

## LPS'nin böbrek DNA'sı üzerine akut toksik etkisi ve apilarnil koruyucu rolü

Züleyha Doğanıyıt<sup>1\*</sup>, Sibel Silici<sup>2</sup>, Emin Kaymak<sup>1</sup>, Aşlı Okan<sup>1</sup>, Dilek Pandır<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Yozgat, Türkiye  
<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi, Seyrani Ziraat Fakültesi, Tarımsal Biyoteknoloji Bölümü,, Kayseri, Türkiye  
<sup>3</sup>Bozok Üniversitesi,, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Yozgat, Türkiye

\*Corresponding author : zuleyha.doganyigit@gmail.com  
Orcid No: https://orcid.org/0000-0002-6980-3384

Received : 01/08/2019  
Accepted : 21/12/2019

**Özet:** Bir endotoksin olarak lipopolisakarit (LPS), gram negatif bakterilerin hücre duvarının bir parçasını oluşturur ve canlı dokuya girdikten sonra akut bir iltihabın başlatılmasından sorumludur. Bu çalışmada erkek sıçanlar kontrol ve uygulama grupları olmak üzere toplam sekiz gruba ayrılmıştır. Uygulama grupları: Apilarnil'in 0,2, 0,4 ve 0,8 g/kg vücut ağırlığı (va) artan doz grupları, LPS-uygulanan grup (30 mg/kg va intraperitoneal yoldan LPS verildi), LPS+ Apilarnil'in 0,2, 0,4 ve 0,8 g/kg va artan doz grupları. Apilarnil'in 0,2, 0,4 ve 0,8 g/kg artan dozları sıçanlara 1 ml oral gavaj olarak verildi. Komet yöntemi ile böbrek hücrelerinin DNA yapısındaki değişiklikler 6 saat sonunda kontrol grubuyla karşılaştırıldı. LPS-uygulanan gruba LPS+Apilarnil uygulanan grup karşılaştırıldığında, DNA hasarı 6 saatin sonunda önemli ölçüde artmıştır. LPS+Apilarnil uygulanan grupta, uygulama süresi sonunda kuyruk yüzde DNA'sı, kuyruk uzunluğu ve kuyruk momenti önemli ölçüde azalmıştır. Sonuç olarak, LPS'ye karşı farklı dozlarda Apilarnil'in kullanılan gruplar karşılaştırıldığında yüksek dozda Apilarnil'in kullanılmasının daha koruyucu olduğu tespit edilmiştir.

**Keywords:** LPS, Apilarnil, Toksikite, DNA, Böbrek

### Protective role of apilarnil and acute toxic effect of LPS on kidney DNA

**Abstract:** Lipopolysaccharide as an endotoxin forms part of the cell wall of gram-negative bacteria and is responsible for initiating an acute inflammation after entering live tissue. In this study, male rats were divided into eight groups as control and treatment groups. Treatment groups are Apilarnil 0,2, 0,4 and 0,8 g/kg body weight (bw) increasing dose groups, LPS-treated group (LPS, 30 mg/kg bw was given to the LPS group intraperitoneally), LPS+Apilarnil increased dose groups of 0,2, 0,4 and 0,8 g/kg bw. Apilarnil increased doses of 0,2, 0,4 and 0,8 g/kg were used, and 1 ml oral gavage was administered to the rats. LPS was given to the LPS group (30 mg/kg bw) intraperitoneally. Changes in DNA structure of kidney cells by comet assay were compared with control group after 6 hours. When LPS-treated group and LPS+Apilarnil applied group were compared, DNA damage increased significantly after 6 hours. In the LPS+Apilarnil treated group, the tail percentage DNA, tail length and tail moment were significantly reduced at the end of the application period. In conclusion, the use of high doses of Apilarnil with different doses against LPS.

**Anahtar Kelimeler:** LPS, Apilarnil, Toxicity, DNA, Kidney

© EJBCS. All rights reserved.

## 1. Giriş

Endotoksin, gram negatif bakterilerin hücre duvarlarının bir parçasıdır ve canlı dokuya girdikten sonra akut bir enflamasyonun başlamasından sorumludur (Lohuis ve ark., 1988). Endotoksin molekülü, lipopolisakarit (LPS) tabakasında bulunmaktadır (Fısgın, 2004). Hücre yıkımının hızlı büyümesi sırasında gelişen endotoksemi, bir dizi olayların sırasını tetikleyen anahtar bir moleküldür. Sepsis, bakterilerin parçalanmasıyla salınır ve endotoksemiye neden olur (Tizard, 1992).

