



**SIÇANLARDA CİSPLATİN İLE OLUŞTURULAN
NÖROTOKSİSİTEYE KARŞI FERULİK ASİT'İN
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Tuğba SARIKAYA

**Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı
Yrd. Doç. Dr. Fazile Nur EKİNCİ AKDEMİR
2018
Her hakkı saklıdır**

T.C.

AĞRI İBRAHİM ÇEÇEN ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

Tuğba SARIKAYA

**SIÇANLARDA CİSPLATİN İLE OLUŞTURULAN NÖROTOKSİSİTEYE
KARŞI FERULİK ASİT'İN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

TEZ YÖNETİCİSİ

Yrd. Doç. Dr. Fazile Nur EKİNCİ AKDEMİR

AĞRI-2018

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

SIÇANLARDA CİSPLATİN İLE OLUŞTURULAN NÖROTOKSİSİTEYE KARŞI FERULİK ASİT'İN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Tuğba SARIKAYA

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Fazile Nur EKİNCİ AKDEMİR

Bu tez çalışması, deneysel olarak oluşturulan Cisplatin kaynaklı akut beyin dokusu hasarının hafifletilmesinde çok sayıda biyolojik etkinliğe sahip olan Ferulik asit' in olası yararlı etkilerini ortaya koymak amacıyla planlandı.

Çalışmamızda otuz adet erkek rat kullanıldı. Deneklerimiz her grupta 6 rat olacak şekilde randomize olarak 5 gruba ayrılarak gruplar Kontrol, Cisplatin, Etanol, Ferulik asit ve Ferulik asit+Cisplatin grupları şeklinde oluşturuldu. Kontrol grubu ratlara herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı. Cisplatin grubu ratlara intraperitoneal olarak tek doz 10 mg/kg cisplatin uygulanarak 24 saatlik model ile Cisplatin indüksiyonu sağlandı. Ferulik asit grubunda ise 5 gün boyunca 100 mg/kg Ferulik asit intraperitoneal olarak uygulandı. Ferulik asit+Cisplatingrubu ratlara Ferulik asit ve Cisplatin ilaç uygulamaları kombine olarak uygulandı. Deneyin son gününde tüm denekler yüksek doz anestezi ile sakrifiye edilerek hızlıca beyin dokuları alındı. Doku örneklerinde süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi ile glutatyon (GSH), malondialdehit (MDA) seviyeleri değerlendirildi.

Elde ettiğimiz biyokimyasal sonuçlara göre, beyin dokusu örneklerinde MDA seviyeleri Cisplatin grubunda artış gösterirken, bu seviyelerin Ferulik asit+Cisplatin tedavi grubunda azaldığı tespit edildi. Dahası SOD aktivitesinin, yalnızca cisplatin uygulanarak beyin dokusu hasarı oluşturulan grupta belirgin olarak azaldığı; buna karşın Ferulik asit+Cisplatin birlikte uygulanan tedavi grubunda ise arttığı değerlendirildi. Ayrıca, Kontrol grubu ve sadece Ferulik asit uygulanan grup ile karşılaştırıldığında Cisplatin uygulamasının, sıçan beyin dokusunda GSH düzeyini düşürdüğü gözlemlendi.

Biyokimyasal sonuçlarımız değerlendirildiğinde, cisplatin kaynaklı oksidatif beyin dokusu hasarında Ferulik asit' in koruyucu bir ajan olabileceğini ifade edebiliriz.

2018, 67 sayfa

Anahtar Kelimeler:Cisplatin;Beyin; Ferulik asit; Antioksidan;Sıçan.

ABSTRACT

Master's Thesis

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF FERULIC ACID AGAINST NEUROTOXICITY INDUCED BY CISPLATIN IN RATS

Tuğba SARIKAYA

Ağrı İbrahim Çeçen University
Institute of Science and Technology
Department of Chemistry

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Fazile Nur EKİNCİ AKDEMİR

This thesis study was designed to demonstrate the possible beneficial effects of Ferulic acid, which has a large number of biological activities in alleviating experimentally generated Cisplatin-derived acute brain tissue damage.

