

SİSPLATİN TOKSİSİTESİ: OKSİDATİF STRESİN ÖNEMİ VE ANTIOKSİDANLARIN ETKİSİ

CISPLATIN TOXICITY: IMPORTANCE OF OXIDATIVE STRESS AND EFFECT OF ANTIOXIDANTS

Suna SABUNCUOĞLU*, Hilal ÖZGÜNEŞ

ÖZET

Sisplatin (CP) çeşitli kanserlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan kemoterapötik ajanlardan biridir, ancak, nefrotoksisite, hepatotoksisite, ototoksisite gibi çeşitli kullanımını kısıtlayan yan etkilere sahiptir. Bazı çalışmalar, CP uygulaması ile serbest radikal oluşumunun ve dolayısıyla oksidatif hasarın arttığını göstermiştir. Bu bulgular, oksidatif stresin CP toksisitesinde önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir. Diğer yandan, birçok çalışma antioksidan ajanların CP toksisitesini önenebileceğini göstermiştir. Bu derlemede, CP toksisitesinde oksidatif stresin önemi ve antioksidanlar ile CP toksisitesinin önlenmesi ile ilgili çalışmalara yer verilmiştir.

Anahtar kelimeler: Sisplatin, toksisite mekanizması, antioksidanlar

ABSTRACT

Cisplatin (CP) is one of the most widely used chemotherapeutic agents for the treatment of several human cancers; however, it has several side effects such as nephrotoxicity, hepatotoxicity, ototoxicity that limits the use of CP. Some studies have shown that CP increases free radical production and thereby oxidative damage. These findings indicate that oxidative stress plays an important role in CP toxicity. On the other hand, many studies have shown the preventive effect of antioxidant agents on CP toxicity. In this review, the importance of oxidative stress in CP toxicity and the preventive role of antioxidants has reviewed.

Key words: Cisplatin, mechanism of toxicity, antioxidants

GİRİŞ

Sisplatin (CP) ağır bir metal olan platin (Pt) içeren güçlü bir antineoplastik ajandır (12,26,36,38,45,51,52). Sıvı ortamda Pt elektrotlar aracılığıyla oluşturulan elektriksel alanın E. Coli'nin çoğalması üzerindeki etkisini incelemek üzere yapılan deneyler sırasında, elektrottan sıvıya geçen platin türlerinin antibakteriyel ve antineoplastik etki yaptıkları tesadüfen farkedilmiştir (32). Platinin de içinde bulunduğu VIII. grup metallerin nötral kompleksleri antitümör ve karsinojenik etki gücüne sahiptir. Aralarında en etkin olan Pt kompleksleridir ve CP de bunlardan biridir. Bu bileşikler selektif ve spesifik olarak hücre çoğalmasını inhibe ederler ve ayrıca antibakteriyel özellikleri de mevcuttur (15,22). Platin grubu taşıyan kemoterapötikler, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan 6 sınıf kemoterapötikten biridir (13).

CP, yalnız başına veya diğer antineoplastik ajanlar ile (siklofosamid, bleomisin, etoposid gibi) birlikte sık görülen

ağız, baş, boyun, akciğer, endometriyum kanserlerinde olduğu kadar ileri over ve testis kanserlerinde de sıklıkla kullanılır (10,19,21,25,26,36,51,56,59). CP, ayrıca ösefagus kanseri, lokalize servikal kanser ve baş-boyun kanserlerinde radyoterapiyle birlikte kullanılır. Genellikle diğer antineoplastik ajanların tek başlarına başarısız oldukları katı tümörlerin tedavisinde, CP ile kombinasyon uygulanır. CP'in terapötik etkisi, doz artışıyla belirgin derecede artmaktadır (19,25). İntravenöz infüzyon veya yavaş i.v. injeksiyon şeklinde tek başına günde 100 mg/m² dozunda, kombinasyon içinde ise genellikle 20 mg/ m² dozunda uygulanır (32).

Ancak, nefrotoksisite başta olmak üzere, yan etkileri klinik kullanımında sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle, CP ile yapılan kanser kemoterapisinde nefrotoksisitenin önlenmesi klinikte hasta yararına önemli katkı sağlayacaktır (11,12,32,36,45,54).

Date received/Dergiye geldiği tarih: 29.06.2009- Dergiye kabul edildiği tarih: 01.06.2010

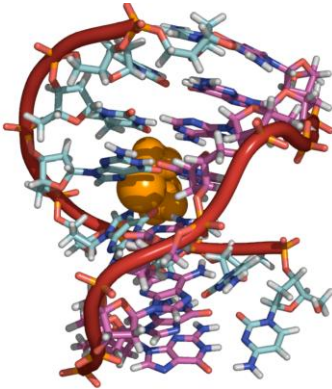
* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, F. Toksikoloji, Ankara, Türkiye
(İletişim kurulacak yazar: suna@hacettepe.edu.tr)

CP nefrotoksisitesinin mekanizması tam olarak aydınlatılmamasına rağmen, sisplatinin neden olduğu süperoksit ve hidroksil radikali gibi serbest oksijen radikalleri oluşumu, nefrotoksisitesini açıklayan mekanizmalardan biri olarak ileri sürülmüştür. Bu görüşten hareketle, antioksidanların sisplatin nefrotoksisitesine karşı koruyuculuğu araştırılmış ve gerçekten bazı antioksidanların, böbrek dokusunu sisplatin'e bağlı nefrotoksisiteden koruduğu gösterilmiştir (3,5,11,12,20,31,38,51).

Günümüzde daha etkin ve daha az toksik olan CP analogları araştırılmaktadır (22,45,56). Toksisitesi düşük yeni ajanların geliştirilmesi ile CP'in klinik kullanımının artırılmaya çalışılması çok ilgi çeken bir çalışma alanıdır (38). CP'in doz kısıtlayıcı nefrotoksisitesi nedeniyle, karboplatin gibi Pt merkezli ve nefrotoksik olmayan türevler geliştirilmiştir. Ancak, CP halen Pt içeren ajanlar arasında en çok tercih edilen hem de en sık kullanılan kemoterapötiklerden biri olmayı sürdürmektedir. Karboplatin de CP gibi DNA'ya bağlanır ve çoğalan tümör hücrelerini öldürür. Karboplatin, CP'in nefrotoksisite ve nörotoksisite gösterdiği terapötik dozdan beş kat daha yüksek dozda kullanılabilir. Ancak, Pt merkezli diğer bir ilaç olan karboplatin, kemik iliği depresyonu ve anemiye neden olmaktadır (22,25). Nedaplatin, daha az nefrotoksik CP analogudur. Ancak, hakkındaki bilgiler henüz çok sınırlı olup, çalışmalar devam etmektedir (56).