Deneysel çalışmalar, hayvanlarda sepsis/endotoksemiye indüklemek için LPS uygulamalarının yapılabileceğini göstermiştir. LPS, birçok araştırmacı tarafından tavşan, sıçan, fare, köpek, keçi, at, bufalo veya sığır gibi hayvanlarda deneysel endotoksemi üretmek için kullanılmıştır (Elmas ve ark., 2006; Turgut ve ark., 2006; Yazar ve ark., 2004; Bieniek ve ark., 1998; Jacobsen ve ark., 2005). LPS kullanılarak metabolik, immünolojik, fizyolojik, toksikolojik ve farmakolojik çalışmalar septik şok ile gerçekleştirilmektedir (Hardaway, 2000).

Septisemi sırasında, sitokinler, kemokinler, trombosit aktivasyon faktörü, interferon-gama, prostaglandinler, lökotrienler ve proteazlar gibi bir dizi uyarıcı faktörlerle makrofajlar, nötrofiller, endotel ve epitel hücreleri gibi farklı hücreler aktive edilebilir. Bu olaylar, ortaya çıkan reaktif oksijen türleri (ROT) ile birlikte immün hücre aktivasyonunu da beraberinde getirir (Xu ve ark., 2014). Hücreler fizyolojik koşullar altında antioksidan savunma sistemi sayesinde hafif oksidatif stresi tolere edebilir. Diğer bir deyişle, tüm biyolojik hücreler tolere edilebilir seviyede oksidatif stres altında normal koşullara sahiptir. Bununla birlikte, savunma sistemlerinin yeterli olmadığı durumlarda, ROT ile antioksidanlar arasındaki denge tehlikeye girer ve böylece hücrelerde makromoleküller zarar görür (Lee ve ark., 2018; Nur ve ark. 2016a; Nur ve ark. 2018b). Serbest radikaller oksidatif strese neden olur ve oksidatif stres ile endotoksik şok yüksek mortalite gösterir (Lee ve ark., 2018).

Son yıllarda alternatif tedavi seçeneklerinin, tıbbi tedaviye ilave olarak özellikle beşerî hekimlik alanında, giderek artan bir şekilde önem kazanmıştır. Apilarnil'in (erkek larva özütü) Güney Afrika'da (Burkina Faso) gastrointestinal hastalıklar, solunum yolu hastalıkları, vertigo, oftalmik hastalıklar, diş ağrısı, kas yorgunluğu, yara, yanık ve sırt ağrıları ve cilt temizleyici bir ajan olarak kullanımının yanında özellikle erkek kısırlığında başarıyla kullanıldığı bildirilmektedir (Altan ve ark., 2013). Yapılan çalışmada, erkek ve dişi bireylere (28-55 günlük) prepubertal periyot boyunca düşük ve yüksek dozda (2,5 mg/kg, 7,5 mg/ kg) apilarnil verilmiş gelişme performansı, testiküler ağırlık, sekonder eşey karakterleri, kan lipidleri ve testosteron seviyesi analiz edilmiştir (Altan ve ark., 2013). Apilarnil, bireylerde gelişme performansı üzerine pozitif bir etki göstermemiştir. Biyokimyasal açıdan, kan glikozu ve kolesterolü düşürmüştür. Testiküler ağırlık, testosteron seviyesindeki artış, erken aşamalarda eşeysele olgunlaşmayı stimüle ettiği sonucuna varılmıştır. İkincil eşeysele karakterlerdeki stimülasyon dişilerde gözlenmemiştir. Benzer şekilde Yücel ve ark. (2011)'nin 21 günlük erkek bireylerde yaptığı çalışmada da erkek arı larvasının androjenik etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu çalışmalara benzer olarak farelerde tetramethrine ile indüklenen toksisiteye karşı bir arı ürünü olan propolisin aktif komponentlerinden biri olan caffeic acid phenethyl esterin karaciğerdeki koruyucu rolü gösterilmiştir (Nur ve ark., 2016). Ancak önemli bir arı ürünü olan Apilarnil ile ilgili yapılan bilimsel çalışmalar sınırlı olup halen başlangıç aşamasındadır.

