

## Karbondioklorür'ün Neden Olduğu Sıçan Böbrek Dokusu Hasarlarına Karşı Kuersetin'in Koruyucu Etkisi

Hurrem TURAN AKKOYUN<sup>1\*</sup>

**ÖZET:** Bu çalışmada, sıçan böbrek dokusunda karbondioklorür'ün neden olduğu hasara karşı kuersetin'in etkisi araştırıldı. Çalışmada ağırlıkları yaklaşık (200-300) gr ağırlığında 28 adet yetişkin wistar albino sıçan kullanıldı ve dört gruba ayrıldı. 3 günlük uygulamayı takiben sıçanlar anestezi altına alınarak böbrek dokuları alındı. Böbrek dokusunda SOD, CAT, GPx enzim aktiviteleri ve (8-OHdG) düzeyi değerlendirildi. SOD, CAT, GPx enzim aktiviteleri değerlendirildiğinde, kontrol grubuna oranla CCl<sub>4</sub> uygulanan grupta enzim aktivitesinde azalış, CCl<sub>4</sub> grubuna oranla CCl<sub>4</sub> + kuersetin uygulaması yapılan grupta enzim aktivite düzeyinde artış olduğu belirlendi. Çalışmada, karbondioklorüre maruz kalan sıçanların böbrek dokusunda 8-OHdG düzeyi değerlendirildiğinde; kontrole oranla karbondioklorür uygulanan grupta artma, yine kontrole oranla karbondioklorür + kuersetin uygulanan grupta ise artma, karbondioklorür grubuna oranla ise karbondioklorür + kuersetin uygulanan grupta düşme olduğu gözlemlendi. Kuersetinin, CCl<sub>4</sub> tarafından indüklenen böbrek doku hasarı üzerine koruyucu etkisinin olduğu kanaatine varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Böbrek hasarı, Karbondioklorür, Kuersetin, Koruyucu etki, Oksidatif stres

### The Protective Effect of Quercetin Against to Renal Tissue Damage Induced Carbontetrachloride in Rat

**ABSTRACT:** In this study, the protective effect of quercetin against to the renal tissue damage caused by carbontetrachloride in rat was investigated. It was used 28 adults wistar albino rats weighing approximately 200-300 gr and were divided into four groups. Following 3 days of intraperitoneal application, rats were anesthetized and kidney tissues were taken. As biochemical parameters, SOD, CAT, GPx activities and (8-OHdG) levels were evaluated in renal tissue. When SOD, CAT, GPx enzyme activity was evaluated, decrease in enzyme activity in CCl<sub>4</sub> group class with control group and increase in enzyme activity in CCl<sub>4</sub> + quercetin group class with CCl<sub>4</sub> group was determined. In this study, when 8-OHdG level of kidney tissue exposed to carbontetrachloride was evaluated; In the group treated with carbontetrachloride compared to the control, it was observed that the increase in the group of carbontetrachloride + quercetin compared to the control and the decrease in the group of carbontetrachloride + quercetin compared to the carbontetrachloride group. It was concluded that quercetin had protective effect on CCl<sub>4</sub>-induced kidney tissue damage.

**Keywords:** Renal damage, Carbontetrachloride, Quercetin, Protective effect, Oxidative stress

<sup>1</sup>Hurrem TURAN AKKOYUN (Orcid ID: 0000-0002-4547-8003), Siirt Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Siirt, Türkiye

\* Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Hurrem TURAN AKKOYUN, e-mail: turanakkoyun@hotmail.com

**ETİK KURUL ONAYI / ETHICS COMMITTEE APPROVAL:** Bu makale yer alan hayvan deneyi için "Bingöl Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı"nın Tarih: 04.10.2018 Toplantı Sayısı: 2018/08 ve Karar Sayısı: 08/01 sayılı kararı ile Etik Kurul Onayı almıştır.