Etki Mekanizması

CP'in antikanser aktivitesi, DNA çifte sarmalında sarmal içi çapraz bağlar oluşturarak DNA sentezini engelleyen bir komplekse dönüşmesinden (52), yani DNA çift-zincirinde çapraz bağlanma yapmasından ileri gelir (şekil 1) (32). Böylece CP, tümör hücresinde DNA biyosentezini inhibe eder (45). CP'nin sitotoksik etki mekanizması, nükleer DNA'ya bağlanması ve transkripsiyonu ve/veya DNA replikasyon mekanizmasını interfere etmesi ile açıklanmaktadır. CP, çeşitli mekanizmalar ile mitokondriyal permeabiliteyi artırarak apoptozu indüklemektedir. Ancak aynı apoptotik etki CP toksisitesinde de rol oynamaktadır (19). CP'nin etki mekanizması bifonksiyonel alkilleyici ilaçlarınkine benzer. Sadece *sis* izomeri sitotoksiktir. Döneme özgü olmayan bir ilaçtır, hücreleri her dönemde etkileyebilir. Alkilleyici ilaçlar, antimetabolitler ve bazı bitkisel kaynaklı antineoplastik ilaçlarla sinerjistik etkileşme gösterir (32).



Şekil 1. DNA-CP bağlanma (52).

CP, katı tümörlerin pekçok çeşitinde kullanılabilen, etkin bir kemoterapötik olmasına karşın, başta nefrotoksisite olmak üzere (12,26,34,36,51,52), hepatotoksisite (11,18,36,58), miyelosupresyon etki (32,34,38), nörotoksisite (32,34,58), geçici lökopeni, trombositopeni ve anemi (34) gibi doz bağımlı belirgin yan etkileri klinik kullanımını kısıtlamaktadır (36,45,58). CP ile kanser kemoterapisinde klinik açıdan önemli olan nokta, yan etkilere karşı korunmanın sağlanmasıdır (52).

CP, yüksek dozda, insan böbrek fonksiyonlarını tamamen bozabilecek bir renal toksin olarak değerlendirilen bir kemoterapötiktir (25). CP uygulanan bazı hastalarda, ilaç uygulamasını takip eden günlerde böbrek hasarı göstergelerinde artış tespit edilmiştir (25). Hasta önceden hidrate edilerek diürez yapılırsa nefrotoksisite önemli ölçüde önlenir. Hastalarda, ilaç uygulandığı sırada ve uygulamadan sonra diürez saatte 150 ml'nin üzerinde olacak bir hızda i.v. sıvı ile güçlü hidrasyon yapılmalıdır. Diürezi artırmak için mannitol infüzyonu yapılabilir (32). Hidrasyon nefrotoksisiteyi azaltmakta ve doz artışına izin vermektedir (25).

CP'in indüklediği nefrotoksisite, kan üre azotu (BUN) düzeyinde artış, glomerüler filtrasyon hızında azalma, spesifik olmayan tübüler nekroz ve spesifik olarak potasyum ve magnezyum kaybının yanı sıra (45), proksimal tübülde, histopatolojik olarak dejeneratif ve nekrotik lezyonların oluşumuyla karakterizedir (12,45). Sıçanda CP uygulanmasını takiben böbrekteki lezyonların 5 gün içinde en yüksek noktaya geldiği ve buna paralel olarak BUN düzeyinde artış, vücut ağırlığında azalma olduğu görülmüştür (12). Sıçanlarda CP uygulamasını takiben inülin klerens hızı ve glomerüler filtrasyon hızının azaldığı görülmüştür (10). 5 mg/kg, 7.5 mg/kg ve 10 mg/kg dozlarında CP verilen sıçanlarda, BUN ve serum kreatinin düzeylerindeki artışın doz artışına uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda, histolojik olarak incelenen böbrek dokusunda nekrotik hasar gözlenmiştir (52). CP'e bağlı akut tübüler nekroz, proksimal tübülün S3 segmentindeki hasarla gelişmektedir (12,45,52).

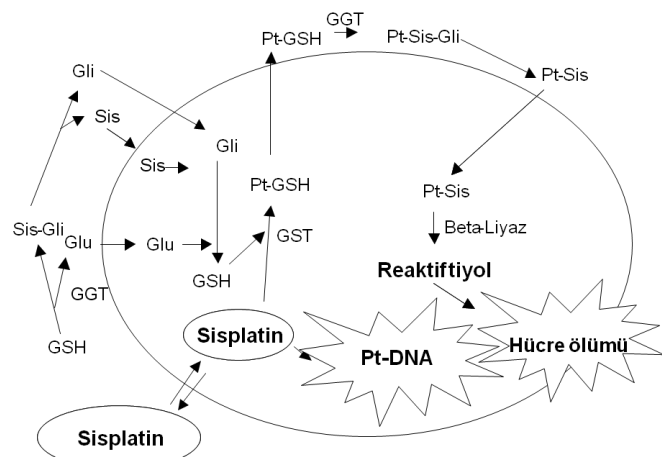
İnsanda düşük veya yüksek dozda CP kemoterapisine bağlı patolojik değişimler, öncelikli olarak distal tübülde ve toplayıcı kanallarda gelişen akut tübüler nekroz ve buralarda dilatasyon ile karakterizedir (12). CP'nin ayrıca glomerüler filtrasyon hızını da azalttığı gösterilmiştir (32).

CP, osteopeni ile doğrudan ilişkili olmasa da, nefrotoksisitesine bağlı olarak kalsiyum (Ca^{+2}) ve magnezyum (Mg^{+2}) üzerindeki etkileri nedeniyle kemik metabolizması ve bütünlüğünü etkileyebilir (21). CP'e bağlı hipomagnezemi, hipokalemi, hipofosfatemi gibi elektrolit bozuklukları sıklıkla görülür (34). CP, renal Mg^{+2} atılımını artırarak hipomagnezemiye neden olur ve bunun sonucu tetani oluşturabilir (21,32,34). Nitekim, bir çalışmada üç ay boyunca CP tedavisi uygulanan hastalarda, hipomagnezemi yapıldığı tespit edilmiştir. Hatta CP tedavisinden 3 yıl sonra bile hastaların %50'sinde hipomagnezemi tespit edilmiştir. Pediatrik hastalarda yapılan bir çalışmada, CP tedavisinden sonra 21 çocuktan 6'sında hipomagnezemi gözlenmiştir. Diğer bir pediatrik çalışmada, hipomagnezemi yanında hiperkalsiüri de görülmüştür (21). CP'in hipomagnezemiye indüklemesi hipokalsemiye neden olmaktadır (21,32,34). Hipomagnezemi, i.v. magnezyum sülfat solüsyonu uygulanarak ortadan kaldırıldığında hipokalsemi de düzeltilmektedir (32). CP, böbrekte doğrudan tübüler hasar

yapmakta ve Ca^{+2} reabsorbsiyonunu etkileyerek üriner Ca^{+2} kaybını artırmaktadır. Ancak, ana problemin hipomagnezemi olduğu, hipokalseminin bunun sonucunda ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (21).

