



ARAŞTIRMA MAKALESİ

Doksorubisinin neden olduğu organ hasarlarında *Nerium oleander* distilatının koruyucu etkinliğinin belirlenmesi

Burak Dik^{1*}, Ayşe Er¹, Orhan Çorum²

¹Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 42075, Konya,
²Dicle Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 21280, Diyarbakır, Türkiye
Geliş: 14.02.2014, Kabul: 24.02.2014
*burakdik@selcuk.edu.tr

Özet

Dik B, Er A, Çorum O. Doksorubisinin neden olduğu organ hasarlarında *Nerium oleander* distilatının koruyucu etkinliğinin belirlenmesi.

Abstract

Dik B, Er A, Çorum O. Determination of protective effectiveness of *Nerium oleander* distillation in doxorubicin-induced organ damages.

Eurasian J Vet Sci, 2014, 30, 2, 63-67
DOI:10.15312/EurasianJvetSci.201425920

Amaç: Araştırmanın amacı doksorubisinin neden olduğu oksidatif hasar ve diğer yan etkilere *Nerium oleander* (NO) distilatının etkisini araştırmaktır.

Aim: The aim of this study was to investigate that effect of *Nerium oleander* (NO) distillate on doxorubicin-induced oxidative damage and other side effects.

Gereç ve Yöntem: NO yaprakları toplandıktan sonra distilasyonu yapılarak liyofilize edildi. Araştırmada 28 adet rat, Kontrol, Doksorubisin (3 mg/kg, iki günde bir peritonici, 6 uygulama), NO (1 mg/kg/gün, oral) ve Doksorubisin (3 mg/kg, iki günde bir peritonici, 6 uygulama) + NO (1 mg/kg/gün, oral) olmak üzere 4 gruba ayrıldı ve uygulamalar 11 gün süresince yapıldı. Son uygulamadan 24 saat sonra anestezi altındaki ratların kalplerinden kan alındı ve hemen ötenazi edildi. Ayrıca kalp, karaciğer ve böbrek organları alınarak homojenize edildi. Organ tiobarbiturik asit türevi reaktif maddeler (TBARS) düzeyleri ELISA, serum biyokimyasal değerleri otoanalizörle ve tam kan değerleri kan hücresi sayım cihazında belirlendi.

Materials and Methods: NO leaves were collected, distilled and lyophilized. In the current research, 28 rats were divided into 4 groups; Control, Doxorubicin (3 mg/kg, every other day, intraperitoneally), NO (1 mg/kg, SID, PO) and Doxorubicin (3 mg/kg, every other day, intraperitoneally) + NO (1 mg/kg, SID, PO). All treatments were performed 11 days. At 24 hours after the last administration, blood samples were taken from the hearts under general anesthetizes, and euthanized immediately. Also, heart, liver and kidney were taken and homogenized. Tissue thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) levels, serum biochemical and hemogram values were measured by ELISA, autoanalyzer and blood cell counter, respectively.

Bulgular: Doksorubisin grubunun böbrek TBARS değeri NO distilatı grubundan yüksek ($P<0.05$) belirlenirken, Doksorubisin grubunun kalp TBARS değeri Doksorubisin + NO distilatı grubundan düşük ($P<0.05$) belirlendi. Doksorubisin uygulamasının kan hücreleri sayıları, hemoglobin ve hematokrit düzeylerini Kontrol grubuna göre düşürdüğü ($P<0.05$), Doksorubisin + NO distilatı uygulamasının sadece hematokrit değerini yükselttiği belirlendi. Doksorubisin uygulamasının serum total protein ile albümin düzeylerini Kontrol grubuna göre düşürdüğü ($P<0.05$), Doksorubisin + NO distilatı uygulamasının Kontrol grubuna göre aspartat aminotransferaz ile kan üre nitrojen değerlerini yükselttiği ($P<0.05$) ve total protein, albümin ile kreatinin değerlerini düşürdüğü ($P<0.05$) belirlendi.