Geliş tarihi / *Received*: 28.10.2018  
Kabul tarihi / *Accepted*: 29.01.2018

## GİRİŞ

Karbon tetraklorür (CCl<sub>4</sub>), kuru temizleme endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve oldukça toksik bir kimyasal maddedir (Ozturk ve ark., 2003; Junnila ve ark.,2000). CCl<sub>4</sub>, insan ve hayvan vücuduna öncelikle solunum ve sindirim yollarından girebilir (Zhang ve ark.,2014). CCl<sub>4</sub>'ün karaciğer, böbrek, kalp, akciğer, beyin ve kan gibi birçok dokuda serbest radikal oluşumuna neden olduğu (Dashti ve ark., 1989), yine CCl<sub>4</sub>'e maruz kalmanın akut ve kronik böbrek yaralanmasına sebep olduğu bildirilmiştir (Turkey ve ark.,2005). CCl<sub>4</sub>, laboratuvar hayvanlarında oksidatif stresi indüklemek için yaygın olarak kullanılan güçlü bir toksindir (Moneim ve El-Khadragy, 2013). Reaktif oksijen türleri (ROS), metabolizmanın sonucu olarak organizmalar tarafından üretilir (Birben ve ark., 2012). ROS, reaktiftir ve protein ve DNA gibi önemli bileşenleri oksitleyebilir ve zarar verebilir (Herbet ve ark., 2015). ROS, tek iplikli kopmalar, çift iplikli kopmalar, olmak üzere baz modifikasyonları ve DNA-protein çapraz bağlanması gibi çeşitli DNA hasarı indüklerler ve bu hasar, kanser patojenezinde ve yaşlanmada önemli bir ara madde olup, ROS-kaynaklı baz modifikasyonlarının çoğu promotajeniktir (Nomoto ve ark.,1999).Kuersetin,bitkilerde ve bitki besin kaynaklarında hemen hemen her yerde bulunan polifenolik flavonoid bileşiklerinin büyük bir sınıfına aittir (Muthukumaran ve ark., 2008).Kuersetin, elma, soğan, dut, patates, brokoli, çay, yer fıstığı ve soya fasulyesi gibi meyve ve sebzelerde yüksek konsantrasyonda bulunur. Oksidantların neden olduğu endotelyal apoptozun önlenmesinde çok güçlü antioksidan ve sitoprotektif etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Ma ve ark., 2015; Renugadevi ve Prabu, 2010). Bu çalışmanın amacı, karbontetraklorürün neden olduğu sıçan böbrek dokusunda oksidatif stres ve DNA hasarlarına karşı kuersetinin koruyucu etkisini araştırmaktır.

## MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışma için gerekli olan etik kurul onayı deneyler başlamadan önce Bingöl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Komitesi tarafından (BUHADEK: 04.10.2018-2018/08-08/01) alındı. Deneyde ağırlıkları yaklaşık 200-300 gr olan 28 adet yetişkin, Wistar albino erkek sıçanlar kullanıldı. 20±2°C sıcaklık ve onikişer (12h) saatlik aydınlık-karanlık siklusu sağlanan odada, kafeslerde tutuldu. Beslenmeleri sağlandı. Ortama uyumları sağlandıktan sonra çalışmaya başlandı. Sıçanlar 4 gruba ayrıldı. Sıçanlara (i.p) enjeksiyon yoluyla uygulama yapıldı. Kontrol grubuna eşit hacimde zeytinyağı,2. gruba 1 ml/kg Karbontetraklorür (CCl<sub>4</sub>), 3.Gruba 1 ml/kg Karbontetraklorür (CCl<sub>4</sub>) ve 25 mg/kg Kuersetin birlikte uygulandı. 4.Gruba ise sadece 25 mg/kg Kuersetin (Ku) verildi. CCl<sub>4</sub> ve Ku dozları Makni ve ark. (2012) ile Yuan ve ark. (2016)'ın çalışmaları baz alınarak belirlendi. Maruziyet 3 gün sürdürüldü ve 3.günün sonunda sıçanlar 60 mg/kg Ketamine hidroklorit + 10 mg/kg Xylazine hidroklorit karışımı ile anestezi altına alınarak kesildi ve böbrek dokuları alındı. Böbrek dokusu biyokimyasal analiz için ve 8-OHdG düzeylerinin yapılacağı zamana kadar -80°C'de muhafaza edildi.

### Biyokimyasal Analizler

Süperoksit dismutaz (SOD) Sun ve ark., (1988), Glutasyon peroksidaz (Gpx) Donald ve Valentina (1967), Katalaz (CAT) Aebi (1984)'nin belirledikleri metodlara göre yapıldı. Böbrek dokularından alınan homojenatların protein miktar tayini Bradford (1976)'a göre yapıldı.

### Doku 8-OHdG Seviyelerinin Belirlenmesi

8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) seviyelerinin ölçümü, ELISA (DZE201110032) kiti kullanılarak gerçekleştirildi (Özyurt ve ark., 2014).

