



Siklofosfamidle İndüklenmiş Ratlarda Serbest Radikaller ve Antioksidanlar Üzerine Naringinin Protpektif Etkileri*

Fikret ÇELEBİ^{1 a✉}, İslam CENGİZ^{1b}, Ali ÇINAR^{1c}, Emin ŞENGÜL^{1d}

1. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE.
ORCID: 0000-0002-6196-2196^a, 0000-0002-4844-3965^b, 0000-0002-3928-320X^c, 0000-0003-1566-1816^d

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
06.03.2020	30.08.2020	31.12.2020

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:
Çelebi F, Cengiz İ, Çınar A, Şengül E: Siklofosfamidle İndüklenmiş Ratlarda Serbest Radikaller ve Antioksidanlar Üzerine Naringinin Protpektif Etkileri. Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg., 15(3): 231-236, 2020. DOI: 10.17094/ataunivbd.700017

Öz: Bu çalışmada siklofosfamid (CYP) ile uygulanan ratlarda kan ve serum örneklerinde Naringin (NA)'in antioksidanlar ve serbest radikaller üzerine protpektif etkilerinin araştırılması amaçlandı. Araştırmamızda yaklaşık 200-250 g ağırlığında, 40 adet erkek erişkin Sprague Dawley rat kullanıldı ve her bir grupta 8 ratın bulunduğu 5 grup oluşturuldu. Kontrol grubuna 10 gün boyunca intra gastrik (i.g.) serum fizyolojik (1 ml) verildi. CYP grubuna 10 gün boyunca i.g. serum fizyolojik verildi ve 10. gün tek doz intra peritoneal (i.p.) CYP (200 mg/kg) enjekte edildi. NA50+CYP ve NA100+CYP gruplarına 10 gün boyunca sırasıyla serum fizyolojikte çözdürülmüş 50 ve 100 mg/kg dozunda i.g. NA uygulandı ve NA'nın son enjeksiyondan sonra tek doz CYP (200 mg/kg, i.p.) enjekte edildi. NA100 grubuna ise 10 gün boyunca 100 mg/kg dozunda i.g. NA uygulandı. Deneyin 12. gününde ratlar tiopental sodyum (20 mg/kg) ile anestezi altına alınarak intra kardiyak kan örnekleri alındı ve dekapite edildiler. Ratlardan elde edilen kan ve serum örneklerinde Total Antioksidan Durumu (TAS), Total Oksidan Durumu (TOS), Oksidatif stres indeksi (OSİ) ve 8-Hidroxydeoxyguanosine (8-OHdG) parametreleri analiz edildi. CYP'nin ratlarda oksidatif stresi artırdığı, antioksidanları baskıladığı ve DNA hasarına yol açtığı tespit edildi. NA'nın farklı dozlarının, CYP'nin sebep olduğu oksidatif stresi baskıladığı, antioksidan miktarını artırdığı ve DNA hasarını önlediği belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, Naringin, Rat, Serbest radikal, Siklofosfamid.

Protective Effects of Naringin on Free Radicals and Antioxidants in Cyclophosphamide Induced Rats

Abstract: In this study, it was aimed to investigate the protective effects of Naringin (NA) on antioxidants and free radicals in blood and serum samples in rats administered with cyclophosphamide (CYP). In our study, 40 male adult Sprague Dawley rats weighing about 200-250 g were used and 5 groups were formed with 8 rats in each group. The control group was given to intra-gastric (i.g.) saline (1 ml) for 10 days. The CYP group was given i.g. saline for 10 days and on the 10th day, a single dose of intraperitoneal (i.p.) CYP (200 mg/kg) was injected. NA50+CYP and NA100+CYP groups were administered NA at a dose of 50 and 100 mg/kg dissolved in saline for 10 days, respectively and single dose CYP (200 mg/kg, i.p.) after NA last injection was injected. On the 12th day of the experiment, the rats were anesthetized with thiopental sodium (20 mg/kg) and intra cardiac blood samples were taken and they were decapitated. Total Antioxidant Status (TAS), Total Oxidant Status (TOS), Oxidative stress index (OSI) and 8-Hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) parameters in the blood and serum samples obtained from the rats were analyzed. It was determined that CYP increases oxidative stress in rats, suppresses antioxidants and causes DNA damage. It was determined that different doses of NA suppress oxidative stress caused by CYP, increase the amount of antioxidants and prevent DNA damage.