Sepsisin yüksek mortalitesi, her yıl vaka sayısındaki artış ve prelinik/klinik araştırma sonuçlarına göre modern tıbbın dikkatini çekti. Apilarnil, son yıllarda üzerinde araştırmalar yapılan yeni bir arı ürünü olmakla birlikte bu önemli doğal bileşimin etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar yetersizdir. Bu çalışmanın amacı, LPS'nin sıçan böbrek hücreleri üzerindeki akut toksisitesini DNA yapısında değerlendirmek ve Apilarnil dozunun LPS'nin neden olduğu böbrek hasarı üzerine koruyucu etkisini araştırmaktır.

## 2. Materyal ve Metod

### 2.1. Kimyasallar

Lipopolisakkarit (*Escherichia coli* LPS, serotip 0127: B8) Sigma Aldrich'ten alındı, Apilarnil Erciyes Üniversitesi Ziraat Fakültesinde üretilmiştir. Bu çalışma için kullanılan dozlar daha önceki çalışmalara göre belirlenmiştir (Doganyigit ve ark, 2013; Altan ve ark., 2013).

### 2.2. Hayvan Gruplandırma ve Uygulama

Bu çalışma için etik kurul onayı Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM)'nde alınmıştır. Araştırmada erkek Sprague-Dawley sıçanları kullanıldı (yaklaşık 300-320 gr ağırlık). Sıçanlar, uygulamadan 10 gün önce karantina altına alınmıştı. Sıçanlar özel kafeslerde, standart laboratuvar diyetlerinde tutuldu ve su ile beslendi. Kontrol ve uygulama grubu olarak 8 grup oluşturuldu: Kontrol grubu herhangi bir kimyasal madde verilmedi. Sıçanlar oda sıcaklığında 22±30 °C'de, 12 saat ışık, 12 saat karanlık fotoperiyodu altında tutuldu. Deneysel gruba tek doz LPS intraperitoneal (ip) 30 mg/kg vücut ağırlığı verildi. Artan apilarnil dozları oral olarak 0,2 g/kg, 0,4 g/kg ve 0,8 g/ kg olarak verildi. Altı saatlik uygulamadan sonra sıçanlar sakrifiye edildi ve deneysel çalışmalar için sıçanların böbrekleri alındı.

### 2.3. Komet Testi ile DNA Yapısının Değerlendirilmesi

Dokular neşter ile 1 gr ince dilimlerle ayrıldı. 5 ml soğuk fosfat tamponu behere aktarıldı ve 500 rpm'de 1 dakika karıştırıldı. Slaytlar, ince bir agaroz jeli (%0,5) ile kaplandı ve hücrelerin daha iyi tutulması için gece boyunca donduruldu (+4 °C). Süpernatant, hücre süspansiyonu olarak kullanıldı. Hücre süspansiyonu, 100 ml düşük erime noktalı agaroz (FTT'de %0,8) ile karıştırıldı. Bu karışımın 100 ul'si, slaytlara kaplandı, böylece kaplanmış slaytlar üzerine hava kabarcığı olmadan yayılım sağlandı. Hücre süspansiyonu, donması için 20 dakika boyunca buzdolabında saklandı. Lamel daha sonra slaytlardan dikkatlice kaldırıldı. Kaplanmış slaytlar, 2-9 dakika boyunca lizis tamponuna yerleştirildi (0.045M TBE, pH: 8.4, %2,5 SDS). Buradan çıkan slaytlar 2 dakikalık bir elektroforez çözeltisine yerleştirildi. Elektroforezden sonra slaytlar 60 µl (20 µg/ml) etidyum bromür çözeltisi ile boyandı (Pandir, 2019).

### 2.4. Veri Analizi

Bu çalışmada kullanılan istatistiksel veriler, Windows SPSS 11.0 bilgisayar programında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi ile değerlendirildi. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 3. Bulgular

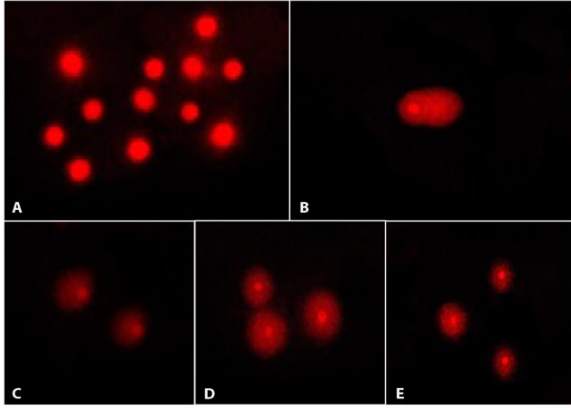
### 3.1. DNA yapısındaki değişiklikler

DNA hasarı, kuyruk yüzde DNA'sı, kuyruk uzunluğu ve kuyruk moment ile belirlendi. Komet testinde, kontrol grubu ile artan apilarnil uygulama grupları karşılaştırıldığında DNA hasarı olmadığı tespit edildi (Tablo 1) (Şekil 1).