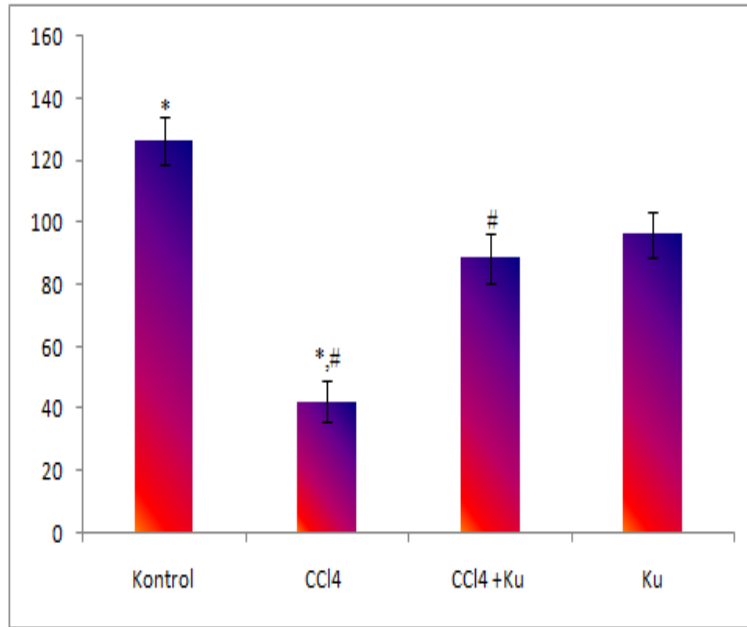
### İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde, SPSS yazılımı, Windows 15.0 sürümü kullanılarak gerçekleştirildi. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde sunuldu. Gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirmek için ANOVA ve Tukey çoklu karşılaştırma analizleri kullanıldı.

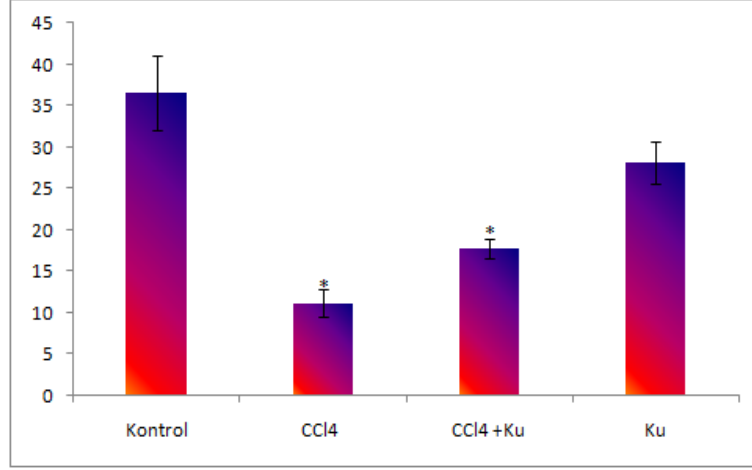
### BULGULAR VE TARTIŞMA

SOD enzim aktivitesi değerlendirildiğinde kontrol grubuna oranla karbontetraklorür uygulanan grupta enzim aktivitesinde önemli azalışın olduğu ( $p<0.05$ ), karbontetraklorür grubuna oranla karbontetraklorür + kuersetin uygulaması yapılan grupta enzim aktivite düzeyinde artışın ( $p<0.01$ ) olduğu belirlendi (Şekil 1). Çalışmamızda CAT enzim aktivite düzeyleri değerlendirildiğinde kontrol grubuna oranla karbontetraklorür uygulanan grupta düşmenin olduğu gözlemlendi. Karbontetraklorür grubuna oranla karbontetraklorür + kuersetin uygulaması yapılan grupta enzim aktivite

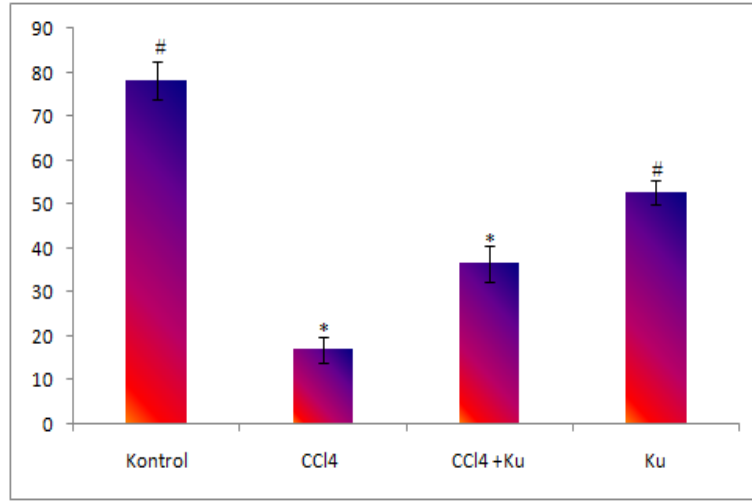
düzeyinde artışın olduğu ( $p<0.05$ ) görüldü (Şekil 2). Oksidatif strese karşı savunma mekanizmasında önemli bir yer tutan GPx, enzim aktivitesi değerlendirildiğinde ise; kontrol grubu ile kıyaslandığında karbontetraklorür ve karbontetraklorür + kuersetin uygulanan gruplarda aktivitenin azaldığı görüldü. Ayrıca karbontetraklorür uygulanan grup ile karşılaştırıldığında CCl<sub>4</sub>+ kuersetin uygulanan grupta artış olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Kontrolle oranla kuersetin uygulanan grupta azalmanın olduğu tespit edildi ( $p<0.01$ ) (Şekil 3). Çalışmada, karbontetraklorüre maruz kalan sıçanların böbrek dokusunda 8-OHdG düzeyi değerlendirildiğinde; kontrolle oranla karbontetraklorür uygulanan grupta artma ( $p<0.05$ ), yine kontrolle oranla karbontetraklorür + kuersetin uygulanan grupta ise artma ( $p<0.01$ ), karbontetraklorür grubuna oranla ise karbontetraklorür + kuersetin uygulanan grupta düşme olduğu gözlemlendi (Şekil 4).