Keywords: Antioxidant, Cyclophosphamide, Free radical, Naringin, Rat.

✉ Fikret Çelebi

Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE.
e-posta: fncelebi@atauni.edu.tr

* Bu makale "Siklofosfamid İle İndüklenmiş Ratlarda Serbest Radikaller ve Antioksidanlar Üzerine Naringinin Protpektif Etkileri" isimli yüksek lisans tezinden hazırlanmıştır.

GİRİŞ

Kanser, hücrelerin kontrolsüz şekilde çoğalmaları ve metastaz yapmasıyla normal doku ve hücrelerin bütünlüğünün ve biyolojik fonksiyonların bozulmasına bağlı olarak yüksek ölüm oranıyla karakterize bir hastalıktır (1). Günümüzde kanserin tedavisinde kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi müdahale yöntemleri kullanılmaktadır. Kemoterapi ve radyoterapide kanserli hücrelerin yanında sağlıklı hücreler de zarar görebilmektedir. (2). Kemoterapinin asıl amacı sağlıklı hücrelerin zarar görmeden tümör büyümesini durdurmak veya yok etmektir. Ancak antineoplastik ilaçların seçici özelliği düşük olduğundan kanser hücrelerini yok etmekle beraber sağlıklı hücreler üzerine de bazı yan etkiler gösterebilmektedirler (3).

Bu antineoplastik ilaçlardan birisi de siklofosfamid (CYP)'dir. Nitrojen mustard sınıfındaki ilaçlardan olan CYP sitotoksik alkilleyici bir ajan olup, çeşitli malign tümörlerin tedavisinde sık sık kullanılmaktadır (4,5). CYP, immünosupresif özelliğinden dolayı romatoid artrit (6), sistemik lupus eritematozus ile skloderma gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır (7). CYP'nin kusma, bulantı, deride lezyonlar, ağız yaraları, sistit ve adet siklusunun olmaması gibi yan etkileri bulunmaktadır (8). CYP'nin karaciğer üzerine de olumsuz etkileri bulunmakta olup son yapılan çalışmalarda CYP'nin 100 mg/kg dozunun Swiss farelerinin karaciğer dokularında lipid peroksidasyonunu uyararak ve antioksidan savunmasını azaltarak karaciğerde oksidatif strese neden olduğu belirlenmiştir (9). CYP'nin kemoterapi ve kök hücre naklinden sonra kullanımının kardiyak ve vasküler toksisiteye neden olduğu belirtilmiştir (10).

Antikanser ilaçların olası yan etkilerini ve oluşabilecek oksidatif stresi azaltmak için bazı antioksidan ajanlar kullanılmaktadır. CYP ile indüklenen organ toksisitelerinde bazı antioksidanların etkileri rapor edilmiştir (11-13). Bu antioksidan etkili bileşiklerden birisi de Naringin (NA)'dir. NA çeşitli meyve ve sebzelerde bolca

bulunan antioksidan, antiinflamatuvar ve antikanser etkili flavonoiddir (14).

NA'nın, ratlarda CYP ile indüklenen hepatotoksisite ve nefrotoksisitede koruyucu etkili olduğu (11,15,16), yine benzer şekilde doxorobucin ile indüklenen kardiyotoksisite modelinde de antioksidan savunma sistemini destekleyerek kalp dokusu üzerine de protektif etkilerinin olduğu rapor edilmiştir (17).