Thirty male rats were used in our study. Experiments were randomly divided into 5 groups as 6 rats in each group and groups formed as Control, Cisplatin, Ethanol, Ferulic acid and Ferulic acid+Cisplatin groups. Any drug administration was made in the Control group. A single dose of 10 mg / kg cisplatin was given as intraperitoneal and 24-hour cisplatin -induction was provided. In the Ferulic acid group, 100 mg / kg Ferulic acid was administered intraperitoneally for 5 days. Ferulic acid and Cisplatin drug applications were done as a combination in Ferulic acid+Cisplatin group. On the last day of experiment, all experiments were sacrificed by high dose anesthesia and brain tissues taken rapidly. Superoxide dismutase (SOD) activity and glutathione (GSH) and malondialdehyde (MDA) levels were evaluated in all tissue samples.

According to our biochemical results, in brain tissue samples, MDA levels increased in the Cisplatin group, but these levels decreased in the Ferulic acid+Cisplatin treatment group. Furthermore, SOD activity was significantly reduced in the Cisplatin group; whereas in the Ferulic acid+Cisplatin treatment group it was evaluated to be increased. Also, when the Control and Ferulic acid groups compared with Cisplatin group, we were observed that GSH levels reduced in rat brain tissue.

When our biochemical results are evaluated, we can express that Ferulic acid may be a protective agent against oxidative brain tissue damage caused by cisplatin.

2018, 67 pages

Keywords: Cisplatin; Brain; Ferulic acid; Antioxidant; Rat.

TEŞEKKÜR

Bu tez alıőması Ağrı İbrahim een Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir.

Yüksek lisans öğrenimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tez çalıőmamızın planlanması ve yürütülmesinde desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olarak varlığıyla beni mutlu eden danıőmanım saygıdeğer hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Fazile Nur EKİNCİ AKDEMİR' e sonsuz teőkükürlerimi ve őükranlarımı sunuyorum.

Yüksek lisans tez çalıőmamızın biyokimyasal analizlerinin yapılmasında bilgi ve tecrübesiyle destek sağlayan Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Bölümü öğretim üyesi sayın Prof.Dr. Yasin BAYIR' a teőkükürlerimi sunuyorum.

Yaőamım boyunca sevgi ve desteklerini karőılıksız sunan, bugünlere gelmeme vesile olan anne ve babama, eğitimim süresince maddi, manevi desteklerini esirgemeyen ve bana her zaman kuvvet veren eőime, oğullarım Egemen ve Mert' e,haklarını ödeyemeyeceğim kayınvalidem ve kayınpederime,herdaim destek olan kardeőlerime sonsuz minnet ve teőkükürlerimi sunuyorum.

Tuğba SARIKAYA

Mart 2018

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ.....	5
2.1. Nörotoksosite.....	5
2.1.1. Nörotoksosite çeşitleri.....	5
2.2. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres.....	5
2.3. Cisplatin.....	7
2.3.1. Cisplatin' in etki mekanizması.....	8
2.3.2. Cisplatin' in farmakokinetiği.....	10
2.3.3. Cisplatin' in organlar üzerindeki etki mekanizması.....	10
2.3.4. Cisplatin'in yan etkileri.....	12
2.4. Antioksidanlar.....	13
2.5. Ferulik Asit.....	14
2.5.1. Ferulik asit' in antikanser etkileri.....	16
2.5.2. Ferulik asit' in nöroprotektif etkileri.....	17
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	19
3.1. Etik Kurul Onayı ve Kullanılan İlaçlar.....	19
3.2. Deneysel prosedür.....	19
3.2.2. Doku örneklerinin alınması ve hazırlanması.....	20
3.3. Yöntem.....	20
3.3.1. Dokularının biyokimyasal analizi.....	20
3.3.2. Doku numunelerinin hazırlanması.....	21
3.3.3. Protein tayini.....	21
3.3.4. Süperoksit Dismutaz (SOD) Enzim Aktivite Tayini.....	21