CP'nin toksik etki mekanizmaları henüz net olarak açıklanamamış olmakla birlikte, bunlardan biri, CP'nin DNA ile katım ürünleri oluşturmasıdır. Bu mekanizmada, CP'nin doğrudan sitotoksik Pt-DNA kompleksini oluşturduğu ileri sürülmüştür. Pozitif yüklü Pt atomu hücre DNA, RNA ve proteinleri bağlayabilir. Pt-DNA kompleksinin özellikle hücre bölünmesi üzerinde önemli toksik etkileri mevcuttur (25,27). Bir diğer mekanizma ise, CP'nin redükte glutatyon (GSH) ile konjugasyonu sonucu oluşan reaktif tiyoller aracılığıyla nefrotoksisite oluşturmasıdır. Mekanizma kısaca özetlenirse; gama glutamil transpeptidaz (GGT), hücre dışındaki GSH'ü glutamik asit ve sisteinil glisin olarak ayırır. Sisteinil glisin ise diaminopeptidaz ile glisin ve sisteine parçalanır ve ayrılan bu aminoasitlerin bir kısmı tekrar hücre içine alınır ve hücreye alınan amino asitler ile GSH hücre içinde yeniden oluşturulur. CP molekülü, yapısında halojen taşıyan, alkileyici bir ajandır. CP, glutatyon-S-transferaz (GST) varlığında GSH ile birleşmekte Pt-GSH konjugatı oluşmaktadır. Oluşan Pt-GSH konjugatları oldukça kararsız yapıdadır. Pt-GSH konjugatları, GGT tarafından hücre dışında Pt-sistein-glisin konjugatlarına metabolize olur. Hücre içine alınan Pt-Sis konjugatı, beta liyazlar aracılığı ile reaktif tiyollere dönüşür. Oluşan reaktif tiyoller, hücre ölümüne yol açabilirler (25,27). Bu mekanizmalar şekil 2'de özetlenmiştir.

CP'nin GSH ile konjugasyonu inhibe edilirse, CP nefrotoksisitesinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, farede ketoprofenle GST'lerin sistemik inhibisyonu, CP nefrotoksisitesini azaltmıştır. Sıçanda da, GSH sentezinin inhibisyonu nefrotoksisiteye karşı koruyucu olmuştur (25,27). CP aracılığı ile süperoksit anyonu ve hidroksil radikalini de içeren serbest radikaller oluşması, nefrotoksisiteyi açıklayan mekanizmalardan bir diğeri olarak öne sürülmüştür (3,26,52). CP kaynaklı oksidatif stres, GSH gibi önemli antioksidan moleküllerin düzeyini azaltır ve böbrek dokusunda nefrotoksisiteye yol açar (23).



Şekil 2. CP nefrotoksisitesi için ileri sürülen biyokimyasal mekanizmalar Pt=platin, Glu=Glutamik asit, Gli=Glisin, Sis=Sistein (25).

Antitümör ajanların yan etki mekanizmalarının araştırıldığı bir çalışmada, hedef dokularda lipid peroksidasyonunun (LPO) artışı ile yan etkileri arasında bir ilişki olabileceği sonucuna varılmıştır (45). Araştırmacılar, sıçan böbreğinde LPO artışı ile CP nefrotoksisitesi arasında bir ilişki olduğunu ve oluşan nefrotoksisitesinin hedef dokulardaki LPO artışı ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (38,45). Böbrekte LPO düzeyinin belirgin artışı, hücre içinde endojen ve eksojen kaynaklı serbest radikallerin oluşumunu akıllara getirmiştir. Özellikle böbrekte, LPO artışı ile birlikte lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu enzimlerin düzeylerinde de düşüş görülmüştür (3,46). Ancak, bazı çalışmalarda CP'nin *in vivo* lipid peroksidasyonunu artırmasına rağmen, *in vitro* sistemlerde bu artışı gerçekleştirmediği gözlenmiştir. 5 mg/kg CP uygulanmış sıçanlarda böbrek karaciğer, kalp ve akciğer LPO düzeyleri belirlenmiştir. Uygulamayı takiben, 5. günde karaciğerde LPO düzeyi kontrol grubuna göre 1.5 kat artmış ($p<0,01$), böbrekte ise ikinci günde 1.3 kat, 3 ve 5. günlerde ise 2 katlık bir artış tespit edilmiştir ($p<0,001$). Ancak, akciğer ve kalpte istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmemiştir. Sonuç olarak, CP, sıçan karaciğer ve böbreğinde LPO düzeyini belirgin şekilde artırmıştır (45).

CP nefrotoksisitesinde, nitrik oksit radikalinin (NO^{\bullet}) de rolü olduğu sanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda çeşitli antitümör ilaçların NO^{\bullet} oluşumunu hızlandırdığı gösterilmiştir. CP ile muamele edilen sıçanlarda kalsiyum bağımsız indüklenbilir NOS (iNOS) aktivitesinin böbrekte ve karaciğerde önemli düzeyde arttığı ve sonuçta NO^{\bullet} oluşumunun arttığı bildirilmiştir. NO^{\bullet} , süperoksit radikali ile reaksiyona girer ve peroksinitrit gibi oksidan ajanlar oluşturabilir. Peroksinitritin, hücre membranındaki sülfidril gruplarıyla doğrudan reaksiyona girmesi LPO'na yol açar veya DNA ile reaksiyonu sitotoksisiteyle sonuçlanır (38).

Ağır metallerle yapılan biyokimyasal çalışmalar CP'nin, diğer metaller gibi hücre serbest tiyol (-SH) gruplarıyla reaksiyona girdiğini göstermiştir (10). Nitekim sıçanlarda yapılan çalışmalarda, CP enjeksiyonundan sonra 3. günden itibaren böbrek dokusunda GSH düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. GSH düzeylerindeki azalmanın, CP ile oluşan reaktif oksijen bileşiklerini (ROB)'lerini bağlayarak inaktive etmesine bağlanmıştır (52). Sıçanda CP uygulaması ile -SH gruplarının azalması sonucunda kan kreatinin ve BUN düzeyleri artmış, bu da -SH grubu deplesyonunun renal hasara yol açabileceğini düşündürmüştür (10).

Sitotoksik etkili CP, düşük dozlarda apoptozisi indükleyebilirken, daha yüksek dozlarda nekrotik hücre ölümüne neden olmaktadır. Farelerde 20 mg/kg i.p. uygulanan CP ile nefrotoksisite oluşmuş ve özellikle distal tübüller ve toplayıcı kanallarında baskın olarak apoptotik epitel hücreler gözlenmiştir. CP'nin oluşturduğu ROB'in, renal hücrede apoptosize neden olduğu ileri sürülmüştür. CP'nin böbrek epitel hücrelerinde mitokondriyel fonksiyon kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Bu durum, hücrenin elektron transport zincirini etkilemekte ve hücre adenosin trifosfat (ATP) kaybına uğramaktadır. CP dozunun artmasıyla, ATP kaybının şiddetlenmesi hücrede hızla metabolik çöküşe, dolayısıyla da hücre ölümüne neden olmaktadır (25).