Results: Heart TBARS values of the doxorubicin group were lower ($P<0.05$) than Doxorubicin + NO distillate group, while kidney TBARS values of the doxorubicin group were higher ($P<0.05$) than the NO distillate group. Although doxorubicin decreased ($P<0.05$) blood cell counts, hemoglobin and hematocrit levels compared to Control group, administration of doxorubicin + NO distillate ameliorated only hematocrit levels. Doxorubicin decreased ($P<0.05$) serum total protein and albumin levels compared to Control group, while Doxorubicin + NO distillate increased ($P<0.05$) aspartate aminotransferase and blood urea nitrogen levels and decreased ($P<0.05$) total protein, albumin and creatinine levels.

Öneri: Mevcut araştırmada kullanılan NO distilatı düzeyinin, doksorubisinin neden olduğu istenmeyen etkileri engellemede belirgin etkisinin olmadığı ifade edilebilir.

Conclusions: It may be stated that levels of NO distillate used in the current research do not prevent the doxorubicin caused side effects.

Anahtar kelimeler: Doksorubisin, *Nerium oleander*, yan etki.

Keywords: Doxorubicin, *Nerium oleander*, side effect.





Giriş

Antrasiklin grubunda tanımlanan doksorubisin (Doks, adriamisin) *Streptomyces peucetius* tarafından üretilen ve kanser tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Etken doğrudan sitotoksiktir ve hem DNA hem de RNA sentezini engeller. İlaç karaciğerden metabolize olup aktif ve inaktif metabolitlerine dönüştükten sonra başlıca safra ile itrah edilir. Doks hem beşeri hem de veteriner hekimlik alanında birçok kanser türünde (lenfoma, lösemi, solid tümörler vs) geniş kullanım alanı bulmaktadır. Ancak etkenin kardiyotoksik yan etkisi belirgindir ve bu etkisini oksidatif stres oluşturarak yapmaktadır. Ayrıca kemik iliği depresyonu, flebit, anafilaksi, ürtiker, generalize eritem, kusma, ishal, kolitis, anoreksi, histamin salınımında artış, renal hasar ve kilo kaybı gibi yan etkileri bulunmaktadır. Yapılan deneysel araştırmalarda doza bağlı olarak hepatik hasar da yapabileceği bildirilmiştir (Barton 2001, Hohenhaus ve ark 2002, Alshabanah ve ark 2010). Kanser dokusunda, tedavide kullanılan antineoplastiklere karşı zaman içinde direnç gelişebileceği belirlenmiştir. Birçok kanser türünün tedavisinde kullanım alanı bulan Doks'e karşı direnç gelişebildiği, mekanizmanın kanserli dokularda yüksek miktarlarda belirlenen ve bir taşıyıcı protein olan p-glikoprotein üzerinden gelişebileceği belirlenmiştir. Bir pompa gibi çalışan sistem hızlı bir şekilde ilacı hücre dışına atarak etkinliğinin oluşmasını engellemektedir (Akyol 2004, Borst ve ark 2007, Yıldırım ve Şahin 2008).

Serbest radikaller kararsız yapılı ve kısa ömürlü moleküllerdir. Canlıda, en fazla oksijen kaynaklı serbest radikaller (SOR) üretilmektedir. Canlıda SOR'i birçok neden tarafından üretilse de özellikle mitokondrial enerji üretimi esnasında oluşmaktadır. Üretilen SOR'i endojen (Glutasyon peroksidaz, süperoksit dismutaz vs) veya eksojen (Vitamin E, askorbik asit, selenyum vs) antioksidanlarca etkisizleştirilir ve bu şekilde oksidanlar ile antioksidanlar denge halinde bulunurlar. Denge, oksidanlar lehine değiştiği durumlarda radikaller lipid, karbonhidrat ve DNA gibi yapılara zarar verirler. Özellikle lipid yapıda yaptıkları etkiler sonucu lipid peroksidasyonu gelişir. Gelişen durum oksidatif hasar olarak tanımlanırken, hasarın biyolojik belirteçleri olarak tiobarbiturik asit türevi reaktif maddeler (TBARS) veya malondialdehid (MDA) düzeylerinden faydalanılmaktadır (Yazar ve Traş 2002, Lykkesfeldt 2007).

