



The Effect of Different Doses of Ellagic Acid on the Serum Lipid Profile and Total Antioxidant of Rat*

Songül AKKUŞ Yeter DEĞER

Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Biochemistry, Van, Turkey

Received: 17.02.2017

Accepted: 06.07.2017

SUMMARY

This study was planned to determine in which dose of ellagic acid it shows the optimum effect on lipid, lipoprotein and total antioxidant capacity. For this purpose, 40 male rats (Wistar-albino) weighing 200- 250 g were used. Control, group 1 (EA 3 mg/kg), group 2 (EA 10 mg/kg), group 3 (EA 12 mg/kg) and group 4 (EA 20 mg /kg) were designated, each containing 8 rats. Following orally application of ellagic acid (EA) every other day for eight weeks, from the blood samples taken; the measurement of triglyceride, cholesterol, LDL and HDL were determined by modular auto-analyzer using commercial kit. VLDL levels were calculated by formula. The total antioxidant capacity (TAS) was measured through spectrophotometer using the commercial kit. When compared with the control group, it was found that while TAS, triglyceride, HDL and VLDL levels were increased, LDL and cholesterol levels were decreased in the all EA applied groups. These changes weren't important statistically ($P>0.05$). Consequently, with regard to the data acquired in this study, it is recommended that in further research, the protective dose of ellagic acid is higher than 20 mg/kg/day and prolonged use

Key Words: Ellagic acid, Rat, HDL, LDL, Triglyceride, Cholesterol, TAS

ÖZET

Farklı Doz Ellajik Asitin Rat Serum Lipit Profili ve Total Antioksidan Üzerine Etkisi

Bu çalışma, ellajik asitin, lipit, lipoprotein ve total antioksidan kapasite üzerine optimum etkiyi hangi dozda gösterdiğini tespit etmek amacıyla planlandı. Bu amaçla 40 adet, 200-250 gr ağırlığında erkek rat (Wistar-albino) kullanıldı. Kontrol, 1. grup (EA 3 mg/kg), 2. grup (EA 10 mg/kg), 3. grup (EA 12 mg/kg) ve 4. grup (EA 20 mg/kg) olmak üzere her biri 8 rattan oluşan 5 grup oluşturuldu. Sekiz hafta boyunca, gün aşırı olarak ellajik asitin (EA) oral olarak uygulanmasını takiben, alınan kan örneklerinde, trigliserit, kolesterol, HDL ve LDL ölçümleri ticari kit kullanılarak modüler oto-analizör cihazında yapıldı. VLDL düzeyleri formülle hesaplandı. TAS ölçümü ticari kit kullanılarak spektrofotometrede gerçekleştirildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, EA verilen tüm gruplarda, TAS, HDL, VLDL ve trigliserit seviyelerinin artarken, LDL ve kolesterol seviyelerinin azaldığı tespit edildi. Bu değişiklikler istatistik olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen verilere dayanarak, yapılacak çalışmalarda, ellajik asitin koruyucu dozunun 20 mg/kg/gün düzeyinden yüksek olması ve uzun süre kullanılması önerilir.

Anahtar Kelimeler: Ellajik asit, Rat, HDL, LDL, Trigliserid, Kolesterol, TAS

GİRİŞ

Ellajik asit (2,3,7,8-tetrahidroksil [1] benzapiranol[5,4,3cde][1] benzopiran-5, 10-dione), nar, ahududu, çilek, üzüm gibi pek çok taneli meyvelerde (Clifford ve Scalbert 2000) ve cevizde (Lee ve Talcott 2002) bulunan bitkisel polifenol türü bir maddedir. Ellajik asit, ellagitaninlerin bazı kimyasal işlemler geçirmesi sonucunda oluşur (Chung ve ark. 1998). Ellajik asit, antioksidan, anti-inflamatuar, immünomodülatör, antimikotik, anti-kanserojenik (Solon ve ark. 2000; Festa ve ark. 2001) ve antihiperlipidemik (Devipriya ve ark. 2007) aktivitesi olan bir maddedir. Ayrıca yaşlanmayı

geciktirici etkisi de vardır (Stoner ve Mukhtar 1995). Ellajik asit, yıkıcı serbest oksijen radikallerini temizler veya bağlar, böylece antioksidan görevi yapar (Lino ve ark. 2001).

Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden karışık bir antioksidan savunma sistemine sahiptir (Erel 2004). Total antioksidan kapasite (TAS), biyolojik sıvılarda mevcut antioksidanların membranları ve diğer hücresel komponentleri oksidatif hasara karşı koruma kapasitesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (MacKinnon ve ark. 1999). Antioksidan sistemlerin ayrı

ayrı gösterilmesi, bu sistemler arasında sinerjik etkileşim olduğu için tercih edilmemektedir. Total antioksidan seviyenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verir. Bu nedenle, kanın antioksidan durumunu saptamada, TAS ölçümü yaygınlaşmıştır. Plazma antioksidan kapasite ölçümü, redoks durumu, fizyolojik, çevresel ve beslenme faktörlerinin değerlendirilmesinde yardımcı olur. Antioksidan yönünden zengin besinlerin uygulanmasından sonra kan antioksidan kapasitesindeki değişiklikler hakkında bilgi verir (Ghiselli ve ark. 2000; Erel 2004).

Lipidler biyolojik yaşamın her alanında kritik rol oynarlar. Hücrelerin yapısal unsurları oldukları gibi metabolik ve hormonal yollarla da yakından ilişkilidirler. Plazma lipidlerinin dört ana formu trigliserid, kolesterol, kolesterol ester ve fosfolipidlerdir. Bu lipid kompleksleri lipoproteinlere bağlı olarak taşınırlar. Plazma lipoproteinleri yoğunluklarına göre şilomikronlar, VLDL, LDL, HDL olarak beş gruba ayrılır (Gündüz ve Mert 1997; Karagül ve ark. 2000).

Lipid profilindeki bozukluklar klinik olarak başta aterosklerozis olmak üzere koroner kalp hastalıkları ile yakından ilişkilidir (Çelik ve Ökkeş 1996). Plazma LDL-kolesterol artışı iskemik kalp rahatsızlıklarına risk olarak değerlendirilir. Yüksek dansiteli lipoproteinler ile koroner hastalıklar arasında ters bir orantı vardır (Karagül ve ark. 2000). İnsan vücudunda kanda yüksek trigliserid seviyesi ile koroner kalp hastalıkları arasındaki ilişki, LDL/HDL-kolesterol oranının olumsuz etkisi kadar yüksek değildir. HDL-kolesterol düzeyleri ile trigliserid düzeyleri arasındaki ters ilişki, yüksek trigliseridin taşıdığı riski kısmen açıklamaktadır (Brinton ve ark. 1991; Chapman ve ark. 2011).

Bu çalışma, çeşitli hastalıkların tedavisi ve önlenmesinde kullanılan ellajik asitin, farklı dozlarda verilerek serum lipit, lipoprotein ve total antioksidan kapasite üzerine etkilerinin araştırılması amacıyla planlandı.

MATERYAL ve METOT

Çalışmada, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinden alınan 200-250 gr ağırlığındaki 40 adet erkek rat (Wistar-albino) kullanıldı. Ratlar, deneme süresince 12 saat karanlık/aydınlık uygulanmış, sıcaklığı $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ olarak ayarlanmış odalarda, önlerinde sürekli olarak yem ve taze su bulunan kafeslerde barındırıldı. Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 03/10/2013 tarih ve 2013/10 sayılı onayı ile gerçekleştirildi.

Ratlar rastgele seçilerek, her birinde sekiz tane olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Kontrol, 1. grup (EA 3 mg/kg), 2. grup (EA 10 mg/kg), 3. grup (EA 12 mg/kg), 4. grup (EA 20 mg/kg). Sekiz haftalık çalışma süresi boyunca, mısır özü yağında çözündürülen ellajik asit (EA), yukarıda belirtilen dozlarda, gün aşırı olarak ağızdan gavaj ile uygulandı. Kontrol grubuna, mısır özü yağı gavaj ile verildi.