3.3.5. Total Glutasyon (GSH) Seviyesi Ölçümü.....	22
3.3.6. Lipid peroksidasyon Seviyesi Ölçümü.....	22
3.4. İstatistiksel Analiz.....	22
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	23
5. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER.....	26
5.1. Tartışma.....	26
5.2. Sonuç ve Öneriler	33
KAYNAKLAR	35
EKLER	46
EK 1. Etik Kurul Kararı	46
EK 2. İntihal Raporları Formu	48
ÖZGEÇMİŞ	49

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

CAT	Katalaz
GSH	Glutasyon
GSH-P _x	Glutasyon Peroksidaz
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
MDA	Malondialdehit
MPO	Miyeloperoksidaz
NO	Nitrik Oksit
O ₂ ^{-•}	Süperoksit Anyon Radikali
OH	Hidroksil İyonu
PBS	Fosfat Tamponu
RO ₂	Peroksil
ROS	Reaktif Oksijen türleri
RNS	Reaktif Nitrojen türleri
SR	Serbest Radikal
SOD	Süperoksit Dismutaz
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
NBT	Nitrobluetetrazolium

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Cisplatin' in kimyasal yapısı	8
Şekil 2.2. Ferulik asit'in kimyasal yapısı.....	14
Şekil 3.1. Tüm Gruplara ait MDA (nmol/mg protein) değerleri sunulmuştur.....	23
Şekil 3.2. Tüm Gruplara ait GSH (nmol/mg protein) değerleri sunulmuştur.	24
Şekil 3.3. Tüm gruplara ait SOD (U/mg protein) sonuçları grafik halinde sunulmuştur.	25



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Oksidatif strese neden olan reaktif türler..... 7

Çizelge 3.1. Tüm gruplara ait Glutasyon nmol/mg protein (GSH), Süperoksit dismutaz U/mg protein (SOD) ve Malondialdehit nmol/mg protein (MDA) sonuçları ortalama± standart hata olarak tabloda sunulmuştur.23



1. GİRİŞ

Sinir sisteminin normal aktivitesini değiştiren, nörotoksin adındaki doğal veya yapay toksik maddelere maruz kalınması sonucu nörotoksisite meydana gelir. Nörotoksisite sinir sisteminin diğer kısımlarını ve beyinden gelen sinyallerin iletimini yapan nöronların ölümüne veya bozulmasına neden olabilir. Nörotoksisite bazı doğal maddelerin, kozmetiklerin, kimyasal çözücülerin, pestisitlerin, bazı yiyeceklerin ve ağır metallerin etkisiyle ayrıca organ nakli, belirli ilaçların yanlış kullanımı, radyasyon terapisi ve kemoterapiye maruz kalınmasıyla ortaya çıkabilir. Bu semptomlar ekstremitelerde zayıflık veya uyuşma, hafıza kaybı, kompulsif bozukluk, delüzyon, başağrısı, bilişsel davranış problemleri ve seksüel bozukluklar olabilir (Argyriou et al., 2008).

Kemoterapi tedavisinde kullanılan antineoplastik ajanların doz kısıtlayıcı önemli yan etkilerinden biri nörotoksisitedir. Klinikte yaygın olarak kullanılan sitotoksik kemoterapötik amaçlı kullanılan ilaçlar, nöronal hücre kültürlerine uygulanarak hücreler üzerinde olası nörotoksik etkileri değerlendirilmektedir (Wick et al., 2004). Cisplatin özellikle testis, over, serviks kanserleri, santral sinir sistemi tümörleri, nöroblastom, osteosarkom, özofagus ve baş-boyun kanserleri olmak üzere solid organ tümörlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Cisplatin'in nefrotoksik, ototoksik, nörotoksik ve kemik iliği baskılanması gibi yan etkileri kullanımını sınırlandırmaktadır (Saleh and El-Demerdash 2005). Cisplatin, tümör hücrelerinde doğrudan DNA hasarı ve oksijen radikalleri oluşturup hücrelerde apoptoz meydana getirerek etkisini gösterir (Goncalves et al., 2013). Yapılan deneysel çalışmalardacisplatinin tümörlerde en aktif platinyum bileşiği olduğu belirlenmiş ve 1970'lerde klinik kemoterapötik olarak kullanılmaya başlanmıştır (Tran et al., 2004). Testis, over, serviks kanserleri, santral sinir sistemi tümörleri, nöroblastom, osteosarkom, özofagus ve baş-boyun kanserlerinde olmak üzere solid organ tümörlerinin tedavisinde sıklıkla kullanılan cisplatin geniş bir spektruma sahiptir (Saleh and El-Demerdash 2005). Cisplatin DNA' ya tutunup DNA replikasyonu ve mitozu engellemesiyle çok hızlı çoğalan hücreler karşısında oldukça yüksek toksisite gösterir (Saris et al., 1996). Daha önceki bazı çalışmalar cisplatinin düşük dozlarının hücrelerde ölüme sebep olmak yerine hücre döngüsünü durduklarını göstermişlerdir