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, CP uygulamasını takiben hayvanların doku ağırlıklarında oluşan azalmalar, CP'nin indüklediği sitotoksisitenin bir işareti olduğu ileri sürülmüştür (45). CP enjeksiyonunu takiben böbrek ve karaciğer ağırlığında oluşan değişimler, CP nefrotoksisitesi

ve hepatotoksitesinin de bir göstergesidir. Karaciğer ağırlığındaki azalış, CP'in tümör hücresinde DNA biyosentezini inhibe etmesine bağlanmaktadır. Çünkü, CP, tümör hücresinde olduğu gibi normal sağlıklı hücrede de DNA biyosentezinde inhibisyona ve bu da hücre kaybına, dolayısıyla da doku ağırlığında bir azalışa neden olabilmektedir. CP tübüler hücrede, protein sentezini inhibe eder (38). Bir çalışmada, böbrek doku protein konsantrasyonunda azalma ile birlikte böbrek fonksiyonlarının azaldığı ve bunun CP'in DNA biyosentezini inhibe edici etkisinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (45).

CP'in nefrotoksitesisi, klinikte kullanılan dozlarda en sık karşılaşılan yan etkisi olmasına karşın, hepatotoksitesisi daha az görülmekte ve bu nedenle dikkate alınmamaktadır. Ancak, yüksek dozda CP'e maruz kalındığında hepatotoksiteside ortaya çıkabilmekte ve akut hepatik nekroz gelişebilmektedir. Buna bağlı olarak da karaciğerde apoptotik lezyonlar görülebilmektedir. CP hepatotoksitesisine ilişkin literatür bilgisi sınırlı olup, mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır (36,45,58).

CP, mutajenik, teratojenik ve muhtemel karsinojenik bir ilaçtır (19,32). Over kanseri için CP veya karboplatin tedavisi gören kadınlarda, lösemi gelişme riskinin dört kat arttığı bildirilmiştir (34). CP'nin kemik iliği üzerindeki depresif etkisi diğer birçok antineoplastik ilacın depresif etkisine oranla orta derecededir (32).

CP sık olarak, doza bağımlı bulantı ve kusma yapar. En fazla bulantı ve kusma yapan kanser ilaçlarından birisidir. Bu etkisi mutad fenotiyazin türevi antiemetiklere iyi cevap vermeyebilir. Bu durumda onlarla birlikte benzodiazepin türevi bir trankilizan verilmesi kusmayı kontrol altına alabilmektedir. Antiemetik etkiyi artırmak için diğer bir alternatif, ondansetron veya benzeri bir ilaç ya da yüksek dozda metoklopramid injeksiyonudur.

Ateş ve hemoliz gibi alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Anaflaktik reaksiyonlar, facial ödem, bronkokonstrüksiyon, taşikardi ve hipotansiyon ile karakterizedir. Bu durum, CP uygulamasından birkaç dakika sonra ortaya çıkabilir ve i.v. olarak epinefrin, kortikosteroidler veya antihistaminikler verilerek tedavi edilebilir (32,34).

CP, iç kulağı etkileyerek işitme kaybına neden olabilmektedir (34). Bu toksik etki, CP'ye bağlı ROB oluşumundaki artışa bağlanmaktadır. Ayrıca, reaktif azot bileşikleri de CP kaynaklı ototoksitesiteye katkıda bulunmaktadır. CP verilen hayvanların kohleasında NO[•] oluşumu artmıştır. Böylece, fazla sayıda NO[•], süper oksit radikali (O₂^{•-}) ile reaksiyona girerek peroksinitrit anyonu (ONOO⁻) oluşturmaktadır. Bu da proton alarak oldukça reaktif hidroksil radikali (OH[•]) oluşumuna neden olmaktadır. Bu reaksiyonlar, hücre membranında lipid peroksidasyonuna, DNA ve proteinlerin oksidasyonuna ve sonuçta hücre ölümüne neden olmaktadır (33).

CP'nin, periferik nöropati yapabildiği bildirilmiştir (32,34). Normal fizyolojik koşullarda lipofilik maddeler beyne kolayca penetre olabilirken, hidrofilik maddeler için bu oldukça güçtür. CP, hidrofilik bir maddedir ve normal koşullarda kan-beyin engeline beyne geçmesi engellenir. Ancak, CP uygulanan hastalarda mental hasara rastlanmıştır. Aslında, kan-beyin engelinin geçirgenliği, kısa süreli hipoksi veya lipopolisakkarit enjeksiyonu ile kolayca değişebilmektedir ve serebral kortekste Pt içeriği artmaktadır. Ancak yapılan yayınlarda, CP nörotoksitesisine az rastlandığı

bildirilmiştir (39).

CPin Toksik Etkilerini Önlemede Antioksidanların Önemi

α -tokoferol (E vitamini), C vitamini ve Selenyum

Selenyum (Se) pek çok biyolojik olayda önemli rol oynayan esansiyel elementlerden biridir. E vitamini ise, hücre membranında bulunan lipofilik, zincir kırıcı antioksidan bir vitamindir (28). C vitamini de yine güçlü zincir kırıcı antioksidandır (9,42). Yapılan çalışmalarda, E ve C vitamininin birlikte kullanılması halinde, genellikle daha güçlü bir antioksidan etki gözlemlendiği bildirilmiştir (28).

Sıçanlarla yapılan bir çalışmada, C vitamininin CP nefrotoksitesisine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, C vitamininin CP ile oluşan LPO, GSH kaybını ve glomerüler filtrasyon hızındaki düşmeyi azalttığı gösterilmiştir (23).

C ve E vitamininin CP toksisitesi üzerine birlikte etkilerinin incelendiği bir çalışmada, bu antioksidanların renal hasara karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (31,37). Bir başka çalışmada, bu vitaminlerin etkinlikleri desferroksamin ile kıyaslanmış, C vitamini ve α -tokoferolün koruyucu etkisinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (31).

Se ve E vitamininin, CP uygulanan sıçanlarda, GSH düzeylerinin korunmasında, glutatyon peroksidazın (GPx) sentezinin artmasında, malondialdehit (MDA) düzeylerindeki artışın önlenmesinde ve dolayısıyla nefrotoksitesinin azaltılmasında etkin oldukları gösterilmiştir (41).

CP hepatotoksitesisine karşı, Se'un da içinde bulunduğu bir grup ajanın koruyucu etkilerinin incelendiği bir hayvan çalışmasında, bu ajanların birlikte kullanımının, oksidan parametrelerdeki artışı önlediği gösterilmiştir (35).

Yine bir diğer çalışmada, CP uygulanan sıçanlarda böbrekte E vitamini konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiş ve E vitamini uygulamasının terapötik yararı olabileceği ileri sürülmüştür (3).

Diğer bir çalışmada, sıçanlardaki CP toksitesisine karşı Se, C vitamini, E vitamini, sistein, klonidin gibi antioksidan maddelerin etkileri incelenmiştir (10). CP verilen sıçanlarda izositrit dehidrojenaz, GSH redüktaz, alkalın fosfataz aktivitesinde ve alanin amino transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST) ve BUN ve kreatinin düzeylerinde kontrollere göre belirgin bir artış gözlenmiştir. Buna karşılık, CP ile birlikte antioksidan verilen sıçanlarda kontrole yakın enzim düzeyleri bulunmuştur. Özellikle glutatyon redüktaz (GR) ve izositrat dehidrojenaz aktivitelerinde, CP uygulanan sıçanlara göre daha az bir artış görülmüştür (10,23).