Tedavide kullanılan ilaçların istenen etkileri yanında istenmeyen yan etkileri (Kaya ve Ünsal 2002) veya öngörülemez ters (Doğan 2011) etkileri de gözlenebilmektedir. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların ise yan etkileri oldukça belirgindir (Barton 2001, Hohenhaus ve ark 2002). İlaçların istenmeyen etkileri hematolojik ve biyokimyasal bazı parametrelerin ölçümü ile değerlendirilebilir. Kanda ölçülen yüksek kreatin kinaz-MB (CK-MB) düzeyi kalp hasarının belirteci kabul edilirken, alanin aminotransferaz (ALT),

aspartat aminotransferaz (AST), total protein ile albümin karaciğer fonksiyonu hakkında bilgi verir. Yüksek kreatinin ve kan üre nitrojen (BUN) düzeyi ise böbrek hasarı belirteci olarak kabul edilmektedir. Tam kan değerleri ise kemik iliği fonksiyonu veya sıvı-elektrolit denge hakkında bilgi vermektedir (Turgut 2000).

Türkiye'de zakkum olarak bilinen *Nerium oleander* (NO) bitkisi Akdeniz bölgesinde doğada kendiliğinden yetişirken, ayrıca park ve bahçelerde süs bitkisi olarak yetiştirilmektedir. Bitkinin bütün kısımları zehirlidir. Tıp alanında bazı hastalıklarda ekstraktlarının kullanımı önerilse de ölümcül derecede zehirliliği kullanımını sınırlandırmaktadır. Toksikitenin ise kalp zehri olarak etkiyen oleandrin kaynaklandığı düşünülmektedir (Baytop 1984, Ozdemir ve ark 2011). Ancak son yıllarda NO bitkisinin distilatı ile ilgili araştırmalar yapılmaya başlanmış, hücre kültürü ve canlı organlardaki etkileri incelenerek tedavide zehirlilik göstermeden rol alabileceği bildirilmiştir. Araştırmalarda distilatın antibakteriyal-antifungal etkisinin bulunmadığı (Dik ve ark 2013), ratlarda akut zehirlilik denemesinde canlı ağırlık, mortalite, hematolojik ve biyokimyasal değerlere etkisinin olmadığı (Dik ve ark 2012), bazı hücre hatlarında sitotoksik etkisinin bulunmadığı (Kars ve ark 2011) ve deneysel olarak oluşturulan tip 2 diyabette faydalı etkilerinin varlığı (Bas ve ark 2012, Yazihan ve ark 2013) bildirilmiştir. Türkiye'de zakkum kanser tedavisinde alternatif tedavi olarak kullanılmaktadır (Kav ve ark 2008). NO bitkisinin kanserli dokuda antineoplastiklere karşı oluşan temel direnç mekanizmalarından biri kabul edilen p-glikoprotein üzerine etkinliğinin incelendiği araştırmalarda, ekstraktının pompa sistemini inhibe edebileceği (Turan ve ark 2006), ancak distilatının etkisinin bulunmadığı ve bazı kanser ilaçlarının etkisini potansiyalize etmediği belirlenmiştir (Kars ve ark 2013).

Mevcut araştırmada NO distilatının Doks'in neden olduğu oksidatif hasar, biyokimyasal (Kreatin kinaz-MB, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, total protein, albümin, kreatinin, kan üre nitrojen) ve hematolojik (Akyuvar sayısı, alyuvar sayısı, trombosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit düzeyi) parametreler üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Yaprakları toplanan NO bitkisi biyoloji bölümü tarafından doğrulandı. Yaprakları yıkandıktan sonra doğrandı ve sıcak suda (100 g/1000 mL) kaynatılarak distilasyon cihazında distilasyonu yapıldı. Elde edilen sıcak su distilatı liyofilizatörle (FDT-8618 Freeze Dreyer, Operon, Korea) liyofilize edildi (Bas ve ark 2012). Araştırma prosedürü Etik Kurul tarafından onaylandı. Çalışmada 28 dişi rat 4 eşit gruba ayrıldı. Kontrol grup: Sağlıklı kontrol olarak sadece serum