(Sancho-Martinez et al., 2011). Cisplatin' in hücrelerde hem apoptoza hem de apoptotik olmayan nekrotik hücre ölümüne neden olduğu gösterilmiştir (Sato et al., 2001; Price et al., 2004; Cepeda et al., 2007; Ramirez-Camacho et al., 2008). Hücre ölümünün tipi cisplatinkonsantrasyonuna bağlıdır. Cisplatin düşük konsantrasyonlarda apoptozu tetiklediği ancak yüksek konsantrasyonlarda nekroza neden olduğu bilinmektedir (Sancho-Martinez et al., 2012).

Cisplatin toksisitesinin hücresel mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu amaçla toksisite mekanizmasını açıklamak amacıyla, cisplatinin etkisini değerlendirebilmek için çeşitli hayvan modelleri üzerinde çalışılmıştır. Cisplatin toksisitesini açıklayacak birden fazla patofizyolojinin olduğu savunulmaktadır. Hücre içerisine difüzyon yoluyla giren cisplatin metabolitleri, kemoterapötik ve hatta toksik etkisini, hücre içinde reaktif platin metabolitlerine hidrolize olarak gösterir. Cisplatin, DNA ile etkileşerek, sarmal içi ve sarmallar arası çapraz bağlar kurar. Bu bağların yapılması ise DNA transkripsiyonunu ve replikasyonunu inhibe eder. Cisplatin' in etki ettiği DNA, yeterince rejenere olamadığı için, düzeltilemeyecek DNA hasarı meydana geldiyse, hücre tarafından tolere edilemez ve hücrenin apoptozisine sebep olur (Kanter et al., 2007). Birçok çalışmada, cisplatin toksisitesinin patofizyolojisinde oksidatif stresin önemli bir yeri olduğu gösterilmiştir (Kanter et al., 2007). Cisplatin' in nefrotoksisite, ototoksisite ve nörotoksisite gibi birçok yan etkisi sebebiyle terapötik kullanımı ve etkinliği oldukça kısıtlıdır. Bu gibi yan etkilerinin yanı sıra tümör hücreleri ve normal hücrelere karşı olan sitotoksik etki mekanizmalarının anlaşılabilmesi için; cisplatin' in toksikolojik profilinin tanımlanması amacıyla yapılacak çalışmalar oldukça yararlı olacaktır.

Serbest oksijen radikalleri (SOR) nükleik asitler, serbest aminoasitler, proteinler, lipidler, lipoproteinler, karbonhidratlar ve bağ dokusu makromolekülleri de dahil olmak üzere, canlı organizmaların yapısında bulunan neredeyse bütün sınıflara dahil bileşiklerle reaksiyona girerek, reversibl veya irreversibl hasara neden olmaktadır (Cross et al., 1987). Ayrıca serbest radikallerin iltihap, iskemi ve reperfüzyon, kanser ve yaşlanma gibi temel hastalık süreçlerinde çok büyük öneme sahip oldukları, bu konularda yapılan çalışmaların artmasıyla daha iyi anlaşılmaktadır (Cross et al., 1987; Gursul et al., 2016; Ekinci Akdemir et al., 2016a; Ekinci Akdemir et al., 2016b). Canlı organizmalar, oldukça reaktif olan ve neredeyse tüm biyolojik