Yapılan literatür taramaları sonucunda, CYP uygulanan ratlarda total antioksidan durumu (TAS), total oksidan durumu (TOS), oksidatif stres indeksi (OSİ) ve DNA hasarı belirteci olan 8-OHdG üzerine NA'nın protektif etkileri ile alakalı araştırmaya rastlanmamıştır. Bu bilgiler ışığında, CYP uygulanan ratlarda total antioksidan (TAS), total oksidan (TOS), oksidatif stres indeksi (OSİ) ve DNA hasarı üzerine güçlü bir antioksidan ve antiinflamatuvar flavonoid olan NA'nın etkilerinin araştırılarak literatüre katkıda bulunulması hedeflendi.

MATERYAL ve METOT

Araştırmada deney hayvanı olarak yaklaşık 200-250 g ağırlığında, 40 adet erişkin Sprague Dawley ırkı erkek rat kullanıldı ve ratlar Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi (ATADEM)'nden temin edildi. Çalışmamızın deneysel aşamaları ATADEM'de yürütüldü ve tüm hayvanlar standart bakım ve besleme şartlarına tabi tutuldu. Çalışma Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar No: 2016/123).

Çalışmamızda yeterli örneğin sağlanabilmesi için her bir grupta 8 ratın bulunduğu 5 grup oluşturuldu. Kontrol grubundaki ratlara 10 gün boyunca intra gastrik (i.g.) serum fizyolojik (1ml) verildi. CYP grubuna 10 gün boyunca i.g. serum fizyolojik verildi ve 10. gün tek doz intra peritoneal (i.p.) CYP (200 mg/kg) enjekte edildi (15,16). NA50+CYP ve NA100+CYP gruplarına 10 gün boyunca sırasıyla serum fizyolojikte çözdürülmüş 50 ve 100 mg/kg dozunda i.g. NA uygulandı ve son NA

enjeksiyonunu takiben tek doz CYP (200 mg/kg, i.p.) uygulandı. NA100 grubuna ise 10 gün boyunca yalnızca 100 mg/kg dozunda i.g. NA uygulandı. CYP uygulamasından 48 saat sonra yani deneyin 12. gününde ratlar tiopental sodyum (20 mg/kg) ile anestezi altına alınarak intra kardiyak kan örnekleri alındı ve servikal dislokasyon metodu ile sakrifiye edildi.

Total Oksidan Durum (TOS), Total Antioksidan Durum (TAS) ve Tayini

Serum TOS ve TAS düzeyleri spektrofotometre de Total Oksidan Status Test Kiti (Ürün Kodu: GP81170) ve Total Antioksidan Satus Test Kiti (RL0017, OK 18082A) kullanılarak tayin edildi. Serum TAS düzeyleri spektrofotometre de Total Antioksidan Satus Test Kiti kullanılarak ölçüldü.

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplaması

Oksidatif stres indeksi = (TOS/TAS) x 0,1 formülü ile ilgili hesaplandı ve IU olarak ifade edildi.

8-Hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) Analizi

Serum 8-OHDG düzeyi ticari ELISA kiti (Katalog No: E-EL-0028) kullanılarak analiz edildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmalar sonunda elde edilen kantitatif değerler SPSS 20.00 istatistik veri programında ikiden fazla bağımsız grupların istatistiksel analizinde kullanılan one-way ANOVA sonrası Duncan testi uygulanarak değerlendirildi.

BULGULAR

Deney gruplarındaki ratlara ait TOS, TAS, OSİ ve 8-OHDG düzeyleri Tablo 1’de verilmiştir. TOS, OSİ ve 8OHdG düzeylerinin CYP grubunda kontrol, NA100+CYP ve NA100 gruplarına göre önemli düzeyde arttığı belirlendi (P<0.01). TOS ve 8-OHDG düzeylerinin NA50+CYP grubunda CYP grubuna göre azaldığı fakat istatistiksel önem arz etmediği tespit edildi. TAS düzeylerinin CYP grubunda diğer gruplara göre önemli düzeyde düşük olduğu ve NA’nın her iki dozunun TAS düzeylerindeki azalmayı anlamlı düzeyde önlediği görüldü. Sadece NA’nın 100 mg/kg’lık dozunun uygulamasının, kontrole göre TOS düzeylerini anlamlı düzeyde azalttığı, TAS düzeylerini artırdığı ve DNA hasarına sebep olmadığı belirlendi.