fizyolojik solüsyonu intraperitoneal olarak uygulandı. 2. Grup (Doks): 3 mg/kg dozda doksorubisin (Doxo-Teva, 10 mg flakon, Med-İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul, Turkey) intraperitoneal olarak gün aşırı olacak şekilde 6 uygulama yapılarak toplamda 18 mg/kg dozunda uygulandı (Alshabnah ve ark 2010); 3. Grup (NO): NO distilatı 1 mg/kg/gün dozunda gavaj yöntemiyle deney süresince verildi. 4. Grup (Doks + NO): 3 mg/kg dozda doksorubisin intraperitoneal olarak 1, 3, 5, 7, 9 ve 11. günlerde ve deney süresince NO distilatı 1 mg/kg/gün dozunda gavaj yöntemiyle uygulandı. Son doksorubisin uygulamasından 24 saat sonra hayvanlardan anestezi (Tiopental, 70 mg/kg, IP) altında kalpten kan alındıktan sonra servikal dislokasyon yöntemiyle ötenazi edildi ve kalp, böbrek ve karaciğer dokuları alındı. Alınan kalp, karaciğer ve böbrek dokuları homojenize edilerek doku TBARS (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA) düzeyleri ELISA okuyucusunda (Bio-Tek Instruments Inc., MWGt Lambda Scan 200) belirlendi. Alınan kan örneklerinden hematolojik (Akyuvar sayısı, alyuvar sayısı, trombosit sayısı, hemoglobin, hematokrit) ve biyokimyasal (CK-MB, ALT, AST, total protein, albümin, kreatinin, BUN) parametreler sırasıyla kan hücresi

sayım cihazı (Mindray Bio-Medical Electronics, Shenzen, China) ve otoanalizörde (ILab-300 bioMérieux Diagnostics, Milan, Italy) belirlendi.

Araştırma sonuçları ANOVA ve posthoc test olarak Duncan testi ile değerlendirildi (SPSS 19.0). $P < 0.05$ değeri istatistiki açıdan önemli kabul edildi.

Bulgular

Doku TBARS düzeyleri Tablo 1'de, hematolojik ve biyokimyasal parametreler Tablo 2'de sunuldu. Böbrek TBARS değeri Doks grubunda NO grubundan daha yüksek ($P < 0.05$) belirlenirken, kalp TBARS düzeyi Doks grubunda Doks+NO grubundan daha düşük ($P < 0.05$) belirlendi. NO distilatı uygulamalarının karaciğer TBARS düzeylerine etkisinin olmadığı tespit edildi. Doks ve NO distilatı uygulamalarının hematolojik parametrelere etkisi değerlendirildiğinde, Doks uygulamasının kan hücreleri, hemoglobin ve hematokrit düzeylerini Kontrol grubuna göre düşürdüğü ($P < 0.05$), NO distilatı uygulamasının etkisinin olmadığı ve Doks+NO

Tablo 1. Doksorubisin (Doks) ve *Nerium oleander* (NO) distilatı uygulamalarının doku tiobarbiturik asit türevi reaktif maddeler (TBARS) düzeylerine etkisi (mean±SE).

	Kontrol	NO	Doks	Doks+NO
TBARS _{böbrek} (µM)	1.68±0.12 ^{AB}	1.30±0.09 ^B	1.99±0.11 ^A	1.66±0.09 ^{AB}
TBARS _{karaciğer} (µM)	1.10±0.09	1.13±0.13	0.73±0.12	0.94±0.06
TBARS _{kalp} (µM)	1.25±0.08 ^{AB}	1.19±0.05 ^{AB}	0.73±0.05 ^B	1.27±0.23 ^A

^{A,B}. Aynı satırdaki farklı harfler istatistiki açıdan farklıdır ($P < 0.05$).

Tablo 2. Doksorubisin (Doks) ve *Nerium oleander* (NO) distilatı uygulamalarının hematolojik ve biyokimyasal parametrelere etkisi (mean±SE).