moleküllerle reaksiyona girerek zarar meydana getirme potansiyeline sahip olan bu yapıları etkisiz hale getirmek üzere savunma mekanizmalarına ihtiyaç duyarlar. İnsan organizmasını serbest radikal hasarından koruyan enzimatik ve nonenzimatik mekanizmalar mevcuttur. Canlı hücreleri serbest radikallerin hasarından koruyan başlıca enzimler; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) dir. Non-enzimatik mekanizmalar arasında ise, E ve C vitamini, glutatyon (GSH), melatonin (MEL) ve ürik asit bulunmaktadır (Halliwell and Gutteridge, 1990). Serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı organizmada bulunan koruyucu mekanizmalardan bir kısmı serbest radikal oluşumunu, bir kısmı ise oluşmuş serbest radikallerin zararlı etkilerini önler. Bu işlevleri yapan maddelerin tümüne birden genel olarak antioksidanlar denir (Frei 1994; Akkuş 1995).

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) vücutta meydana getirdiği hasarları ortadan kaldırmak için vücutta görev alan savunma sistemi olan antioksidan savunma sisteminde görevli antioksidanlar, hem doğrudan hem de dolaylı olarak ilaçların, karsinojenlerin ve birçok toksik radikal reaksiyonlarının istenmeyen etkilerine karşı hücreleri koruyan savunma sistemleridir (Mercan 2004; Halifeoğlu vd 2005). Antioksidan koruyucu sistem, hücre içinde ve hücre zarına bağlı küçük moleküllerden, oksidasyon-redüksiyon işlemlerini yapan enzimlerden, hidrojen peroksiti ve serbest radikalleri ortadan kaldıran veya zararsız hale getiren gama-glutamil siklusundan oluşur (Cepeda et al., 2007). Oksijen radikallerini ortadan kaldıran veya zararsız hale getiren antioksidan enzimler ve yanı sıra küçük moleküller (vitamin E, β -karoten, askorbat, ve GSH) hücre hasarı azaltmada rol oynarlar. Antioksidan sistem hücreleri reaktif oksijen radikallerinden koruduğu gibi, aynı zamanda serbest radikallere bağlı hasardan da korur. Oluşan reaktif oksijen radikalleri eğer sınırlandırılmazsa protein, DNA ve doymamış yağlar gibi birçok hücresel elemanlarla tepkimeye girer ve böylece apoptozisle sonuçlanabilecek kimyasal reaksiyonlara ve metabolik, yapısal değişikliklere neden olur (Cepeda et al., 2007).

Ferulik asit fenolik bir bileşiktir ve bu bileşikler serbest radikalleri temizleme yeteneğine katkıda bulunan 3 farklı yapısal motife sahiptir. Ferulik asit' in benzen halkası üzerindeki elektron veren gruplarının var olması, serbest radikal zincir sonlandırma reaksiyonları için ek bir özellik sağlamaktadır. Ferulik asit' in bir başka

işlevi ise, komşu karbon atomları arasında doymamış çift bağlı karboksilik asit grubunun serbest radikaller için ek atak bölgeleri sağlaması ve böylelikle onları membran ataklarından korumasıdır. Ayrıca, bu karboksilik asit grupları lipid peroksidasyonuna karşı bir miktar koruma sağlayan çift katlı lipid tabakasına bağlanarak Ferulik asit' in bir dayanağı olarak da görev yapar. Özetle; elektron veren yapıların varlığı Ferulik asit' in antioksidan özelliğini arttırmaktadır (Kanski et al., 2002).

Bu çalışma, sıçanlarda cisplatin uygulamasına bağlı olarak oluşan akut nörotoksositeye karşı Ferulik asit'in olası yararlı etkilerinin belirlenmesi amacıyla tasarlanmıştır.