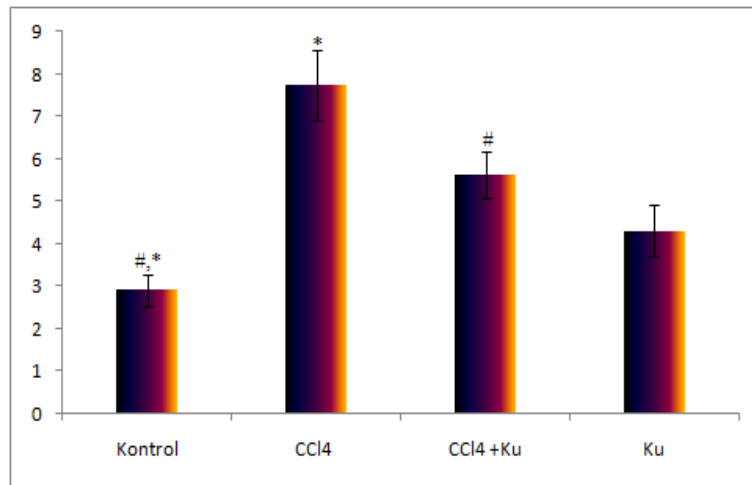
**Şekil 1.** Böbrek dokusu süperoksitdismutaz (SOD) aktivite seviyeleri (IUmg<sup>-1</sup>protein) Gruplar arasındaki farklılıklar (\*= $p<0.05$ , #= $p<0.01$ ) şeklinde gösterildi.



Şekil 2. Böbrek dokusu katalaz (CAT), seviyeleri (IUmg<sup>-1</sup>protein) Gruplar arasındaki farklılıklar (\*=p<0.05 şeklinde gösterildi).



Şekil 3. Böbrek dokusu glutatyon peroksidaz (GPx) seviyeleri (IUmg<sup>-1</sup>protein) Gruplar arasındaki farklılıklar (#=p<0.01, \*=p<0.05) şeklinde gösterildi.



Şekil 4. Böbrek dokusu 8-OHdG seviyeleri (ng mg<sup>-1</sup>) Gruplar arasındaki farklılıklar (#=p<0.01, \*=p<0.05) şeklinde gösterildi.

Oksidatif stres, doku hasarına yol açabilen reaktif oksijen türleri (serbest radikaller) ve antioksidan savunma arasındaki dengede bir bozukluk olarak tanımlanmıştır (Betteridge, 2000). Organizmalar, enzimatik ve enzimatik olmayan sistemler yoluyla oksidatif strese karşı korunurlar (Akkoyun ve ark., 2018). SOD, CAT ve GPx önemli antioksidan enzimlerdendir (Liu ve ark., 2010). CAT, SOD ve GSH-Px, reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı, destekleyici bir savunma takımı oluştururlar (Khan ve Ahmed, 2009). SOD, hücre ve dokuları endojen ve eksojen kaynaklardan elde edilen ROS'dan koruyan antioksidan enzimdir. OD ayrıca, esas olarak süperoksit anyonunun ( $O_2^{\bullet-}$  -  $H_2O_2$ ) dönüşümünü katalize eder (Islam ve ark., 2017). SOD'un hücre enzimatik savunmasında oksijen toksisitesine karşı önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır (Ozturk ve ark., 2003). SOD, serbest radikaller tarafından lipid peroksidasyonun başlamasını önleyebilen peroksit anyon radikalleri toplayıcısıdır (Escobar ve ark., 1996). Çalışmada, SOD enzim aktivitesi değerlendirildiğinde kontrol grubuna oranla karbontetraklorür uygulanan grupta enzim aktivitesinde önemli azalışın olduğu ( $p < 0.05$ ), karbontetraklorür grubuna oranla karbontetraklorür + kuersetin uygulaması yapılan grupta enzim aktivite düzeyinde artışın ( $p < 0.01$ ) olduğu belirlendi (Şekil 1). Yapılan literatür taramalarında, kurşunun neden olduğu sıçan böbrek doku hasarında antioksidan enzimlerden SOD aktivitesi değerlendirildiğinde, kontrol grubuna oranla, kurşun uygulanan grupta azalmanın, kurşun uygulanan gruba oranla kurşun + kuersetin uygulanan grupta ise enzim aktivitesinin yükseldiği tespit edilmiştir (Liu ve ark., 2010). Yine kadmiumun neden olduğu böbrek yetmezliği üzerine yapılan farklı bir çalışmada SOD enzim aktivitesi, kontrol grubu ile kıyaslandığında kadmium uygulanan grupta düşmenin olduğu, kadmium+kuersetin uygulanan grupta ise kadmium grubu ile kıyaslandığında yükselmenin olduğu vurgulanmıştır (Sedky ve