Sıçanlarda, GSH, α -tokoferol, bizmut subnitrat gibi çeşitli antioksidanların, CP toksitesisine karşı etkilerinin incelendiği bir diğer çalışmada, α -tokoferol ve GSH'un, CP ile yükselmiş böbrek ve karaciğer LPO düzeylerini etkin şekilde azalttıkları görülmüştür (46). Bir başka çalışmada da, radikal süpürücü antioksidanlar olan N,N-difenil-p-fenilendiamin, siyanidol ve α -tokoferolün, CP ile böbrek dokusunda indüklenen MDA oluşumunu geri çevirici etkileri olduğu gözlenmiştir (27).

Kersetin

Kersetin, meyve ve sebzelerde bulunan, güçlü antioksidan özellikte bir biflavanoiddir (7,20). Çeşitli *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda, serbest radikal süpürücü ve metal şelatör etkisi

gösterilmiştir. Kersetinin CP'nin neden olduğu LPO'na karşı koruyucu etkisi olduğu, morfolojik ve böbrek fonksiyonundaki değişiklikleri önlediği bildirilmiştir⁷. CP'den önce kersetin uygulanmış sıçanlarda, serum kreatinin düzeyindeki artışın önlediği ve renal hasarın daha az olduğu gösterilmiştir (20).

Farklı kanser hücreleriyle yapılan çalışmalarda, kesretin CP ile birlikte verildiğinde, CP'ne bağlı apoptotik etkiyi artırdığı ve bazen kemoterapötiklere karşı görülen rezistansın aşılmasına yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür (30,50).

Likopen

Likopen doğal bir karotenoid olup, bitkilerde ve özellikle domates ve ürünlerinde fazla miktarda bulunmaktadır ve güçlü antioksidan özelliklere sahiptir (6,49).

Likopen, serbest radikal süpürücü ve DNA hasarına karşı koruyucu özellikleri olan bir karotenoiddir (49). Sıçan kemik iliğinde CP'ne bağlı kromozomal hasara karşı etkinliği araştırılan likopenin, sitotoksitesiteye karşı koruyucu olduğu, anormal hücre bölünmelerini azalttığı gösterilmiştir (49).

Likopen, son dönemdeki çalışmalarda sıklıkla araştırılan bir antioksidan olup, CP nefrotoksitesine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Hayvan çalışmaları ile likopenin GSH, katalaz gibi antioksidanların düzeylerini artırdığı ve renal hasar parametrelerindeki değişiklikleri önlediği gösterilmiştir (5,53).

CP uygulanan sıçanlarda, CP'nin reproduktif toksitesiteyi indüklediği, sperm konsantrasyonunu ve motilitesini azalttığı ve sperm sayısını ve hızını anormal şekilde artırdığı görülmüştür. Likopen'in bu etkiyi önemli oranda önlediği, oksidatif stres parametrelerindeki artışa karşı da koruyucu etkisinin olduğu belirtilmiştir (6).

İşlenmiş gıdalar ve kurutulmuş siyah üzüm

Soya fasulyesi, susam, sitron, yeşil çay, lif ekstraktları, buğday, malt haline getirilmiş pirinç gibi gıdalar işlenmiş gıdalardır. Bu gıdaların, oksidatif ve nitrozatif stres aracılığı ile oluşan CP nefrotoksitesine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Antioksidan özellikteki bu gıdaların, 4 hidroksi nonenal (4-HNE), 8-hidroksi deoksi guanozin (8-OHdG) ve nitrotirozin düzeylerindeki artışı önlediği bildirilmiştir (40).

Resveratrol, kuru siyah üzümde bulunan antioksidan özellikteki bir bileşiktir. Resveratrolün, CP'ye bağlı, biyokimyasal ve histolojik değişikliklere karşı koruyucu etkisi görülmüştür. Bu çalışmada, kurutulmuş siyah üzümün antioksidan savunma sistemini desteklediği ve oksidatif stres oluşumunu önlediği bildirilmiştir (14).

Sıçanlarda CP kardiyotoksitesinin incelendiği bir çalışmada, resveratrol'ün miyokardiyal hasarı azalttığı, laktat dehidrogenaz artışını önlediği, antioksidan enzim aktivitelerindeki azalmayı ve MDA artışını engellediği gösterilmiştir. Ayrıca, resveratrolün kanser hücrelerinde CP ile oluşan sitotoksitesiteye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (57).

Taurin

Taurin memeli dokularında mM düzeyde bulunan, sülfür içeren antioksidan bir bileşik olup CP'e bağlı renal interstisyel fibroz gibi hasarları azalttığı gösterilmiştir. Sıçanlarda CP enjeksiyonuyla oluşan makrofaj infiltrasyonu ve interstisyel nefrite karşı taurinin oldukça koruyucu olduğu

ve kemoprotektif bir ajan olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (48).

Sıçanlarda CP ile indüklenen renal hasarda, taurinin uygulamasının, antioksidan enzim aktivitelerindeki azalmayı, oksidan parametrelerdeki artışı engellediği ve Pt birikimini azalttığı ifade edilmiştir (44).

Hücre kültürü çalışmalarında, taurin uygulamasıyla CP'ne bağlı p53 ekspresyonunu azalttığı, böbrek proksimal hücrelerindeki apoptotik etkinin de azaldığı gösterilmiştir (24).

Glutatyon

GSH'un CP nefrotoksitesine karşı koruyucu etkisi, hayvan çalışmaları ve klinik denemeler ile gösterilmiştir. Sıçanlarla yapılan bir çalışmada 6 mg/kg dozda uygulanan CP enjeksiyonundan önce ve sonra 500 mg/kg GSH uygulanmış, 30 dk önce uygulanan GSH'un CP'in renal toksitesine karşı daha etkin koruma sağladığı gösterilmiştir (59).

Tiyol gruplarının, CP nefrotoksitesini azalttığı klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Bir çalışmada, CP uygulamasını takiben 30 dk içinde yüksek dozda i.v. GSH verilmesi nefrotoksitesiteye karşı koruyucu etki göstermiştir. Koruyucu etkinin sağlanması için, GSH miktarının, CP dozundan 30-40 kat fazla olması gerekmektedir. Ancak bu veri, CP'nin GSH ile konjugasyonu sonucu bir nefrotoksine dönüştüğü hipotezine tezat oluşturmaktadır. Çeşitli in vivo çalışmalarla ve hücre kültürleriyle, halojene alkenlere benzer olarak, CP'in GSH ile konjugasyonu sonucu oluşan ara ürünün bir nefrotoksin olduğu gösterilmiştir. Ancak, diğer taraftan, yüksek konsantrasyonda verilen GSH'un, GGT'ı yarışmalı olarak inhibe edeceği ve böylece reaktif tiyol gruplarının ve CP metabolitlerinin oluşumunu önleyerek CP nefrotoksitesine karşı koruyucu olabileceği ileri sürülmüştür. Bu yaklaşıma uygun olarak, sülfür içeren prokainamid, dietilditiyokarbamat, metimazol, sülfatiazol ve bir ön ilaç olan amifostin gibi bileşikler, CP'in antitümör etkisini inhibe etmeksizin nefrotoksitesini azaltabilmektedirler (25).