Deneme süresinden sonra, 75 mg/kg ketamin HCL **intraperitoneal** enjekte edildi ve hayvanların kalplerinin sol ventrikülünden punksiyon ile kan örnekleri alındı. Bu kanlar 3000 devirde $+4^{\circ}\text{C}$ de 10 dk santrifüj edilerek serumları çıkarıldı. Serum örneklerinde, trigliserit, kolesterol, HDL ve LDL ölçümleri ticari kit kullanılarak modüler oto-analizör cihazında yapıldı. VLDL düzeyleri formülle hesaplandı. TAS ölçümü, ticari olarak üretilmiş ölçüm kiti (Randox, United Kingdom) kullanılarak spektrofotometre cihazında yapıldı. Ölçüm işlemleri üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi.

İstatistik analiz

Araştırmada elde edilen veriler ortalama \pm standart hata değerleri olarak gösterildi. İstatistiksel analizler SPSS 20.0 paket programıyla yapıldı. Kontrol ve deneme gruplarından elde edilen veriler Tek Yönlü Varyans Analizi ile değerlendirildi. Çoklu karşılaştırmalar için Duncan testinden yararlanıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi $P<0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar **Tablo 1.** de özetlendi.

Tablo 1. Kontrol ve ellajik asit gruplarında serum lipit, lipoprotein ve TAS düzeyleri

Table 1. Serum lipid, lipoprotein and TAS levels in control and ellagic acid groups

Parametreler	K	1. grup	2. grup	3. grup	4. grup
	X \pm St. Hata	X \pm St. Hata	X \pm St. Hata	X \pm St. Hata	X \pm St. Hata
Trigliserit (mg/L)	82.30 \pm 0.919	82.67 \pm 0.919	89.53 \pm 0.919	90.69 \pm 0.919	93.57 \pm 0.919
Kolesterol (mg/dL)	56.00 \pm 0.941	54.71 \pm 0.941	53.86 \pm 0.841	53.71 \pm 0.941	52.00 \pm 0.941
HDL (mg/dL)	37.43 \pm 0.471	38.14 \pm 0.471	38.43 \pm 0.471	39.29 \pm 0.471	43.86 \pm 0.471
LDL (mg/dL)	16.14 \pm 0.106	15.71 \pm 0.106	14.43 \pm 0.106	14.29 \pm 0.106	13.43 \pm 0.106
VLDL (mg/dL)	15.14 \pm 0.890	15.29 \pm 0.890	16.29 \pm 0.890	16.57 \pm 0.890	16.86 \pm 0.890
TAS (mmol/L)	2.1885 \pm 1.000	2.1964 \pm 1.000	2.1979 \pm 1.000	2.2054 \pm 1.000	2.2068 \pm 1.000

Grup ortalamaları arasında istatistik olarak fark bulunmadığından, harflendirme yapılmamıştır ($P>0.05$).

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ellajik asitin farklı dozlarının uygulandığı gruplarda, uygulanan dozun artışına paralel olarak, TAS, trigliserit, HDL ve VLDL düzeylerinde artma, kolesterol ve LDL düzeylerinde azalma tespit edilmesine rağmen, istatistik olarak fark bulunamadı ($P>0.05$). Ayrıca, bu değişikliklerin deneme gruplarının kendi arasında da istatistik olarak fark göstermediği belirlendi ($P>0.05$).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Kalp damar rahatsızlığının ortaya çıkışında bazı lipid fraksiyonlarının rol oynadığı uzun zamandan beri bilinmektedir. Plazmada LDL-kolesterol artışı iskemik kalp hastalıklarında risk olarak değerlendirilir. LDL-kolesterol değerindeki artışın hiperkolesterolemiye neden olduğu ve bununla kalp hastalıkları, karaciğer, böbreklerde

bozukluğa neden olduğu bildirilmektedir. Plazmada LDL-kolesterolün artmasıyla subendotelial bölgede depolanma ve inflamatuvar hücre yanıtının başladığı kabul edilir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, insanlarda total ve LDL-kolesterol düzeyleri yükseldikçe koroner kalp hastalıkları riskinin arttığı bildirilmektedir. LDL'nin oksidatif değişiminin, ateroskleroz patojeni üzerinde önemli etkisi olduğu belirtilmiştir (Meyer ve ark. 1998; Özkaya 2007). HDL ile kroner hastalıklar arasında ters bir orantı vardır. HDL- kolesterol artışı, iskemi kalp hastalıklarında düşük risk ya da koruyucu faktör olarak değerlendirilir (Karagül ve ark. 2000).