ark., 2017). Sıçanlarda nefrotoksisiteye neden olan DEN/2AAF üzerine kuersetin ve naringinin iyileştirici etkisi ile ilgili yapılmış çalışmada, SOD aktivitesi değerlendirildiğinde, kontrol grubuna oranla, DEN/2AAF uygulanan grupta azalmanın olduğu, DEN/2AAF grubu ile kıyaslandığında, DEN/2AAF+kuersetin uygulanan grupta yükselmenin olduğunu tespit edilmiştir (Adel Abdel-Moneim ve ark., 2016). Siprofloksasinin neden olduğu böbrek hasarına karşı kuersetin'in koruyucu etkisi üzerine yapılan bir çalışmada ise; SOD enzim aktivitesinin, kontrol grubuna göre siprofloksasinin uygulanan grupta azaldığı, siprofloksasinin uygulanan gruba oranla siprofloksasin+kuersetin uygulanan grupta ise önemli düzeyde artığı görülmüştür (Elbe ve ark., 2016). Gentamisin nedenli nefrotoksisiteye karşı kuersetin'in koruyucu etkisinin değerlendirildiği çalışmada, SOD aktivitesinde, kontrol grubuna göre gentamisin uygulanan grupta azalmanın olduğu, gentamisin grubuna oranla ise gentamisin+kuersetin uygulanan grupta yükselmenin olduğu belirtilmiştir (Abdel-Raheem ve ark., 2009). Karaciğer, böbrek, beyin ve kalp'de oksidatif stres'e neden olan atrazin üzerine kuersetin'in koruyucu etkisi ile ilgili yapılan başka bir çalışmada SOD enzim aktivitesinin, atrazin uygulanan grupta kontrol grubuna göre azaldığı, atrazin uygulanan gruba oranla, atrazin +kuersetin (5mg) ve atrazin + kuersetin (10mg) uygulanan grupta artma olduğu, 10mg kuersetin dozunun atrazinin oluşturduğu hasarı önlemede 5mg kuersetin dozuna göre daha etkin olduğu belirtilmiştir (Abarikwu SO., 20014). Katalaz (CAT), katalizör olarak demirin bulunması durumunda oldukça reaktif olan hidroksil radikalini oluşturarak hidroperoksiti ortadan kaldıran bir enzimdir (Abdurrauf ve Aksakal, 2007). CAT, antioksidan enzim sisteminde önemli bir bileşendir (Bansal ve ark., 2005). Çalışmamızda CAT enzim aktivite düzeyleri değerlendirildiğinde, kontrol grubuna oranla karbontetraklorür uygulanan grupta düşmenin

olduğu gözlemlendi. Karbontetraklorür grubuna oranla karbontetraklorür + kuersetin uygulaması yapılan grupta enzim aktivite düzeyinde artışın olduğu ( $p<0.05$ ) görüldü (Şekil II). Yapılan farklı literatür taramalarında, böbrek, testis dokusu ve sperm parametrelerinde sisplatin karşı kuersetinin koruyucu etkisi üzerine yapılan çalışmada CAT enzim aktivitesi değerlendirildiğinde, kontrol grubuna oranla sisplatin uygulanan grupta düşmenin olduğu, sisplatin grubuna oranla ise kuersetin+sisplatin uygulanan grupta yükselmenin olduğu vurgulanmıştır (Aldemir ve ark., 2014). Böbrek zararı, apoptozis ve oksidatif strese neden olan MTX üzerine kuersetin'in iyileştirici etkisi ile ilgili yapılan farklı bir çalışmada, CAT enzim aktivitesinde, kontrol grubuna oranla MTX uygulanan grupta düşmenin olduğu, MTX grubuna oranla ise kuersetin+ MTX uygulanan grupta yükselmenin olduğunu belirtilmiştir (Erboga ve ark.,2015). Titanyum Dioksit Nanopartiküllerinin neden olduğu böbrek zararı ve tübüler hücre apoptozisi üzerine kuersetin'in etkisi ile ilgili yapılan çalışmada; CAT enzim aktivitesi değerlendirildiğinde, kontrol grubuna oranla NTiO<sub>2</sub> uygulanan grupta düşmenin olduğu, NTiO<sub>2</sub> grubuna oranla ise kuersetin+ NTiO<sub>2</sub> uygulanan grupta yükselmenin olduğu tespit edilmiştir (Alidad ve ark.,2018). GPx, lipid peroksidasyonunu engelleyen enzimdir. GSH-Px, redükte glutasyonu yükseltgeyerek hidrojenperoksitin suya dönüşümünü sağlar. Sonuç olarak membran lipidlerinin ve hemoglobinin korunmasını sağlar(Akşit ve ark., 1989). Glutasyon peroksidaz (GPx), hidroperoksitlerin azaltılmasından sorumlu olan enzimdir. Dört selenyum atomu içeren tetramerik yapının sitosolik bir enzimidir. GPx, serbest oksijen radikalleri, peroksitler ve karsinojenlere karşı savunmada önemli bir rol oynar (Arslan ve ark., 2014). Çalışmada, oksidatif strese karşı savunma mekanizmasında önemli bir yer tutan GPx,enzim aktivitesi değerlendirildiğinde; kontrol grubu ile