İnsanlarla yapılan bir çalışmada, 3. ve 4. safhadaki yumurtalık kanseri hastalarında, CP uygulamasının yapıldığı her kürden önce hastalara 1500 mg/m² dozda GSH verilmiştir. Bu çalışmada, GSH uygulamasının, CP toksitesini azalttığı ve kemoterapinin tolere edilebilirliğini artırdığı gösterilmiştir (17).

L-Karnitin

L-Karnitin, vitamin benzeri doğal bir bileşik olup uzun yağ asitlerinin mitokondriye transportunda gereklidir. Diyetel kaynaklardan sağlayabildiği gibi, esas olarak böbrek ve karaciğerde endojen biyosentezi de söz konusudur. Güçlü radikal süpürücü ve antioksidan etkiye sahiptir (55).

L-Karnitin LPO'na karşı koruyucu rol oynayabilen bir bileşiktir. CP uygulamasından önce ve sonra L-karnitin uygulanmasının, oksidatif stres parametrelerindeki (MDA, NO düzeyleri gibi) yükselmesini önleyici etkisinin olduğu gösterilmiştir (16,48).

L-karnitin'in sıçanlarda, CP uygulamasıyla ortaya çıkan histolojik ve morfolojik değişikliklere karşı koruyucu etkisi olduğu ve CP'ce indüklenen apoptozu önlediği bildirilmiştir. Diğer çalışmalarda, yüksek doz CP uygulanan sıçanlarda, intraperitoneal L-karnitin'in, kreatinin düzeylerindeki artışı engellediği ve histopatolojik incelemelerle gösterilen sitoto-

toksik hasara karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (55). *L*-karnitin'in nöroblastoma hücrelerinde CP'ne bağlı oksidatif hasara karşı koruyucu olduğu, GSH düzeylerindeki azalmayı ve LPO artışını önlediği, antiapoptotik etki gösterdiği bildirilmiştir (2). Özellikle çocuk ve ergenlik dönemi kanserlerinde kemoterapi ile belirgin şekilde ortaya çıkan yorgunluk sendromunun, plazma karnitin konsantrasyonunun düşmesiyle karakterize olduğu bildirilmiştir. Bu tür vakalarda karnitin destek tedavisinin, hastanın kemoterapiyi tolere edebilmesini kolaylaştırdığı bildirilmiştir (29).

Edaravon

Nöroprotektif bir radikal süpürücü olan edaravonun sıçanlarda 3-10 mg/kg dozda verildiğinde CP'e bağlı serum kreatinin ve BUN düzeylerindeki artışı, anlamlı şekilde engellendiği gösterilmiştir. Bu çalışmada, edaravonun böbrek hasarına karşı koruyuculuğunun ortaya çıkışı zamana bağlı olarak da incelenmiştir. CP uygulamasını takiben 1., 2. ve 3. günlerde, günde iki kez 10 mg/kg dozda verilen edaravonun yalnız 2. günde belirgin bir koruma sağladığı tespit edilirken, 1 ve 3. günlerde koruyucu etki ortaya çıkmamıştır. Bu da, CP enjeksiyonunu takiben serbest radikallerin oluşumunun 2. günde daha belirgin şekilde artması ile açıklanmıştır. 7,5 mg/kg dozda uygulanan CP ile 3. günden itibaren böbrek GSH düzeylerinde bir düşüş gözlenmiş ve bu düşüş 4. günde belirginleşmiştir. CP enjeksiyonundan sonra günde iki kez 10 mg/kg dozda uygulanan edaravonun sadece 2. günde, GSH düzeylerindeki düşüşü tamamen önlediği gösterilmiştir (52). Bir diğer çalışmada, CP uygulanan sıçanlarda, kuyruk veninden günde iki kez tek doz uygulanan edaravonun, CP'ne bağlı GSH düzeylerindeki azalmayı önlediği gösterilmiştir (52).

N-Asetil-Sistein (NAC)

NAC, *L*-sistein türevi bir bileşik olup, sıçanlarda CP'nin renal toksisitesine karşı koruyucu etkili olduğu, böbrekte Pt birikimini azalttığı, oligüri, proteinüri ve BUN artışını önleyebildiği gösterilmiştir (4).

NAC uygulamasının CP'nin böbreklerde oluşturduğu hemodinamik, biyokimyasal ve histopatolojik değişiklikleri düzelttiği deney hayvanları ile yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (1).

CP'nin ototoksitesine karşı sıçanlarda NAC'in otoprotektif etkisi gösterilmiştir. Pt kaynaklı ototoksitenin, NAC uygulanan hayvanlarda azaldığı, bu etkinin antioksidan savunma sisteminin NAC tarafından desteklenmesine bağlı olabileceği bildirilmiştir (54).

Ösafagus kanserli kadın hastalarla yapılan bir çalışmada da CP ile birlikte verilen 140 mg/kg dozdaki NAC'in, nefrotoksikite gelişimine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (43).

Aminoguanidin

Aminoguanidin (AMG) *L*-arjinin aminoasitine benzerlik gösteren, NOS inhibisyonu, ileri glikozilasyon son ürünleri (AGE) inhibisyonu gibi önemli biyolojik fonksiyonlara sahip, antioksidan özellikleri olan bir kimyasal maddedir. Pek çok çalışmada, güçlü antioksidan özellikleri gösterilmiştir (33,38). Sıçanlarda, AMG'nin CP toksisitesine karşı etkisinin incelendiği bir çalışmada, i.p. 7.5 mg/kg CP enjeksiyonu yapılan sıçanların serum üre ve kreatinin düzeyleri kontrole göre sırasıyla 2.5 ve 3.3 kat artış göstermiş, ayrıca serum albumin düzeyi de %33 azalmıştır. Bu çalışmada, CP enjeksiyonundan 5 gün önce ve enjeksiyonu takip eden 5 gün

boyunca p.o. 100 mg/kg dozda AMG verilen sıçanlarda serum üre ve kreatinin düzeyindeki artışın daha az olduğu, CP ile oluşan serum albumindeki azalmanın engellendiği ve kontrol grubuyla aynı düzeyde kaldığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, tek doz CP uygulamasıyla, böbrekteki LPO artışı ve vücut ağırlığına göre yüzde olarak böbrek ağırlığındaki artış, böbrek hasarını işaret etmiş ve aynı zamanda, böbrek GSH düzeylerinin de %21 gibi önemli bir oranda azaldığı görülmüştür. Ayrıca, CP ile böbrekte GST, katalaz ve GPx aktivitelerinin azaldığına ve bir LPO göstergesi olan MDA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı artışına da dikkat çekilmiştir. AMG uygulanmasıyla MDA düzeylerindeki artışın azaldığı gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre, CP'in nefrotoksik etkisine karşı AMG'in koruyucu bir ajan olabileceği ileri sürülmüştür (38).