2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Nörotoksisite

Sinir sisteminin normal aktivitesinin doğal ya da yapay toksik maddelerin olumsuz yönde etkilemesi sonucu değiştirmesi nörotoksisite olarak adlandırılır. Nörotoksisite santral sinir sistemi, periferel sinir sistemi, kranial sinirler ya da bu üçünün herhangi birinin kombinasyonuna doğrudan ya da dolaylı etkilenmesi sonucu ortaya çıkabilir (Hacımüftüoğlu 2007). Bu değişiklikler bazen nöron ölümüne kadar gidebilir. Nörotoksik maddeler eksojen veya endojen kaynaklı olabilir. Vücutta endojen nörotoksik ajanlarla oluşan nörotoksisiteye en önemli örnek olan glutamat aynı zamanda bir nörotransmitterdir. Glutamat konsantrasyonu bir nöronun çevresinde kritik düzeye ulaşırsa, nöron apoptoz sonucu ortadan kalkabilir. Ayrıca endojen nörotoksik ajanlar arasında histamin, kinolik asit ve bilirubin de gösterilebilir. Radyoterapi, zararlı gazlar, birçok farklı türevde ilaçlar, çeşitli ağır metaller (civa, kurşun gibi), yiyecekler de yer alan bazı maddeler (midyede domoik asit bulunması gibi) nörotoksisiteye yol açan eksojen kaynaklara örnek gösterilebilir (Hacımüftüoğlu 2007).

2.1.1. Nörotoksisite çeşitleri

Nöronopati: Nöronlarda geriye dönüşümsüz olarak şekillenen ölüm.

Aksonopati: Geri dönüşümlü akson dejenerasyonu. Hekzan, akrilamid gibi maddeler bu tip nörotoksisiteye neden olurlar.

Myelinopati: Kurşun ve heksaklorofen gibi myelin kılıf hasarına neden olan ajanlar örneklendirilebilir.

Sinirsel iletim toksisitesi: Organofosfat zehirlenmesinde olduğu gibi nörotransmisyon bloke olur (Hacımüftüoğlu 2007).

2.2. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Serbest radikaller son yörüngelerinde tek veya daha fazla paylaşılmamış elektrona sahip atom ya da moleküllerdir. Bu paylaşılmamış elektron(lar) serbest radikale büyük ölçüde reaktif özellik kazandırır. Serbest radikaller küçük moleküllerdir,

düşük aktivasyon enerjisine sahiptirler ve kısa ömürlüdürler. Boyutlarının küçük olması hücre membranlarından kolaylıkla geçmelerine imkan sağlar (Jensen 2003).

Oksidatif stres, hücresel düzeyde oluşan serbest radikal miktarı ve antioksidan enzim sistemi arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanır. Bu dengenin bozulması canlı hücrede irreversible hasarların oluşmasına yol açmaktadır. Oksidatif stresin insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Metabolik yollarla ya da dış kaynaklı faktörlerin etkisi ile vücutta oluşan süperoksit anyonu ($O_2^{\bullet-}$), hidroksil radikali ($\bullet OH$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen türleri ile enzimatik ya da enzimatik olmayan antioksidan bileşikler arasındaki dengesizlik oksidatif strese neden olur. Oksijen aerobik yaşam için en önemli elementtir. Bunun yanında, bir takım toksik kimyasal reaksiyonda da yer almaktadır. Canlı sistemlerde oluşan radikal türlerin en önemli sınıfı oksijenden türeyen radikallerdir ve ROS olarak adlandırılmaktadır. Süperoksit ($O_2^{\bullet-}$), hidroksil ($\bullet OH$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) formundaki ROS normal metabolik reaksiyonlar, eksojen faktörler ve ajanlarla da oluşturulabilir.