Parametreler	Kontrol	NO	Doks	Doks+NO
WBC (x10 ⁹ /L)	6.51±0.53 ^A	6.08±0.65 ^A	3.38±0.28 ^B	1.31±0.27 ^C
RBC (x10 ¹² /L)	6.55±0.23 ^A	5.60±0.37 ^{AB}	5.33±0.09 ^B	5.56±0.21 ^B
PLT (x10 ⁹ /L)	634±27.8 ^A	573±54.6 ^A	259±26.6 ^B	220±19.6 ^B
Hemoglobin (g/L)	119±4.26 ^A	109±4.37 ^{AB}	91.0±0.89 ^C	95.0±4.46 ^{BC}
Hematokrit %	42.1±1.77 ^A	40.3±1.52 ^A	33.7±0.55 ^B	37.0±1.28 ^{AB}
CK-MB (U/L)	304±27.3	421±83.2	469±43.1	497±44.1
ALT (U/L)	51.3±6.62 ^{AB}	65.3±7.51 ^A	33.6±1.11 ^B	32.8±3.05 ^B
AST (U/L)	83.0±8.54 ^B	112±9.64 ^{AB}	108±16.4 ^{AB}	156±13.0 ^A
Tpro (g/dL)	7.35±0.17 ^A	7.56±0.30 ^A	4.55±0.28 ^B	5.10±0.08 ^B
ALB (g/dL)	3.65±0.05 ^A	3.76±0.15 ^A	2.43±0.11 ^B	2.36±0.06 ^B
Cre (mg/dL)	0.47±0.02 ^A	0.43±0.03 ^{AB}	0.33±0.03 ^{AB}	0.32±0.04 ^B
BUN (mg/dL)	30.1±1.92 ^B	34.0±3.47 ^B	35.6±4.22 ^B	55.3±6.11 ^A

WBC: Akyuvar, RBC: Alyuvar, PLT: Trombosit, CK-MB: Kreatin kinaz-MB, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, Tpro: Total protein, ALB: Albümin, Cre: Kreatinin, BUN: Kan üre nitrojen. ^{A,B,C}. Aynı satırdaki farklı harfler istatistiki açıdan farklıdır ($P < 0.05$).



uygulamasının sadece hematokrit değerini düzelttiği belirlendi. Kontrol grup değerler ile kıyaslandığında NO uygulamasının biyokimyasal değerlere etkisinin olmadığı, Doks uygulamasının total protein ile albümin düzeylerini düşürdüğü, Doks+NO uygulamasının AST ile BUN değerlerini yükselttiği ve total protein, albümin ile kreatinin değerlerini düşürdüğü belirlendi.

Tartışma

Doks hem beşeri hem de veteriner hekimlikte birçok kanser türünün tedavisinde kullanılan antikanser bir ilaçtır. Ancak ilacın birçok organ ve dokuya zararlı etkileri bulunmaktadır (Barton 2001, Hohenhaus ve ark 2002, Alshabanah ve ark 2010).

Mevcut araştırmada Doks grubu kalp TBARS düzeyi, Kontrol grup değeri ile benzer belirlenirken, Doks+NO grubu düzeyinde yüksek belirlendi ($P<0.05$, Tablo 1). Doks'in kalp TBARS (Abdel-Raheem ve Abdel-Ghany 2009), böbrek TBARS (Hrenak ve ark 2013) ve karaciğer MDA (Zolfagharzadeh ve Roshan 2013) düzeylerini yükselterek oksidatif hasara neden olduğu belirtilmiştir. Mevcut ve diğer araştırmaların sonuçları değerlendirildiğinde, Doks'in sadece kalp değil diğer organlarda da oksidatif hasara neden olabileceği ve bu etkinin uygulanan doz ve süreye bağlı olarak değişebileceği ifade edilebilir. Ayrıca NO distilatının kalp, karaciğer ve böbrekler üzerinde oksidatif hasara neden olmadığı belirtilebilir.