kıyaslandığında karbontetraklorür ve karbontetraklorür + kuersetin uygulanan gruplarda aktivitenin azaldığı görüldü. Ayrıca karbontetraklorür uygulanan grup ile karşılaştırıldığında CCl<sub>4</sub>+ kuersetin uygulanan grupta artış olduğu görüldü( $p<0.05$ ). Yine kontrole oranla kuersetin uygulanan grupta azalmanın olduğu tespit edildi ( $p<0.01$ ) (Şekil 3). Rat böbrek dokusunda sisplatinin neden olduğu oksidatif stres üzerine kuersetinin etkisi üzerine yapılan çalışmada GPx, enzim aktivitesinin; kontrol grubu ile kıyaslandığında sisplatin ve sisplatin + kuersetin uygulanan gruplarda azaldığı, sisplatin uygulanan grup ile karşılaştırıldığında sisplatin+ kuersetin uygulanan grupta arttığı, fakat kontrole oranla kuersetin uygulanan grupta ise azalmanın olduğu tespit edilmiştir (Almaghrabi, 2015.) Ratlara karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları, karaciğer toksisitesi, oksidatif stres, histolojik değişimlere neden olan parasetamol kaynaklı hasara karşı kurkumin ve kuersetin'in koruyucu etkisi ile ilgili yapılan çalışmada GPx, enzim aktivitesi değerlendirildiğinde, kontrol grubuna kıyasla parasetamol ve parasetamol + Kuersetin uygulanan grupta düşmenin olduğu, parasetamol grubuna kıyasla parasetamol + kuersetin uygulanan grupta yükselmenin olduğunu belirtmişlerdir (Yousef ve ark.,2010). Bu sonuçlar dikkate alındığında çalışmanın farklı literatürler tarafından desteklendiği görülmüştür. 8-Hidroksiguanin(8-OH-Gua), esas olarak oluşan DNA hasarının önemli belirteçlerinden biridir. Genellikle oksidatif DNA hasarında biyobelirteç olarak sıklıkla kullanılmaktadır (Liu ve ark.,2010). Çalışmada, karbontetraklorüre maruz kalan sıçanların böbrek dokusunda 8-OHdG düzeyi değerlendirildiğinde; kontrole oranla karbontetraklorür uygulanan grupta artma ( $p<0.05$ ), yine kontrole oranla karbontetraklorür + kuersetin uygulanan grupta ise artma ( $p<0.01$ ), karbontetraklorür grubuna oranla ise karbontetraklorür + kuersetin uygulanan grupta düşme olduğu gözlemlendi (Şekil 4). Bu durum

DNA'nın böbreklerde, karbontetraklorür'ün neden olduğu ROS'un hedefi olduğunu göstermektedir. CCl<sub>4</sub> uygulanan grupta belirlenen artışın kuersetin'e bağlı olarak azaldığı görüldü. Radyasyonun neden olduğu sıçan böbrek ve mesane dokularında DNA hasarı ve apoptozise üzerine kuersetin koruyucu etkisi ile ilgili yapılan çalışmada 8-OHdG düzeyleri değerlendirildiğinde; kontrol grubuna göre radyasyon uygulanan grupta arttığı fakat radyasyon+kuersetin uygulan grupta ise azaldığını bildirmişlerdir(Özyurt ve ark., 2014).Bu bağlamda yapılan başka bir çalışmada, kurşunun neden olduğu rat böbrek dokusunda 8-OHdG düzeyi değerlendirildiğinde; kontrol grubuna göre kurşun uygulanan grupta arttığı fakat kurşun+kuersetin uygulan grupta ise azaldığı görülmüştür(Liu ve ark., 2010).