Tablo 1. Deney gruplarında serum TOS, TAS, OSİ ve 8-OHDG hasarı düzeyleri.

Table 1. TOS, TAS, OSI and 8-OHDG damage levels in experimental groups.

Gruplar (n=8)	TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equil/L) X \pm SD	TAS (mmol Trolox Equil/L) X \pm SD	OSİ (Arbitrary Unit) X \pm SD	8-OHDG (ng/ml) X \pm SD
Kontrol	7.2 \pm 1.1 ^c	2.3 \pm 0.1 ^d	0.10 \pm 0.04 ^a	3.4 \pm 0.3 ^a
CYP	44.0 \pm 8.0 ^a	1.0 \pm 0.4 ^e	4.4 \pm 0.8 ^b	10.4 \pm 2.0 ^b
NA50+CYP	32.0 \pm 9.0 ^a	4.5 \pm 1.0 ^c	0.71 \pm 0.08 ^c	7.2 \pm 2.0 ^{bc}
NA100+CYP	11.0 \pm 2.5 ^b	10.0 \pm 3.0 ^b	0.11 \pm 0.002 ^a	5.2 \pm 0.7 ^c
NA100	1.5 \pm 0.2 ^d	25.0 \pm 7.0 ^a	0.006 \pm 0.000 ^d	3.2 \pm 0.6 ^a

TOS: Total Oksidan Seviyesi, TAS: Total Antioksidan Seviyesi, OSİ: Oxidative stress index, 8-OHDG: 8-hydroxydeoxyguanosine. Aynı sütunda farklı harflerle ifade edilen değerlerin ortalamaları arasında istatistiksel fark vardır.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Kemoterapinin asıl amacı kanserli hücrenin biyokimyasal sürecini değiştirerek çoğalmasını önlemek ve sağlıklı hücrelerin zarar görmesini engellemektir. Ancak antineoplastik ilaçların seçici özelliği düşük olduğundan, bu ajanların kanser

hücrelerinin yanı sıra sağlıklı hücreler üzerine de olumsuz etkileri olabilmektedir. Bu çalışmada bir antikanser ajan olan CYP’nin ile indüklenen oksidatif stres ve DNA hasarı üzerine güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar bir flavonoid olan NA’nın olası protektif etkilerinin belirlenmesi amaçlandı.

Shanholtz (18) yaptığı çalışmada yüksek dozda kullanılan CYP'nin ölümcül kardiyotoksositeye neden olduğunu ortaya koymuştur. Gelen ve ark. (19)'nin yaptığı çalışmada CYP ile indüklenen hemorajik sistit modelinde, antioksidan ve antiinflamatuvar etkili bir flavonoid olan Rutin uygulamasının CYP'nin yan etkilerini önemli düzeyde önlediği rapor edilmiştir. Demirkaya (20)'nin yaptığı çalışmada ise CYP'nin Total Antioksidan (TAS) seviyesini azalttığı Total Oksidan (TOS) seviyesini ise artırdığı görülmüştür. Rezvanfar ve ark. (21) yaptıkları bir çalışmada CYP'nin spermatogenezi olumsuz yönde etkilediğini, sperm kalitesinin düştüğünü ve seminifer tübüllerin aşırı hasara uğradığını gözlemlemişlerdir. Gore ve ark. (22) CYP'nin pro-oksidan yapıya sahip olduğunu ve antioksidan enzimlerin aktivitelerini azaltarak oksidatif strese neden olduğunu ortaya koymuşlardır. Carino-Cortes ve ark. (23) NA'nın, bir antikanser ajan olan Daunorubisin ile hepatositlerde ve kardiyositlerde oksidatif stres sonucu indüklenen DNA hasarını önlediğini belirtmişlerdir.