Sıçanlarla yapılan bir başka çalışmada CP'in ototoksitesine üzerine AMG'in etkisi araştırılmış ve AMG'in, CP'in neden olduğu NO[•]'in oluşum hızını ve MDA miktarını azalttığı gösterilmiştir (33).

Sonuç

CP, kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan, ancak, nefrotoksikite başta olmak üzere önemli yan etkileri olan kemoterapötiklerden biridir. Bu yan etkilerin oluşumunda oksidatif stresin de önemli bir rolü olduğu ileri sürülmüştür. Doğal ve sentetik antioksidanların, bu derlemede de bildirilen çalışmalarla, CP'e bağlı toksik etkileri azaltabileceği gösterilmiştir. Kanser hastalarının kemoterapiye verdiği cevabın ve hayat kalitelerinin artırılmasında antioksidan desteğinin önemli olduğu ileri sürülmektedir. Bu konuda yapılacak ileri çalışmalarla ve insan çalışmalarının artmasıyla kanser hastalarında antioksidan desteğinin önemi konusu açıklık kazanacaktır.

KAYNAKLAR

1. Abdelrahman AM, Al Salam S, AlMahruqi AS, Al husseni IS, Mansour MA, Ali BH. N-acetylcysteine improves renal hemodynamics in rats with cisplatin-induced nephrotoxicity. *J Appl Toxicol* 2010; 30:15-21.
2. Altun ZS, Güneş D, Aktaş S, Erbayraktar Z, Olgun N. Protective effects of acetyl-L-carnitine on cisplatin cytotoxicity and oxidative stress in neuroblastoma. *Neurochem Res.* 2010; 35:437-43.
3. Appenroth D, Fröb S, Kertsen L, Splinter FK, Winnefeld K. Protective effects of vitamin E and C on cisplatin nephrotoxicity in developing rats. *Arch Toxicol.* 1997, 71, 677-683.
4. Appenroth D, Winnefeld K, Schroter H, Rost M. Beneficial effect of acetylcysteine on cisplatin nephrotoxicity in rats. *J Appl Toxicol* 1993; 13:189-92.
5. Atessahin A, Yilmaz S, Karahan I, Ceribasi AO, Karaoglu A. Effects of lycopene against cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats. *Toxicology* 2005; 212:116-23.
6. Ateşşahin A, Karahan I, Türk G, Gür S, Yilmaz S, Ceribaşı AO. Protective role of lycopene on cisplatin-induced changes in sperm characteristics, testicular damage and oxidative stress in rats. *Reprod Toxicol* 2006; :42-47.
7. Behling EB, Sendão MC, Francescato HD, Antunes LM, Costa RS, Bianchi Mde L. Comparative study of multiple dosage of quercetin against cisplatin-induced

- nephrotoxicity and oxidative stress in rat kidneys. *Pharmacol Rep* 2006; 58:526-32.
8. Blasiak J, Kowalik J. Protective action of vitamin C against DNA damage induced by selenium-cisplatin conjugate. *Acta Biochim Pol* 2001; 48:233-240.
 9. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. *Ann Bot* 2003; 91:179-194.
 10. Bogin E, Marom M, Levi Y. Changes in serum, liver and kidney of cisplatin treated rats, effect of antioxidants. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994; 32: 43-51.
 11. Bompard G. Cisplatin induced changes on cytochrome P-450, lipid peroxidation and some P-450 related specific catalytic activities in rat liver. *J Toxicol Clin Exp* 1990; 10:375-383.
 12. Borch RF, Pleasants ME. Inhibition of cis-platinum nephrotoxicity by diethyldithiocarbamate rescue in rat model. *Proc. Natl Acad Sci* 1979; 76:6611-6614.
 13. Boulikas T. Clinical overview on Lipoplatti: a successful liposomal formulation of cisplatin. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18:1197-1218.-Y2
 14. Cetin R, Devrim E, Kilicoglu B, Avci A, Candir O, Durak I. Cisplatin impairs antioxidant system and causes oxidation in rat kidney tissues: possible protective roles of natural antioxidant foods. *J Appl Toxicol* 2006; 26:42-46.
 15. Chirina YI, Pedraza-Chaverri J. Role of oxidative and nitrosative stress in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Exp Tox Path* 2009; 61:223-242. -Y6
 16. Devi SA, Vani R, Subramanyam MV, Reddy SS, Jeevaratnam K. Intermittent hypobaric hypoxia-induced oxidative stress in rat erythrocytes: protective effects of vitamin E, vitamin C, and carnitine. *Cell Biochem Funct* 2007; 25:221-231.
 17. Di Re F, Bohm S, Oriana S, Spatti GB, Zunino F. Efficacy and safety of high-dose cisplatin and cyclophosphamide with glutathione protection in the treatment of bulky advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 25:355-360.
 18. Dubskaia T, Vetoshkina TV, Goldberg VE. The mechanism of the hepatotoxicity of complex platinum compounds. *Eksp Klin Farmakol* 1994; 57:38-41.
 19. Florea AM, Büsselberg D. Anti-cancer drugs interfere with intracellular calcium signaling. *NeuroToxicology* 2009; 30:803-810.
 20. Francescato HD, Coimbra TM, Costa RS, Bianchi Mde L. Protective effect of quercetin on the evolution of cisplatin- induced acute tubular necrosis. *Kidney Blood Press Res* 2004; 27:148-158.
 21. Goren MP. Cisplatin nephrotoxicity affects magnesium and calcium metabolism. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41:186-189.
 22. Goyer RA; Clarkson TW, Casarett and Doull's Toxicology, The Basic Science of Poisons, 6. Baskı, McGraw-Hill Companies Inc., Medical Publishing Division, USA, 2001.
 23. Greggi-Antunes LM, Darin JD, Bianchi MD. Protective effect of vitamin C against cisplatin induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in adult rats: A dose dependent study. *Pharmacol Res* 2000; 41:405-411.
 24. Han X, Chesney RW. Mechanism of TauT in protecting against cisplatin-induced kidney injury (AKI). *Adv Exp Med Biol* 2009; 643:105-112.
 25. Hanigan MH, Devarajan P. Cisplatin nephrotoxicity: molecular mechanisms. *Cancer Ther* 2003; 1:47-61.
 26. Hanneman J, Baumann K. Cisplatin induced lipid peroxidation and decrease of gluconeogenesis in rat kidney cortex: different effects of antioxidants and radical scavengers. *Toxicology* 1988; 51:119-132.
 27. Hanigen MH, Devarajan P. Cisplatin nephrotoxicity: molecular mechanisms. *Cancer Ther* 2003.; 1: 47-61.
 28. Hathcock JN, Azzi A, Blumberg J, Bray T, Dickinson A, Frei B, Jialal I, Johnston CS, Kelly FJ, Kraemer K, Packer L, Parthasarathy S, Sies H, Traber MG. Vitamin E and C are safe across a broad range of intakes. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:736-745.
 29. Hockenberry MJ, Hooke MC, Gregurich M, McCarthy K. Carnitine plasma levels and fatigue in children/adolescents receiving cisplatin, ifosfamide, or doxorubicin. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31:664-669.
 30. Jakubowicz-Gil J, Paduch R, Piersiak T, Głowniak K, Gawron A, Kandefer-Szerszeń M. The effect of quercetin on pro-apoptotic activity of cisplatin in HeLa cells. *Biochem Pharmacol* 2005; 69:1343-1350.
 31. Kadikoylu G, Bolaman Z, Demir S, Balkaya M, Akalin N, Enli Y. The effects of desferrioxamine on cisplatin-induced lipid peroxidation and the activities of antioxidant enzymes in rat kidneys. *Hum Exp Toxicol* 2004; 23:29-34.
 32. Kayaalp SO: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 8. Baskı, Cilt 1-2, Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd Şirketi, Ankara 1998.
 33. Kelly TC, Whitworth CA, Husain K, Rybak LP. Aminoguanidine reduces cisplatin ototoxicity. *Hear Res* 2003; 186:10-16.
 34. Klaassen CD, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10. Baskı, McGraw-Hill Companies Inc. Medical Publishing Division, USA, 2001.
 35. Liao Y, Lu X, Lu C, Li G, Jin Y, Tang H. Selection of agents for prevention of cisplatin-induced hepatotoxicity. *Pharmacol Res* 2008; 57:125-131.
 36. Liu J, Liu Y, Habeebu SSM, Klaassen CD. Metallothionein (Mt)-null mice are sensitive to cisplatin induced hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 149: 24-31.
 37. Maliakel DM, Kagiya TV, Nair CK. Prevention of cisplatin- induced nephrotoxicity by glucosides of ascorbic acid and alpha-tocopherol. *Exp Toxicol Pathol* 2008; 60:521-527.
 38. Mansour MA, Mostafa AM, Nagi MN, Khattab MM, Al-Shabanah OA. Protective effect of aminoguanidine against nephrotoxicity induced by cisplatin in normal rats. *Comp Biochem Physiol Part C* 2002; 132:123-128.
 39. Minami T, Okazaki J, Kawabata A, Kuroda R, Okazaki Y. Penetration of cisplatin into mouse brain by lipopolysaccharide. *Toxicology* 1998; 130:107-113.

