent, erdosteine, against cisplatin induced hepatic oxidant injury in rats. *Mol Cell Biochem*. 2015; 278: 79-84.

- Kopylchuk HP, Nykolaichuk IM, Zhuretska OM.** Rat liver arginase system under acetaminophen-induced toxic injury and protein deprivation. *Ukr Biochem J.* 2017; 89(2): 92-98.
- Kucukler S, Benzer F, Yildirim S, Gur C, Kandemir FM, Bengu AS, Ayna A, Caglayan C, Dortbudak MB.** Protective Effects of Chrysin Against Oxidative Stress and Inflammation Induced by Lead Acetate in Rat Kidneys: a Biochemical and Histopathological Approach. *Biol Trace Elem Res.* 2021a; 199:1501-1514.
- Kucukler S, Comakli S, Ozdemir S, Caglayan C, Kandemir FM.** Hesperidin protects against the chlorpyrifos-induced chronic hepato-renal toxicity in rats associated with oxidative stress, inflammation, apoptosis, autophagy, and up-regulation of PARP-1/VEGF. *Environ Toxicol.* 2021b; 36:1600-1617.
- Kucukler S, Darendelioglu E, Caglayan C, Ayna A, Yildirim S, Kandemir FM.** Zingerone attenuates vancomycin-induced hepatotoxicity in rats through regulation of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Life Sci.* 2020; 259: 118382.
- Kumar L, Chhibber S, Harjai K.** Hepatoprotective effect of zingerone (4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) butan-2-one) in lipopolysaccharide induced liver injury mouse model through down regulation of inflammatory mediators. *Int J Pharmacogn and Phytochem Res.* 2014; 6(2): 308-314.
- Küçükler S, Çomaklı S, Özdemir S, Kandemir FM.** Ratlarda dozetaksel kaynaklı testis toksisitesi üzerine silimarinin etkileri: biyokimyasal, moleküler ve histopatolojik değerlendirme. *F Ü Sağ Bil Vet Derg.* 2020; 34(1): 13-21.
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ.** Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265-275.
- Mani V, Siddique AI, Arivalagan S, Thomas NS, Namasivayam N.** Zingerone ameliorates hepatic and renal damage in alcohol-induced toxicity in experimental rats. *Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis.* 2016; 6(3): 125.
- Manjunatha JR, Bettadaiah BK, Negi PS, Srinivas P.** Synthesis of quinoline derivatives of tetrahydrocurcumin and zingerone and evaluation of their antioxidant and antibacterial attributes. *Food Chem.* 2013; 136: 650-658.
- Matkovics B, Szabo L, Varga IS.** Determination of enzyme activities in lipid peroxidation and glutathione pathways. *Labor diagnosztika.* 1988; 15: 248-249.
- Mercantepe F, Mercantepe T, Adnan T, Yilmaz A, Tumkaya L.** Protective effects of amifostine, curcumin, and melatonin against cisplatin-induced acute kidney injury. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2018; 6: 25-53.
- Nemat A, Summya R, Sana N, Syed KH, Sarwat S.** Beneficial effects of chrysin against methotrexate-induced hepatotoxicity via attenuation of oxidative stress and apoptosis. *Mol Cell Biochem.* 2014; 385: 215-223.
- Özçelik M, Kandemir FM, Özdemir N.** Koyun böbrek doku arginazının etilen diamin tetra asetik asit (edta), para kloromerküri benzoik asit (p-cmba), n-etil maleimid (nem) tarafından inhibisyonu ve inhibisyon kinetiği. *F Ü Sağ Bil Vet Derg.* 2010; 24: 23-27.
- Penelope DS, Francisco JL, Montserrat D, Mart P, ElsaSanchez-Lopez J, Thomaleg M, Jos ML, Ana IM.** Differential effect of quercetin on cisplatin-induced toxicity in kidney and tumor tissues. *Food Chem Toxicol.* 2017; 107: 226-236.