Antioksidanlar, atherojenesis olayında, LDL oksidasyonunu inhibe eder. Günümüzde flavonoidler ve fenolik asitlerle yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, LDL oksidasyonunun azaldığı belirtilmiştir. Ellajik asit ve aynı tür polifenoller, LDL oksidasyonuna karşı en etkili olan antioksidanlardır (Meyer ve ark. 1998).

Polifenol türevi maddeler olan ellajik asit ve hesperetin'in oksidatif strese karşı etkinliğinin araştırıldığı çalışmada, kontrol grubuna göre, ellajik asit ve hesperetin gruplarında, serumda LDL ve kolesterol düzeyleri düşük, HDL düzeyleri ise yüksek bulunarak, bu maddelerin serum lipid kaynaklı hastalıklara karşı kullanımının olumlu sonuç vereceği belirtilmiştir (Özkaya 2007).

Deneyssel diyabette, serum HDL seviyesinin azalırken, total kolesterol, TG, LDL ve VLDL seviyelerinin arttığı, EA ile tedavinin ardından serum lipid profilinin normal değerlere yaklaştığı görülmüştür (Kanchana ve ark. 2011). Deneyssel nefrotoksikozda artan serum LDL seviyesinin, EA'nın kullanılması ile önemli şekilde azaldığı tespit edilmiştir (Rehman ve ark. 2012).

Aterojen diyet katılan fındık ve cevizin, sıçanların serumunda lipid ve lipid peroksit düzeylerini olumlu biçimde, farklı oranlarda etkilediği gösterilmiştir (Dönmez 2006). Diyete bağlı olarak gelişen metabolik sendromda, yükselen plazma trigliserid ve total kolesterol seviyelerinin, ellajik asitin verilmesi ile birlikte düştüğü tespit edilmiştir (Panchal ve ark. 2013).

Yoshimura ve ark. (2013), yüksek yağlı diyet uygulanması ile serum trigliserit ve kolesterol seviyelerinin arttığı, HDL seviyesinin düştüğü, uzun dönem EA içeren yüksek yağlı diyet verilmesi ile serum lipid kompozisyonunun düzeldiğini saptamışlardır. Alkol kullanılarak toksisite oluşturulan ratlarda, artan lipid düzeyleri, EA kullanımı ile azalmıştır (Devipriya ve ark. 2007)

Sunulan çalışmada, kontrol grubuna göre, ellajik asit gruplarında, uygulanan dozun artmasına paralel olarak trigliserit, HDL ve VLDL düzeylerinde artma, kolesterol ve LDL düzeylerinde azalma gözlemlendi, ancak istatistik olarak önemli düzeyde bulunmadı. Bu değişikliklerin, ellajik asit uygulanan gruplar arasında da önemli olmadığı tespit edildi (P>0.05). Sonuçlar, EA'nın kan lipidleri üzerinde etkisinin olduğunu desteklemektedir.

Total antioksidan kapasite (TAS), bilinen ve bilinmeyen antioksidanlar ve bunların sinerjik etkileşim kapasitesi hakkında fikir verir. Son zamanlarda, TAS; diyet antioksidanlar, oksidan/antioksidan denge ve hastalıklar arasındaki ilişkiyi anlamak için yeni bir araç olarak kullanılmaktadır (Serafini ve Del Rio 2004).

Birçok çalışmada, polifenollerin, glutatyon (GSH), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve superoksit dismutaz (SOD) gibi antioksidanları arttırdığı (Rodrigo ve ark. 2002; Molina ve ark. 2003) ve lipid peroksidasyonunu azalttığı bildirilmiştir (Molina ve ark. 2003).

Ellajik asit ve hesperetin verilen sıçanlarda katalaz (CAT), GSH-Px aktivitelerinin ve GSH seviyesinin arttığı, bununla birlikte malondialdehit (MDA) düzeyinin azaldığı belirlenmiştir (Özkaya 2007). Khanduja ve ark. (1999), EA'nın GSH seviyesinin artışında etkili olduğunu tespit etmişlerdir.