40. Minamiyama Y, Takemura S, Toyokuni S, Nishino Y, Yamasaki K, Hai S. Amelioration of cisplatin toxicity by a fermented grain food product. *Biofactors* 2002; 16: 105–115.
41. Naziroglu M, Karaoglu A, Aksoy AO. Selenium and high dose vitamin E administration protects cisplatin-induced oxidative damage to renal, liver and lens tissues in rats. *Toxicology* 2004;195:221–230.
42. Nefic H. Anticlastogenic effect of vitamin C on cisplatin induced chromosome aberrations in human lymphocyte cultures. *Mutat Res* 2001; 498:89-98.
43. Nisar S, Feinfeld DA. N-acetylcysteine as salvage therapy in cisplatin nephrotoxicity. *Ren Fail* 2002; 24:529-533.
44. Saad SY, Najjar TA, Daba MH, Al-Rikabi AC. Inhibition of nitric oxide synthase aggravates cisplatin-induced nephrotoxicity: effect of 2-amino-4-methylpyridine. *Chemotherapy* 2002; 48:309–315.
45. Sadzuka Y, Shoji T, Takino Y. Change of lipid peroxide levels in rat tissues after cisplatin administration. *Tox Lett* 1991; 57:159-166.
46. Sadzuka Y, Shoji T, Takino Y. Mechanism of the increase in lipid peroxide induced by cisplatin in the kidneys of rats. *Tox Lett* 1992; 62:293-300.
47. Sato S, Yamate J, Saito T, Hosokawa T, Saito S, Kurasaki M. Protective effect of taurine against renal interstitial fibrosis of rats induced by cisplatin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2002; 365:277–283.
48. Sayed-Ahmed MM, Eissa MA, Kenawy SA, Mostafa N, Calvani M, Osman AM. Progression of cisplatin-induced nephrotoxicity in a carnitine-depleted rat model. *Chemotherapy* 2004; 50:162–170.
49. Sendão MC, Behling EB, dos Santos RA, Antunes LM, de Lourdes Pires Bianchi M. Comparative effects of acute and subacute lycopene administration on chromosomal aberrations induced by cisplatin in male rats. *Food Chem Toxicol.* 2006 Aug;44:1334-1339.
50. Sharma H, Sen S, Singh N. Molecular pathways in the chemosensitization of cisplatin by quercetin in human head and neck cancer. *Cancer Biol Ther* 2005; 4:949-955.
51. Sheikh-Hamad D, Cacini W, Buckley AR, Isaac J, Truong LD, Tsao CC, Kishore BK. Cellular and molecular studies on cisplatin-induced apoptotic cell death in rat kidney. *Arch Toxicol* 2004; 78: 147-155.
52. Sueishi K, Mishima K, Makino K, Itoh Y, Tsuruya K, Hirakata H. Protection by a radical scavenger edaravone against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Eur J Pharmacol* 2002; 451:203–8. 1
53. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. The role of carotenoids in the prevention of human pathologies. *Biomed Pharmacol* 2004; 58:100–110.
54. Theneshkumar S, Lorito G, Giordano P, Petruccioli J, Martini A, Hatzopoulos S. Effect of noise conditioning on cisplatin-induced ototoxicity: a pilot study. *Med Sci Monit* 2009; 15:BR173-177.
55. Tufekci O, Gunes D, Ozoğul C, Kolatan E, Altun Z, Yilmaz O, Aktaş S, Erbayraktar Z, Kirkim G, Mutafoğlu K, Soylu A, Serbetçioğlu B, Güneri EA, Olgun N. Evaluation of the effect of acetyl L-carnitine on experimental cisplatin nephrotoxicity. *Chemotherapy* 2009; 55:451-59.
56. Uehara T, Watanabe H, Itoh F, Inoune S, Koshida H, Nakamura M, Yamate J, Maruyama T. Nephrotoxin of a novel antineoplastic platinum complex, nedaplatin: a comparative study with cisplatin in rats. *Arch Toxicol* 2005; 79:451-460.
57. Wang J, He D, Zhang Q, Han Y, Jin S, Qi F. Resveratrol protects against Cisplatin-induced cardiotoxicity by alleviating oxidative damage. *Cancer Biother Radiopharm* 2009; 24:675-80.
58. Zicca A, Cafaggi S, Mariggio MA, Vanonozzi MO, Ottone M, Bocchini V, Caviglioli G, Viale M. Reduction of cisplatin hepatotoxicity by procainamide hydrochloride in rats. *Eur J Pharmacol* 2002; 442: 265-272.
59. Zunino F, Pratesi G, Micheloni A, Cavaletti E, Sala F, Tofanetti O. Protective effect of reduced glutathione against cisplatin induced renal and systemic toxicity and its influence on the therapeutic activity of the antitumor drug. *Chem Biol Interact* 1989; 70:89-101.