LPS uygulamasının sonucu olarak, birincil DNA hasarı olduğu Komet testi ile tespit edilmiştir. DNA hasarı,

kontrole kıyasla tüm uygulamalarda istatistiksel olarak anlamlıdır. LPS uygulaması, böbrek hücrelerinde kuyruk DNA yüzdesini ve kuyruk uzunluğunu önemli ölçüde arttırdı. Özellikle 30 mg/kg'lık dozda kontrole kıyasla 2 katlık bir artış gözlenmiştir (Tablo 1).

Artan apilarnil uygulamasının böbrek dokusunda DNA hasarını azaltmıştır. Böbrek dokusunda LPS + 0,2 g/kg apilarnil-, LPS + 0,4 g/kg apilarnil-, LPS + 0,8 g/kg apilarnil-uygulanan gruplarda, DNA hasarını gösteren kuyruk yüzde DNA'sı, kuyruk uzunluğu ve kuyruk moment değerleri 6 saat sonunda istatistiksel olarak önemli bir azalmaya neden olmuştur (Şekil 1).



**Şekil 1.** LPS ve artan dozlarda apilarnil uygulanan sıçanların böbrek hücrelerinde DNA hasarı. (A) Kontrol ve artan dozlarda apilarnil uygulanan grup, (B) LPS uygulanan grup, (C) LPS+0,2 g/kg apilarnil uygulanan grup, (D) LPS+ 0,4 g/kg apilarnil uygulanan grup, (E) LPS+ 0,8 g/kg apilarnil uygulanan grup.

**Tablo 1.** Komet analizi ile kuyruk yüzde DNA'sı, kuyruk uzunluğu ve kuyruk momenti ortalama değerleri

	Kuyruk % DNA±SD ortalaması	Kuyruk uzunluğu±SD ortalaması	Kuyruk anı±SD ortalaması
Kontrol	55.75±2.65 <sup>a</sup>	35.25±8.22 <sup>a</sup>	19.65±0.21 <sup>a</sup>
0,2g/kg apilarnil	55.24±3.45 <sup>a</sup>	33.20±2.65 <sup>a</sup>	18.33±0.09 <sup>a</sup>
0,4g/kg apilarnil	57.23±6.24 <sup>a</sup>	30.12±3.02 <sup>a</sup>	17.23±0.18 <sup>a</sup>
0,8g/kg apilarnil	56.11±2.02 <sup>a</sup>	31.22±3.42 <sup>a</sup>	17.51 ±0.06 <sup>a</sup>
LPS	102.1±11.23 <sup>b</sup>	65.05±11.35 <sup>b</sup>	66.46±1.27 <sup>b</sup>
LPS+0,2g/kg apilarnil	85.12±3.22 <sup>c</sup>	49.12±5.22 <sup>c</sup>	41.81±0.16 <sup>c</sup>
LPS+0,4g/kg apilarnil	86.2±22.01 <sup>c</sup>	49.13±3.20 <sup>c</sup>	42.35±0.7 <sup>c</sup>
LPS+0,8g/kg apilarnil	69.22±3.25 <sup>d</sup>	39.11±3.42 <sup>d</sup>	27.07±0.11 <sup>d</sup>

<sup>a, b, c, d</sup>  $P < 0.05$  istatistiksel olarak grupların kendi içinde anlamlı farklılık gösterdiğini belirtmektedir.

#### 4. Tartışma

Gram (-) bakteri hücre duvarının bir bileşeni olan LPS, laboratuvar hayvanlarında deneysel endotoksemi üretmek için yaygın olarak kullanılır. LPS, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* gibi birçok gram-negatif bakteriden elde edilmesine rağmen, en çok *E. coli*'nin O26: B6, O55: B5, O111: B4 farklı serotiplerinden LPS elde edilmektedir. LPS ile septik şok yapılarak metabolik, immünojenik, fizyolojik, toksikolojik ve farmakolojik çalışmalar yürütülmektedir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde, uygulanan dozun 1 ila 100 mg/ kg arasında geniş bir doz aralığına sahip olduğu gözlemlenir (Kalaz ve ark., 2016; Blaszczyk ve ark., 2015). Bu çalışmada, *E. coli*'nin O55:B5 serotipi LPS için kullanıldı ve 30 mg/kg vücut ağırlığı LPS ve artan dozlarda apilarnil antioksidan olarak kullanılarak, sıçan böbreklerinde altı saat sonunda DNA yapısı değerlendirildi.