Antineoplastik ilaçların yüksek doz etkilerini baskılamak ve oksidatif stresi azaltmak için bazı antioksidatif ajanlar kullanılmaktadır. Şengül ve ark. (13) CYP ile akciğer toksisitesi oluşturmuş ve Kuersetin'in protektif etkilerini incelemişlerdir. Çeşitli çalışmalarda doku hasarları üzerine bazı antioksidanların etkileri rapor edilmiştir. Kang ve ark. (24) yaptıkları çalışmada Doksorubisin'in neden olduğu kardiyak hasarı antioksidan takviye ile engellediğini ortaya koymuşlardır. Göktepe ve Günay (25)'in yapmış olduğu başka bir çalışmada ise antioksidan etkili bir flavonoid olan Kuersetin'in aşırı serbest radikal oluşumu ile meydana gelen oksidatif hasarı azaltarak antioksidan sistemi güçlendirdiği görülmüştür. Dong ve ark. (26) yaptığı bir çalışmada ise güçlü bir antioksidan olan Kuersetin'in, Doksorubisin'e bağlı kardiyotoksiteyi baskıladığı rapor edilmiştir. Aristatile ve ark. (27)'nin yaptığı çalışmada ise antioksidan etkili Karvakrol'ün hücreyi lipid peroksidasyonuna, oksidatif strese ve DNA hasarına karşı koruduğu ortaya koyulmuştur. Dönmez ve Yetim (7)'in yaptığı bir çalışmada ise

CYP'nin testislerde germ hücreleri üzerine toksik etkisi olduğu ve antioksidan özelliği bulunan E vitamininin bu toksik etkiyi ortadan kaldırdığı görülmüştür. Bayramoğlu (28)'nin yaptığı çalışmada ise CYP kaynaklı hemorojik sistitinin bir antioksidan olan Silmarin uygulaması sonucu azaltıldığı tespit edilmiştir. Comba ve ark. (29) ise stresin ratlarda böbrek fonksiyon testleri elektrolitler ve hematolojik parametreler üzerine etkilerini araştırmışlardır.

CYP'nin meydana getirmiş olduğu yan etkilerle ilgili daha önce yapılan çalışmalarda yukarıda da tartışıldığı üzere hücre ve doku hasarına neden olduğu bariz bir şekilde görülmektedir. Yaptığımız çalışmada Tablo 1'de de görüldüğü gibi TOS, TAS, OSİ ve DNA hasarı gibi parametrelerde CYP'nin etkisiyle belirgin değişiklikler gözlemlenmiştir. Yapılan bu çalışmada, CYP uygulamasının TOS, OSİ ve 8-OHdG parametrelerinde önemli düzeyde artışa sebep olurken, TAS seviyesini ise azalttığı belirlenmiştir. 8-OHdG düzeyleri bağlamında Kontrol grubu ile NA100 grubu arasında herhangi bir fark tespit edilememiştir. Fakat TOS ve TAS açısından çoğunlukla gruplar arasında istatistiki olarak fark bulunmuştur. Tablo 1 incelendiğinde NA'nın etkisiyle ise TAS düzeyinin arttığı görülmektedir. Bazı araştırmacılar (19,25-28) antineoplastik ilaçların olumsuz etkilerini baskılamak ve oksidatif stresi azaltmak için Rutin, Kuersetin, Karvakrol, NA ve Selenyum gibi bazı antioksidatif ajanlar kullanılmışlardır. Bu araştırmada elde edilen değerler ve sonuçlar literatürleri (13,19,30-32) destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, bu araştırmada CYP uygulanan ratlarda NA'nın oksidatif stresi baskıladığı ve antioksidan seviyesini yükselterek protektif etki oluşturduğu belirlendi.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Türker FA., Kayaalp SO., 2002. Kanser kemoterapisinin esasları ve antineoplastik ilaçlar. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi

- Farmakoloji. 380-415, Feryal Matbaacılık, Ankara.
2. Vollbracht C., Schneider B., Leendert V., Weiss G., Auerbach L., Beuth J., 2011. Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. *In vivo*, 25, 983-990.
 3. Kintzel PE., 2001. Anticancer drug-induced kidney disorders. Incidence, prevention and management. *Drug Safety*, 24, 19-38.
 4. Tripathi DN., Jena GB., 2008. Astaxanthin inhibits cytotoxic and genotoxic effects of cyclophosphamide in mice germ cells. *Toxicology*, 248, 96-103.
 5. Al-Safi SA., Maddocks JL., 1986. Does 2-Mercaptoethane Sulphonate (mesna) Prevent Cyclophosphamide and Azathioprine Induced Immunosuppression? *In vitro* studies. *Br J Clin Pharmacol*, 21, 267-270.
 6. Koyoma H., Wada T., Nishizawa Y., Iwanaga T., Aoki Y., Terasawa T., Kosaki G., Yamamoto T., Wada A., 1977. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer*, 39, 1403-1409.
 7. Dönmez D., Yetim İ., 2018. Histological examination of the role of vitamin E in cyclophosphamide-induced testicular damage in rats. *Anadolu Univ Bilim Teknol Derg*, 7, 220-226.
 8. Sampa G., Monomohon M., Ujjal Baran D., Rajkumar M., Jogendra Mohan D., Debidas G., 2001. Effect of human chorionic gonadotrophin co administration on ovarian steroidogenic and folliculogenic activities in cyclophosphamide treated albino rats. *Reprod Toxicol*, 15, 221-225.
 9. Tripathi DN., Jena GB., 2009. Intervention of astaxanthin against cyclophosphamide-induced oxidative stress and DNA damage: a study in mice. *Chem Biol Interact*, 180, 398-406.
 10. Wang X., Zhang J., Xu T., 2009. Cyclophosphamide-evoked heart failure involves pronounced co-suppression of cytoplasmic thioredoxin reductase activity and non-protein free thiol level. *Eur J Heart Fail*, 11, 154-162.
 11. Caglayan C., Temel Y., Kandemir FM., Yildirim S., Kucukler S., 2018. Naringin protects against cyclophosphamide-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity through modulation of oxidative stress, inflammation, apoptosis, autophagy, and DNA damage. *Environ Sci Pollut R*, 25, 20968-20984.
 12. Temel Y., Kucukler S., Yildirim S., Caglayan C., Kandemir FM., 2020. Protective effect of chrysin on cyclophosphamide-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity via the inhibition of oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *N-S Arch Pharmacol*, 393, 325-337.
 13. Şengül E., Gelen V., Gedikli S., Özkanlar S., Gür C., Kara A., Çelebi F., Çınar A., 2017. Protective effect of Quercetin on cyclophosphamide-induced lung toxicity in rats. *Biomed Pharmacother*, 92, 303-307.
 14. Gelen V., Şengül E., Yildirim S., Atila G., 2018. The protective effects of naringin against 5-fluorouracil-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Iran J Basic Med Sci*, 21, 404.
 15. Yaman Bülbül G., Mis L., Şengül E., Yildirim S., Çelebi F., Çınar DA., 2018. Cyclophosphamide İle İndüklenmiş Ratlarda Karaciğer Enzimleri (AST, ALT, ALP) ve Histopatolojisi Üzerine Naringin'in Protektif Etkileri. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg*, 13, 182-190.
 16. Dağ Y., Şengül E., Selçuk M., Yildirim S., Çelebi F., Çınar DA., 2018. Ratlarda Cyclophosphamide ile İndüklenen Nefrotoksisitede Bazı Hematolojik Parametreler ve Böbreğin Histopatolojisi Üzerine Naringinin Protektif Etkileri. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg*, 13, 219-228.
 17. Kwatra M., Kumar V., Jangra A., Mishra M., Ahmed S., Ghosh P., Khanam R., 2016. Ameliorative effect of naringin against doxorubicin-induced acute cardiac toxicity in