Bu araştırmada Doks uygulaması sonrasında kan parametrelerinde (Akyuvar sayısı, alyuvar sayısı, trombosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri) Kontrol grubuna göre düşme belirlendi ($P<0.05$, Tablo 2). Kan tablosunda belirlenen değişimler, Doks'in kemik iliği üzerine depresif etkisinden (Hohenhaus ve ark 2002, Lorusso ve ark 2007) kaynaklanabilir. Araştırmada NO distilatı uygulamasının kan tablosu değerlerine etkisi belirlenmezken, Doks'in neden olduğu değişimlerden ise sadece hematokrit değeri yükselttiği belirlendi (Tablo 2). NO distilatının ratlarda oral uygulama sonrasında akut toksik etkisinin olmadığı ve kan tablosunu değiştirmedeği belirlenmiştir (Dik ve ark 2012). Mevcut sonuçlar değerlendirildiğinde, NO distilatının kan tablosu üzerine olumsuz etkisinin bulunmadığı, ancak Doks'in kan hücreleri üzerindeki baskılayıcı etkilerini de düzeltmediği ifade edilebilir.

Mevcut araştırmada NO distilatının kan tablosuna, kalp, karaciğer ve böbrek hasar belirteçlerine etkisinin olmadığı belirlendi (Tablo 2). Ratlarda NO distilatının biyokimyasal değerlere etkisinin olmadığı ifade edilmiştir (Dik ve ark 2012). Doks uygulamasının karaciğer sentez yeteneği belirteçleri olan protein ile albümin düzeylerini düşürdüğü, Doks ile birlikte NO distilatı uygulamasının ise ayrıca

karaciğer (AST) ve böbrek (BUN) hasar belirteçlerini yükselttiği tespit edildi (Tablo 2). Ratlarda Doks'in karaciğerde hasara neden olduğu, böbrek, karaciğer ve safra kanalı hasar belirteçlerini yükselttiği bildirilmiştir (Ayla ve ark 2009, Alshabanah ve ark 2010, El-Moselhy ve El-Sheikh 2014). Mevcut sonuçlar değerlendirildiğinde, NO distilatının böbrek ve karaciğer hasarına neden olmadığı, ancak Doks ile birlikte uygulandığında Doks'in organlar üzerindeki istenmeyen etkisini artırabileceği ifade edilebilir.

Öneriler

Sonuç olarak Doks'in oksidatif stres, kan tablosunda bozulma ile organ hasarına neden olabileceği, NO distilatının tek başına güvenli olabileceği, ancak Doks'in neden olduğu yan etkileri engellemede yetersiz kaldığı ifade edilebilir.

Teşekkür

Mevcut araştırmanın özeti The XVIII International Congress "Phytopharm 2014" kongresine sunuldu.

Kaynaklar

- Abdel-Raheem IT, Abdel-Ghany AA, 2009. Hesperidin alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *J Egypt Natl Canc Inst*, 21,175-184.
- Akyol H, 2004. Kemoterapinin temel ilkeleri, XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, Hemşire Programı, pp: 159-163.
- Alshabanah OA, Hafez MM, Al-Harbi MM, Hassan ZK, Al Rejaie SS, Asiri YA, Sayed-Ahmed MM, 2010. Doxorubicin toxicity can be ameliorated during antioxidant L-carnitine supplementation. *Oxid Med Cell Longev*, 3,428-433.
- Ayla S, Oktar H, Tanrıverdi G, Cengiz M, Ozkılıç AC, Can G, Özücer B, Eser M, Sibel Demirci S, Batur S, 2009. Doksorubisin nedenli sıçan hepatotoksitesisine nikotinaidin (koruyucu) etkisi. *AÜJST*, 10, 229-238.
- Barton CL, 2001. Chemotherapy, in: *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics*, Ed: Boothe DM, WB Saunders Company, USA, pp:330-348.
- Bas AL, Demirci S, Yazihan N, Uney K, Ermis Kaya E, 2012. *Nerium oleander* distillate improves fat and glucose metabolism in high-fat diet-fed streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Endocrinol*, Article ID:947187.
- Baytop T, 1984. Türkiye'de Bitkilerle Tedavi, İ. Ü. Yayınları, No: 3255, İstanbul, Türkiye, pp:411.
- Borst P, Jonkers J, Rottenberg S, 2007. What makes tumors multidrug resistant?, *Cell Cycle* 6, 2782-2787.
- Dik B, Sayın Z, Çorum O, 2013. *Nerium oleander* distilatının antimikrobiyal etkisinin araştırılması. *Eurasian J Vet Sci*, 29, 150-152.