Genel olarak, serbest radikaller, elektron kaybeden bir oksijen atomu içeren moleküllerdir. Bu durum moleküllerin dengesiz ve reaktif hale gelmesine neden olur. Yani, bu moleküller etraflarındaki diğer moleküllerin elektronlarına yüksek bir afinite gösterirler. Örneğin, bu moleküller DNA ile etkileşime girerek fonksiyon bozukluğuna, mutasyona ve kansere yol açar (Yerer ve Aydoğan, 2000). Serbest oksijen grupları, nükleik asitlerde yapısal değişikliklere ve kromozomlarda mutasyonlara neden olur. (Kaneko, 1980; Comporti, 1993). ROS kaynaklı DNA hasarı, tek veya çift sarmallı DNA hasarına, pürin, pirimidin veya deoksiriboz modifikasyonlarına ve DNA'nın çapraz bağlanmasına neden olur (Valko ve ark., 2006). Ayrıca, DNA hasarı, transkripsiyonun durdurulmasına veya indüklenmesine, sinyal iletim yollarının indüksiyonuna, replikasyon kusurlarına ve karsinogenez ile bağlantılı genomik dengesizliğe neden olabilir (Dizdoroglu ve ark., 2002; Marnett, 2000). Bu çalışmada, LPS grubu ve kontrol grubu 6 saatin sonunda karşılaştırıldığında, LPS ile muamele edilen gruptaki sıçanların böbrek dokularında kuyruk DNA yüzdesi, kuyruk uzunluğu ve kuyruk momentinde önemli bir artış olduğu tespit edilmiştir. Artan dozlarda LPS+Apilarnil uygulanan gruptaki koruyuculuk LPS uygulanan gruba göre böbrek dokusunda daha fazla olduğu görülmüştür.

#### 5. Sonuç

Yüksek sepsis mortalitesi, her yıl vaka sayısındaki artış ve prelinik/klinik araştırmaların başarısızlık sonuçları modern tıbbi sorgulamaya devam etmektedir. Sepsiste antimikrobiyal ve destekleyici tedavilere ek olarak kanıtlanmış çok az ajan vardır. Mevcut sınırların üzerindeki mortalite oranlarını azaltmak için sistemik bir enflamatuvar yanıt sendromu olan sepsis ile ilgili araştırmalara acil ihtiyaç vardır. Sepsis fizyopatolojisi oldukça karmaşık olduğu için, moleküler biyolojideki olağanüstü gelişmeler de sepsis alanına yansımıştır ve bu karmaşık işlemdeki birçok nokta daha anlaşılır hale gelmiştir. Bu çalışmada, artan apilarnil dozları, sıçanlarda LPS kaynaklı nefrotoksisite ile önemli ölçüde azaltılmıştır, fakat tamamen korunmamıştır. Buna rağmen, antioksidanların veya

bunların septik enfeksiyonlara yönelik kombinasyonlarının ve bunların zararlarının önleyici etkisini bulmak için daha fazla çalışma yapılmalı ve böylece ölümler azaltılmalıdır.