Devipriya ve ark. (2007), alkolün neden olduğu oksidatif strese karşı, ellajik asitin enzimatik olan ve olmayan antioksidanları restore ederek koruyucu etki gösterdiğini belirtmişlerdir.

Ellajik asit uygulamasının, serum TAS seviyesini artırırken, MDA seviyesini düşürdüğü, bu etkinin EA'nın antioksidan özelliğinden ileri geldiği bildirilmiştir (Böyük ve ark. 2011). EA'nın, renal iskemi-reperfüzyon sonrası meydana gelen oksidatif hasarı, TAS seviyesini artırarak engellediği tespit edilmiştir (Bozkurt ve ark. 2012).

Başka bir çalışmada ise, sekiz hafta boyunca gün aşırı EA'nın uygulanmasının, MDA ve GSH seviyeleri ile CAT ve SOD aktivitelerini etkilemediği saptanmıştır (Çeribaşı ve ark. 2010).

Çalışmamızda, kontrol grubuna göre, TAS düzeylerinin, EA uygulanan gruplarda arttığı, ancak bu artışın istatistik olarak önemli olmadığı belirlendi. Bu artışın, EA uygulanan gruplar arasında da önemli olmadığı tespit edildi (P>0.05). TAS, tüm antioksidanların mevcut kümülatif toplamını ifade eden bir parametredir. Yukarıda verilen çalışmalarda EA uygulanmasını takiben çeşitli enzimatik ve non-enzimatik antioksidanların arttığı ve/veya azaldığı durumlar bildirilmiştir. Sunulan bu çalışmada ise EA uygulamasının, TAS üzerinde, genel bir kapasite artışına neden olduğu belirlendi. Bu durum, EA'nın vücudun antioksidan savunma gücünü arttırmasından kaynaklanmış olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen verilere dayanarak, yapılacak çalışmalarda, ellajik asitin koruyucu dozunun 20 mg/kg/gün düzeyinden yüksek olması ve uzun süre kullanılması önerilir.

TEŞEKKÜR

Bu araştırma, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2012-SBE-YL019 nolu proje ile desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

- Bozkurt Y, Fırat U, Atar M et al. (2012).** The protective effect of ellagic acid against renal ischemia-reperfusion injury in male rats. *Kafkas Uni Vet Fak Derg*, 18, 823-828.
- Böyük A, Önder A, Kapan M, Gümüş M, Fırat U, Başaralıtı MK, Alp H (2011).** Ellagic acid ameliorates lung injury after intestinal ischemia-reperfusion. *Pharmacogn Mag*, 27, 224-228.
- Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL (1991).** Increased Apo A-I and Apo A-II fractional catabolic rate in patients with low high density lipoprotein-cholesterol levels with or without hypertriglyceridemia. *J Clin Invest*, 87, 536-544.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P et al. (2011).** Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart*, 32, 1345-1361.
- Chung KT, Wong TY, Wei CI, Huang YW, Lin Y (1998).** Tannins and human health: a Review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 38, 421-464.
- Clifford MN, Scalbert A (2000).** Ellagitannins-nature, occurrence and dietary burden. *J Sci Food Agric*, 80, 1118-1125.
- Çelik S, Ökkeş Y (1996).** The effects of dietary vitamin E on serum lipids and lipid peroxidation in diabetic rats. *Turk J Biol*, 23, 39-46.
- Çeribaşı AO, Türk G, Sönmez M, Sakin F, Ateşşahin A (2010).** Toxic effect of cyclophosphamide on sperm morphology, testicular histology and blood oxidant-antioxidant balance, and protective roles of lycopene and ellagic acid. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 107, 730-736.