- Dik B, Uney K, Ozdemir O, Demirci S, Yazihan NA, Bas AL, 2012. Acute oral toxicity of *Nerium oleander* distillate in rats (Abstract). *J Vet Pharmacol Therap*, 35, 78-102.
- Doğan F, 2011. Veteriner hekimliğinde farmakovijilans. *Eurasian J Vet Sci*, 27, 19-25.
- El-Moselhy MA, El-Sheikh AA, 2014. Protective mechanisms of atorvastatin against doxorubicin-induced hepato-renal toxicity. *Biomed Pharmacother*, 68, 101-110.
- Hohenhaus AE, Peaston A, Maddison JE, 2002. Cancer chemotherapy, in: *Small Animal Clinical Pharmacology*, Eds: Maddison JE, Page SW, Church D, WB Saunders, NY, USA, pp:293-326.
- Hrenak J, Arendasova K, Rajkovicova R, Aziriova S, et al, 2013. Protective effect of captopril, olmesartan, melatonin and compound 21 on doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats. *Physiol Res*, 62, 181-189.
- Kars MD, Gündüz U, Uney K, Baş AL, 2013. Exploring a natural MDR reversal agent: potential of medicinal food supplement *Nerium oleander* leaf distillate. *Asian Pac J Trop Biomed*, 3, 644-649.
- Kars MD, Kars G, Gunduz U, Uney K, Bas AL, 2011. Effect of *Nerium oleander* distillate on MCF-7 breast cancer cell lines, *Abstracts / Current Opinion in Biotechnology*, 22, 126.
- Kav S, Hanoğlu Z, Algier L, 2008. Türkiyede kanserli hastalarda tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerinin kullanımı: Literatür taraması, *UHOD*, 1, 32-38.
- Kaya S, Ünsal A, 2002. İlaçların istenmeyen etkileri, in: *Veteriner Hekimliğinde Farmakoloji*, Eds: Kaya S, Pirinçci İ, Bilgili A, Cilt 1, üçüncü baskı, Medisan, Ankara, Türkiye, pp:142-152.
- Lorusso V, Manzione L, Silvestris N, 2007. Role of liposomal anthracyclines in breast cancer. *Annals of Oncology*, 18, 70-73.
- Lykkesfeldt J, 2007. Malondialdehyde as biomarker of oxidative damage to lipids caused by smoking. *Clin Chim Acta*, 380, 50-58.
- Ozdemir O, Ciftci MK, Maden M, 2011. Oleander poisoning in cattle. *Eurasian J Vet Sci*, 27, 73-76.
- Turan N, Akgün-Dar K, Kuruca SE, Kilicaslan-Ayna T, Seyhan VG, Atasever B, Meriçli F, Carin M, 2006. Cytotoxic effects of leaf, stem and root extracts of *Nerium oleander* on leukemia cell lines and role of the p-glycoprotein in this effect. *J Exp Ther Oncol*, 6, 31-38.
- Turgut K, 2000. Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis, Bahçivanlar Yayınevi, Konya, Türkiye.
- Yazar E, Tras B, 2002. Serbest oksijen radikalleri, antioksidan enzimler ve antibiyotikler. *Türk Vet Hek Derg*, 14, 42-44
- Yazihan N, Bas AL, Ermis E, Demirci S, Uney K, 2013. Increased glucose uptake and insulin binding activity of *Nerium oleander* in hepatocytes and adipocytes. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 19, 25-30.
- Yıldırım M, Şahin E, 2008. Veteriner farmakoloji ve toksikolojide transport proteinleri. *İstanbul Üniv Vet Fak Derg*, 34, 9-17.
- Zolfagharzadeh F, Roshan VD, 2013. Pretreatment hepatoprotective effect of regular aerobic training against hepatic toxicity induced by doxorubicin in rats. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14, 2931-2936.