### Kaynaklar

- Altan O, Yücel B, Açıkğöz Z, Seremet C, Kösođlu M, Ozgönül AM 2013. Apilarnil reduces fear and advances sexual development in broilers but has no effect on growth. *British Poultry Sci* 54(3): 355-361.
- Bieniek K, Szuster-Ciesielka A, Kaminska T, Konracki M, Witek M, Kandefer-Szerszen M 1998. Tumor necrosis factor and interferon activity in the circulation of calves after reated injection low doses of lipopolisaccharide. *Vet Immunol Immunopathol* 62: 297-307.
- Blaszcyk K, Wilczak J, Harasym J, Gudej S, Suchecka D, Krolkowski T, Lange E, Gromadzka-Ostrowska J 2015. Impact of low and high molecular weight oat beta-glucan on oxidative stres and antioxidant defense in spleen of rats with LPS induced enteristis. *Food Hydrocoll* 51: 272-280.
- Comporti M 1993. Lipid peroxidation. *Biopathological significance*. *Mol Aspects Med* 14: 199-207.
- Dizarođlu M 1998. Facts about the artifacts in the measurement of oxidative DNA base damage by gas chromatography-mass spectrometry. *Free Radic Res* 29: 551-563.
- Doganyigit Z, Kup FO, Silici S, Deniz K, Yakan B and Atayoglu T 2013. Protective effects of propolis on female rats' histopathological, biochemical and genotoxic changes during LPS induced endotoxemia. *Phytomedicine* 20(7): 632-639.
- Elmas M, Yazar E, Uney K, Karabacak A 2006. Influence of *Escherichia coli* endotoxin-induced endotoxaemia on the pharmacokinetics of enrofloxacin after intravenous administration in rabbits. *J Vet Med A* 53: 410-414.
- Fisgin NT 2004. Sepsis, *OMÜ Tıp Der* 21(2): 100-109.
- Hardaway RM 2000. Rewiew of septic shock. *Am Surg* 66(1): 22-29.
- Jacopsen S, Toelboell T, Andersen PH 2005. Dose dependency and individual variability in salacted clinical response after systemic lipopolysaccharide challenge in cattle. *Vet Res* 36: 167-178.
- Kalaz EB, Aydın AF, Dođan-Ekici I, Çoban J, Dođru-Abbasođlu S, Uysal M 2016. Protective effects of carnosine alone and together with alpha-tocopherol on lipopolysaccharide (LPS) plus ethanol-induced liver injury. *Environ Toxicol Pharmacol* 42: 23-29.
- Kaneko JJ 1980. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals* (3<sup>rd</sup> Edition) Academic Press Inc (London) Ltd.
- Lohuis JACM, Verheijden YHM, Burvenich C, Van Miert ASJPAM 1988. Pathophysiological effects of endotoxins in ruminants. Changes in body temparature and reticulo-rumen motility and the effect of repeated administration. *Vet Q* 10(2): 109-116.
- Lee G, Park JS, Lee EJ, Ahn JH, Kim HS 2019. Anti-inflammatory and antioxidant mechanisms of urolithin B in activated microglia. *Phytomedicine* 1(55): 50-57.
- Marnett LJ 2000. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis* 21: 361-370.
- Nur G, Deveci HA, Ersan Y, Merhan O, Nazlı M, Nur Ö 2016a. Protective role of caffeic acid phenethyl ester against tetramethrine-induced toxicity in mice. *Med Sci* 5(4): 972-978.
- Nur G, Deveci HA 2018b. Histopathological and biochemical responses to the oxidative stress induced by glyphosate-based herbicides in the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *J Cell Neurosci Oxid Stress* 10(1): 656-665.
- Pandır D, Bekdemir FO, Dođanyigit Z, Per S 2017. Protective effects of Sodium Selenite and Vitamin E on LPS induced endotoxemia of rats. *ARC J Nutr Growth* 3(1): 19-25.
- Tizard I 1992. *Veterinary Immunology An Introduction* (4<sup>th</sup> Edition) W.B Saunders Co, Philadelphia, USA.
- Turgut B, Vural Ö, Demir M, Kutlu K, Kayapınar R 2006. Effect of pentoxifylline and indomethacin on rabbits with endotoxin induced disseminated intravascular coagulation (DIC) and comparison with heparin. *Turk J Hematol* 23: 37-46.
- Xu D, Chen M, Ren X, Ren X, Wu Y 2014. Leonurine ameliorates LPS-induced acute kidney injury via suppressing ROS-mediated NF-κB signaling pathway. *Fitoterapia* 97: 148-155.
- Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M 2006. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 160: 1-40.
- Yazar E, Çöl R, Uney K, Atalay B, Elmas M, Tras B 2004. Effect of pentoxifyline on biochemical parameters in endotoxaemic New Zealand White rabbits. *Bull Vet Ins Pulawy* 48: 297-299.
- Yerer B, Aydoğan S 2000. Oksidatif stres ve antioksidanlar. *Erciyes Üni Sađ Bil Der* 9(1): 49-53.
- Yücel B, Açıkğöz Z, Bayraktar H, Seremet Ç 2011. The effects of apilarnil (drone bee larvae) administration on growth performance and secondary sex characteristics of male broilers. *J Anim Vet Adv* 10(17): 2263-2266.