## SONUÇ

Çalışmamızda, sıçan böbreğinde SOD, CAT ve GPx gibi antioksidan enzim aktivitelerinin karbontetraklorür maruziyeti sonucunda önemli ölçüde azaldığı tespit edildi. Buda karbontetraklorür maruziyetinin, antioksidan enzim aktivitelerini inhibe ederek oksidatif strese neden olduğunun bir göstergesidir. Antioksidan enzim aktivitelerindeki artış ve DNA hasarının inhibisyonu kuersetinin, böbrek dokusunu oksidatif hasara karşı koruyabileceği görüşünü desteklemektedir.

## KAYNAKLAR

Abarikwu SO, 2014. Protective Effect of Quercetin on Atrazine-Induced Oxidative Stress in the Liver, Kidney, Brain, and Heart of Adult Wistar Rats. *Toxicol Int.* May-Aug, 21(2): 148–155.

Abdel-Raheem IT, Abdel-Ghany AA, Mohamed GA, 2009. Protective effect of quercetin against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 32(1), 61-67.

Abdurrauf Y, Aksakal M, 2007. Ratların Karaciğer ve Testis Dokusundaki Antioksidan Aktivite Üzerine Nar Suyunun Etkisi.F.Ü. Sağ. Bil. Derg, 21(6): 253-256.

Adel Abdel-Moneim A, Ahmed OM, Fahim HI, Zaky MY, 2016. Ameliorative Effects of Quercetin and Naringenin on Diethylnitrosamine/2-acetyl amino flourene-Induced Nephrotoxicity in Male Wistar Rats. *American Journal of Biochemistry*, 6(5): 113-121.

Aebi H, 1984. Catalase in vitro assay methods. *Methods Enzymol*, 105:121-126.

Aldemir M, Okulu E, Kösemehmetoğlu K, Ener K, Topal F, Evirgen O, Gürleyik E, Avcı A,2014. Evaluation of the protective effect of quercetin against cisplatin-induced renal and testis tissue damage and sperm parameters in rats. *Andrologia*, 46(10), 1089-1097.

Alidadi H, Khorsandi L, Shirani M, 2018. Effects of Quercetin on Tubular Cell Apoptosis and Kidney Damage in Rats Induced by Titanium Dioxide Nanoparticles. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 25(2), 72-81.

Almaghrabi OA, 2015. Molecular and biochemical investigations on the effect of quercetin on oxidative stress induced by cisplatin in rat kidney. *Saudi journal of biological sciences*, 22(2), 227-231.

Akkoyun HT, Bengu AS, Ulucan A, Bayramoglu-Akkoyun M, Arihan O, 2018.Protective Effect Of Ellagic Acid Against Carbon Tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) Induced Oxidative Brain Injury In Rats.*Fresenius Environmental Bulletin*, 27(5): 3148-3155

Akşit H, Akşit D, Bildik A, Kara H, Yavuz Ö, Seyrek K, 1989. Deneysel Karaciğer İntoksikasyonunda N-Asetil Sistein'in Glutasyon Metabolizması ve Lipid Peroksidasyonuna Etkileri. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 62:( 1-5).