- Devipriya N, Sudheer AR, Menon VP (2007).** Dose-response effect of ellagic acid on circulatory antioxidants and lipids during alcohol-induced toxicity in experimental rats. *Fun Clin Pharmacol*, 21, 621-630.
- Dönmez T (2006).** Fındık ve Cevizin Sıçanlarda Serum Lipitleri, Aterosklerotik Lezyonlar ve Prooksidan-Antioksidan Denge Üzerine Etkisi. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi.
- Erel O (2004).** A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*, 37, 112-119.
- Festa F, Aglitti T, Duranti G, Ricordy R, Perticone P, Cozzi R (2001).** Strong antioxidant activity of ellagic acid in mammalian cells *in vitro* revealed by the comet assay. *Anticancer Res*, 21, 3903-3908.
- Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C (2000).** Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status, critical review and experimental data. *Free Radic Biol Med*, 29, 1106-1114.
- Gündüz H, Mert N (1997).** Farklı ırklardaki ithal etçi koyunlarda serum lipoprotein düzeyleri. *YYÜ Vet Fak Derg*, 8, 25-27.
- Kanchana G, Malini P, Shyni WJ (2011).** Membrane bound enzymes and lipid lowering effect of ellagic acid on normal and streptozotocin induced diabetic in albino wistar rats. *J Pharm Res*, 4, 1461-1463.
- Karagül H, Altıntaş A, Fidancı UR, Sel T (2000).** Klinik Biyokimya. Medisan Yayınevi, Ankara.
- Khanduja KL, Gandhi RK, Pathania V, Syal N (1999).** Prevention of nitrosodiethylamine- induced lung tumorigenesis by ellagic acid and quercetin in mice. *Food Chem Toxicol*, 37, 313-318.
- Lee J, Talcott ST (2002).** Ellagic acid and ellagitannins affect on sedimentation in muscadine juice and wine. *J Agric Food Chem*, 50, 3971-3976.
- Lino T, Nakahara K, Miki W (2001).** Less damaging effect of whisky in rat stomachs in comparison with pure ethanol. Role of ellagic acid, the nonalcoholic component. *Digestion*, 64, 214-221.
- MacKinnon KL, Molnar Z, Lowe D, Watson ID, Shearer E (1999).** Measures of total free radical activity in critically ill patients. *Clin Biochem*, 32, 263-268.
- Meyer AS, Heinonen M, Edwin N (1998).** Antioxidant interactions of catechin, cyanidin, caffeic acid, quercetin, and ellagic acid on human LDL oxidation. *Food Chem*, 61, 71-75.
- Molina MF, Sanchez-Reus I, Iglesias I, Benedi J (2003).** Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevent and protects against ethanol-induced oxidative stress in mouse liver. *Biol Pharm Bull*, 26, 1398-1402.
- Özkaya A (2007).** Oksidatif Strese Maruz Kalan Ratların Bazı Biyokimyasal Parametrelerine Hesperetin ve Ellajik Asidin Etkisi. Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi.
- Panchal SK, Ward L, Brown L (2013).** Ellagic acid attenuates high-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome in rats. *Eur J Nutr*, 52, 559-568.
- Rehman MU, Tahir M, Ali F, Qamar W, Lateef A, Khan R, Quaiyoom A, Oday-O- Hamiza, Sultana S (2012).** Cyclophosphamide-induced nephrotoxicity, genotoxicity, and damage in kidney genomic DNA of Swiss albino mice: the protective effect of ellagic acid. *Mol Cell Biochem*, 365, 119-127.
- Rodrigo R, Rivera G, Orellana M, Araya J, Bosco C (2002).** Rat kidney antioxidant response to long-term exposure to flavonol rich red wine. *Life Sci*, 71, 2881-2889.
- Serafini M, Del Rio D (2004).** Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool? *Redox Rep*, 9, 145-152.
- Solon S, Lopes L, Teixeira de Sousa P Jr, Schmeda-Hirschmann G (2000).** Free radical scavenging activity of *Lafoesia pacari*. *J Ethnopharmacol*, 72, 173-178.
- Stoner G D, Mukhtar H (1995).** Polyphenols as cancer chemopreventive agent. *J Cell Biochem Suppl*, 22, 169-180.
- Yoshimura Y, Nishii S, Zaima N, Moriyama T, Kawamura Y (2013).** Ellagic acid improves hepatic steatosis and serum lipid composition through reduction of serum resistin levels and transcriptional activation of hepatic parpa in obese, diabetic KK-Ay mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 434, 486-491.