- Persson T, Popescu BO, Cedazo-Minguez A.** Oxidative stress in Alzheimer's disease: Why did antioxidant therapy fail. *Oxid Med Cell Longev.* 2014; 18: 42-73.
- Placer ZA, Cushman LL, Johnson BC.** Estimation of product of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biochemical systems. *Anal Biochem.* 1966; 16: 359-364.
- Poveda J, Sanz AB, Carrasco S, Ruiz-Ortega M, Cannata-Ortiz P, Sanchez-Nino MD, Ortiz A.** Bcl3: a regulator of NF- $\kappa$ B inducible by TWEAK in acute kidney injury with anti-inflammatory and antiapoptotic properties in tubular cells. *Exp Mol Med.* 2017; 49: 352-369.
- Purdy M, Kokki M, Anttila M.** Does the rectus sheath block analgesia reduce the inflammatory response biomarkers' IL-1ra, IL6, IL-8, IL-10 and IL-1beta concentrations following surgery. A randomised clinical trial of patients with cancer and benign disease. *Anticancer Res.* 2016; 36: 3005-3111.
- Saad SY, Najjar TA, Alashari M.** Role of non-selective adenosine receptor blockade and phosphodiesterase inhibition in cisplatin-induced nephrogonadal toxicity in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2004; 31(12): 862-867.
- Saffhi MM.** nephroprotective effect of zingerone against ccl4-induced renal toxicity in swiss albino mice: molecular mechanism. *Oxid Med Cell Longev.* 2018; 1-7.
- Sedlak J, Lindsay RH.** Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem.* 1968; 25: 192-205.
- Soliman AF, Anees LM, Ibrahim DM.** Cardioprotective effect of zingerone against oxidative stress, inflammation, and apoptosis induced by cisplatin or gamma radiation in rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2018; 391(8): 819-832.
- Songa J, FanH, Li H, Ding H, Lv Q, Hou S.** Zingerone ameliorates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by inhibiting Toll-like receptor 4 signaling pathway. *Eur J Pharmacol.* 2016; 772: 108-114.
- Sun Y, Oberley LW, Li Y.** A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem.* 1988; 34: 497-500.
- Wandall JH.** Etiology of chronic liver disease in ethiopia: a case control study with special reference to viral hepatitis and alcohol. *EC Gastroenterol Dig Syst.* 2018; 5: 120-128.
- Yardim A, Kandemir FM, Çomaklı S, Ozdemir S, Caglayan S, Kucukler S, Celik H.** Protective effects of curcumin against paclitaxel-induced spinal cord and sciatic nerve injuries in rats. *Neurochem Res.* 2021; 46: 379-395.
- Yardim A, Kandemir FM, Ozdemir S, Kucukler S, Çomaklı S, Gur C, Celik H.** Quercetin provides protection against the peripheral nerve damage caused by vincristine in rats by suppressing caspase 3, NF- $\kappa$ B, ATF-6 pathways and activating Nrf2, Akt pathways. *Neurotoxicology.* 2020; 81:137-146.
- Yildirim NC, Kandemir FM, Benzer F.** Beneficial effects of grape seed extract against cisplatin-induced testicular damage in rabbits. *Dig J Nanomat Biostruct.* 2011; 6: 155-9.
- Yildirim NC, Kandemir FM, Ceribasi S, Ozkaraca M, Benzer F.** Pomegranate seed extract attenuates chemotherapy-induced liver damage in an experimental model of rabbits. *Cell Mol Biol.* 2013; 59: 1842-1847.
- Yilmaz S, Kandemir FM, Kaya E, Ozkaraca M.** Chemoprotective effects of propolis on aflatoxin b1-induced hepatotoxicity in rats: oxidative damage and hepatotoxicity by modulating tp53, oxidative stress. *Curr Proteom.* 2020; 17(3): 191-199.