- Arslan A, Demir H, Ozbay MF, Arslan H, 2014. Evaluation of lipid peroxidation and some antioxidant activities in patients with primary and metastatic liver cancer. *Journal of Cancer Therapy*, 5(2):192.
- Bansal AK, Bansal M, Soni G, Bhatnagar D, 2005. Protective role of Vitamin E pre-treatment on N-nitrosodiethylamine induced oxidative stress in rat liver. *Chemico-biological interactions*, 156(2-3): 101-111.
- Betteridge DJ, 2000. What is oxidative stress? *Metabolism*, 49(2): 3-8.
- Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O, 2012. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal*, 5(1):9.
- Bradford MM, 1976. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*, 72:248.
- Dashti H, Jeppsson B, Hagerstrand I, Hultberg B, Srinivas U, Abdulla M, Bengmark S, 1989. Thioacetamide and carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis. *Eur Surg Res*, 21:83-91.
- Donald EP, Valentina WN, 1967. Studies on the quantitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *Journal of Laboratory & Clinical Medicine*, 70:158-169.
- Elbe H, Dogan Z, Taslidere E, Cetin A, Turkoz Y, 2016. Beneficial effects of quercetin on renal injury and oxidative stress caused by ciprofloxacin in rats: A histological and biochemical study. *Human & experimental toxicology*, 35(3), 276-281.
- Erboga M, Aktas C, Erboga ZF, Donmez YB, Gurel A, 2015. Quercetin ameliorates methotrexate-induced renal damage, apoptosis and oxidative stress in rats. *Renal failure*, 37(9), 1492-1497.
- Escobar JA, Rubio MA, Lissi EA, 1996. SOD and catalase inactivation by singlet oxygen and peroxy radicals. *Free Radic Biol Med*, 20: 285-290.
- Herbet M, Gawrońska-Grzywacz M, Jagiełło-Wójtowicz E, 2015. Evaluation Of Selected Biochemical Parameters Of Oxidative Stress In Rats Pretreated With Rosuvastatin And Fluoxetine. *Acta Polonicae Pharmaceutica*, 72(2): 261-265.
- Islam MA, Al Mamun MA, Faruk M, Islam MTU, Rahman MM, Alam MN, Alam MA, 2017. Astaxanthin ameliorates hepatic damage and oxidative stress in carbon tetrachloride-administered rats. *Pharmacognosy research*, 9(1):84.
- Junnila M, Rahko T, Sukura A, Lindberg LA, 2000. Reduction of carbon tetrachloride-induced hepatotoxic effects by oral administration of betaine in male Han-Wistar rats: a morphometric histological study. *Veterinary pathology*, 37(3), 231-238.
- Khan MR, Ahmed D, 2009. Protective effects of *Digera muricata* (L.) Mart. on testis against oxidative stress of carbon tetrachloride in rat. *Food and Chemical Toxicology*, 47(6):1393-1399.
- Liu CM, Ma JQ, Sun YZ, 2010. Quercetin protects the rat kidney against oxidative stress-mediated DNA damage and apoptosis induced by lead. *Environmental toxicology and pharmacology*, 30(3): 264-271.
- Ma JQ, Li Z, Xie WR, Liu CM, Liu SS, 2015. Quercetin protects mouse liver against CCl<sub>4</sub>-induced inflammation by the TLR2/4 and MAPK/NF- $\kappa$ B pathway. *International immunopharmacology*, 28(1): 531-539.
- Makni M, Chtourou Y, Garoui EM, Boudawara T, Fetoui H, 2012. Carbon tetrachloride-induced nephrotoxicity and DNA damage in rats: protective role of vanillin. *Human & experimental toxicology*, 31(8): 844-852.



- Moneim AEA, El-Khadragy MF, 2013. The potential effects of pomegranate (*Punica granatum*) juice on carbon tetrachloride-induced nephrotoxicity in rats. *Journal of physiology and biochemistry*, 69(3): 359-370.
- Muthukumaran S, Sudheer AR., Nalini N, Menon VP, 2008. Effect of quercetin on nicotine-induced biochemical changes and DNA damage in rat peripheral blood lymphocytes. *Redox Report*, 13(5): 217-224.
- Nomoto M, Yamaguchi R, Kawamura M, Kohno K, Kasai H, 1999. Analysis of 8-hydroxyguanine in rat kidney genomic DNA after administration of a renal carcinogen, ferric nitrilotriacetate. *Carcinogenesis*, 20(5):837-841.
- Ozturk F, Ucar M, Ozturk IC, Vardi N, Batcioglu K, 2003. Carbon tetrachloride-induced nephrotoxicity and protective effect of betaine in Sprague-Dawley rats. *Urology*, 62(2): 353-356.
- Özyurt H, Çevik Ö, Özgen Z, Özden AS, Çadırcı S, Elmas MA, Şener G, 2014. Quercetin protects radiation-induced DNA damage and apoptosis in kidney and bladder tissues of rats. *Free radical research*, 48(10): 1247-1255.
- Renugadevi J, Prabu SM, 2010. Quercetin protects against oxidative stress-related renal dysfunction by cadmium in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 62(5): 471-481.
- Sedky A, Mahboub F, Elsayy H, Eid R, 2017. Protective Potential of Quercetin on Cd-Induced Hepatorenal Damage. *Polish Journal of Environmental Studies*, 26(5).
- Sun Yi, Oberley LW, Ying Li. 1988. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical Chemistry*, 34(3):497-500.
- Tirkey N, Pilkhwai S, Kuhad A, Chopra K, 2005. Hesperidin, a citrus bioflavonoid, decreases the oxidative stress produced by carbon tetrachloride in rat liver and kidney. *BMC pharmacology*, 5(1): 2.
- Yousef MI, Omar SA, El-Guendi M I, Abdelmegid LA, 2010. Potential protective effects of quercetin and curcumin on paracetamol-induced histological changes, oxidative stress, impaired liver and kidney functions and haematotoxicity in rat. *Food and Chemical Toxicology*, 48(11), 3246-3261.
- Yuan Y, Ma S, Qi Y, Wei X, Cai H, Dong L, Guo Q, 2016. Quercetin inhibited cadmium-induced autophagy in the mouse kidney via inhibition of oxidative stress. *Journal of toxicologic pathology*, 29(4): 247-252.
- Zhang JQ, Shi L, Xu XN, Huang SC, Lu B, Ji LL, Wang ZT, 2014. Therapeutic detoxification of quercetin against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice and its mechanism. *Journal of Zhejiang University Science B*, 15(12): 1039-1047.