- rats. *Pharm Biol*, 54, 637-647.
18. Shanholtz C., 2011. Acute life-threatening toxicity of cancer treatment. *Crit Care Clin*, 7, 483-502.
 19. Gelen V., Şengül E., Yildirim S., Çelebi F., Çınar DA., 2018. Ratlarda cyclophosphamide ile indüklenen hemorajik sistitte mesane kontraktilesitesi ve histopatolojisi üzerine rutin'in etkileri. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg*, 13, 337-346.
 20. Demirkaya M., 2012. Ratlarda siklofosfamid nedenli hepatoksisite üzerine karvakrol'ün koruyucu etkisi. *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Türkiye*.
 21. Rezvanfar MA., Sadrkhanlou RA., Ahmadi A., Shojaei-Sadee H., 2008. Protection of cyclophosphamide induced toxicity in reproductive tract histology, sperm characteristic, and DNA damage by an herbal source; evidence for role of free-radical toxic stress. *Hum Exp Toxicol*, 27, 901-910.
 22. Gore PR., Prajapati CP., Mahajan UB., Goyal SN., Belemkar S., Ojha S., Patil CR., 2016. Protective effect of thymoquinone against cyclophosphamide induced hemorrhagic cyctitis through inhibiting DNA damage upregulation of nrf2 expression. *Int J Biol Sci*, 12, 944-953.
 23. Carino-Cortes R., Alvarez-Gonzalez I., Martino-Roaro L., Madrigal-Bujaidar E., 2010. Effect of naringin o the DNA damage induced by daunorubicin in mouse hepatocytes and cardiocytes. *Biol Pharm Bull*, 33, 697-701.
 24. Kang YJ., Chen Y., Yu A., Voss-McCowan M., Epstein PN., 1997. Overexpression of metallothionein in the heart of transgenic mice suppresses doxorubicin cardiotoxicity. *J Clin Invest*, 100, 1501-1506.
 25. Göktepe M., Günay M., 2014. Quercetin uygulamasının egzersiz, serbest radikal ve antioksidan enzim düzeyleri üzerine etkisi. *Int J Sports Sci Coach*, 2, 775-788.
 26. Dong Q., Chen L., Lu Q., Sharma S., Li L., Morimoto S., Wang G., 2014. Quercetin attenuates doxorubicin cardiotoxicity by modulating Bmi-1 expression. *Br J Pharmacol*, 171, 4440-4454.
 27. Aristatile B., Al-Numair KS., Al-Assaf AH., Veeramani C., Pugalendi KV., 2015. Protective effect of carvacrol on oxidative stress and cellular DNA damage induced by UVB irradiation in human peripheral lymphocytes. *J Biochem Mol Toxic*, 29, 497-507.
 28. Bayramoglu G., 2007. Sıçanlarda siklofosfamid ile oluşturulmuş oksidatif strese karşı silimarinin olası koruyucu etkileri. *Eskisehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Türkiye*.
 29. Comba B., Çınar DA., Comba A., Gencer YG., 2016. Sıçanlarda ACTH uygulamasının böbrek fonksiyon testleri elektrolitler ve hematolojik parametreler üzerine etkileri. *Ankara Üniversitesi Vet Fak Derg*, 63, 229-233.
 30. Gelen V., Şengül E., Gedikli S., Atila G., Uslu H., Makav M., 2017. The protective effect of rutin and quercetin on 5-FU-induced hepatotoxicity in rats. *Asian Pac J Trop Biomed*, 7, 647-653.
 31. Sengul E., Gelen SU., Yildirim S., Çelebi F., Çınar A., 2019. Probiotic bacteria attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity through modulation of oxidative stress, inflammation and apoptosis in rats. *Asian Pac J Trop Biomed*, 9, 116.
 32. Gedikli S., Şengül E. 2019. Ratlarda siklofosfamid ile indüklenen hepatotoksisite üzerine kuersetinin etkileri. *Dicle Tıp Dergisi*, 46, 41-50.