Oksidatif fosforilasyon solunum döngüsünün sonucu olarak salınan ROS doğrudan hücrenin genetik materyali ve hücredeki çeşitli makromoleküllere (protein, lipid ve karbohidratlar) saldırarak hasara ev sonuçta da hücre yaşlanması, kardiyovasküler hastalıklar, mutajenik değişiklikler ile malign hücre proliferasyonu ve büyümesi gibi çok fazla olumsuz etkilere neden olurlar. ROS ve serbest radikaller ile reaksiyona girmeleri nedeniyle bu tür istenmeyen değişiklikler ve sağlık problemlerine neden olacak risklerle savaşmanın en etkili yolu antioksidanlardır. Atmosferik oksijen ile bir organik bileşik arasında gerçekleşen kimyasal reaksiyon genelde 'otooksidasyon' olarak adlandırılır. Otoksidasyon lipid içeren besin maddelerini etkiler. Lipid peroksidasyonu besin maddelerinin işlenmesi, dağıtımı ve depolanması sırasında organoleptik bozunmanın temel nedenidir. Bu yüzden besinlerin bu tür bozunmaya karşı korunması besin endüstrisi için ekonomik ve besinsel açıdan büyük önem taşımaktadır (van den Berg et al., 1999).

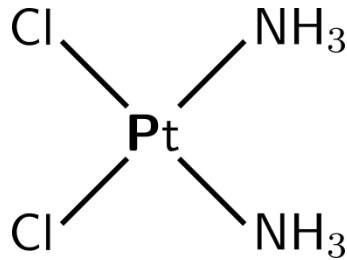
Diyete (doymamış yağ asitleri tüketimi, sebze ve meyve bakımından fakir beslenme gıdaların uygun koşullarda hazırlanmaması vb.) ve çevresel faktörlere (sigara, hava kirliliği, radyasyon gibi) bağlı olarak vücutta oksidatif stresi başlatan ve

şiddetlendiren radikal ve radikal olmayan karakterdeki reaktif türler Çizelge 2.1’de gösterilmiştir:

Çizelge 2.1. Oksidatif strese neden olan reaktif türleri (Halliwell 2002).

Radikaller	Radikal olmayanlar
<i>Reaktif oksijen türleri (ROS)</i>	Lipid peroksitler (LOOH)
Süperoksit ($O_2^{\bullet-}$)	Singlet oksijen (1O_2)
Hidroperoksil (HO_2^{\bullet})	Ozon (O_3)
Hidroksil ($\bullet OH$)	Hipobromöz asit (HOBr)
Lipid alkoksil (LO^{\bullet})	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Lipid peroksil (LO_2^{\bullet})	Maillard reaksiyonu ürünleri
<i>Reaktif klorür türleri (RCS)</i>	Hipokloröz asit (HOCl)
<i>Reaktif azot türleri (RNS)</i>	Nitröz asit (HNO_2)
Azot dioksit (NO_2^{\bullet})	Diazot tetraoksit (N_2O_4) Nitroksil anyonu (NO^-) Alkil peroksinitritler (ROONO) Nitril klorür (NO_2Cl) Diazot trioksit (N_2O_3)
Nitrik oksit (NO^{\bullet})	Nitrozil katyonu (NO^+)

2.3. Cisplatin



Şekil 2.1. Cisplatin' in kimyasal yapısı

Antineoplastik tedavi; malign tümör hücrelerinin büyüme, çoğalma ve yayılmasının durdurulmasını sağlayarak tümörlü hücrelerin yok edilmesini sağlayan bir tedavi yöntemi olduğu bilinmektedir. Fakat bunun yanında normal hücre ile tümör hücresi arasındaki yapısal benzerlikler sebebiyle normal hücrelere de zarar verebilmektedir (Kayaalp 1998). Cisplatin kimyasal yapı itibariyle diğer antineoplastik ilaçlara benzemeyen, organik platin türevi bir olup; özellikle testis, yumurtalık kanserleri ile mesane, prostat, serviks, özefagus, baş ve boyun, osteojenik sarkom, nöroblastoma ve küçük hücreli akciğer tümörleri gibi birçok solid tümörün tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Kayaalp 1994).

2.3.1. Cisplatin' in etki mekanizması

Cisplatin platin kombinasyon kompleksi grubu antikanser ilaçların ilk üyesidir, ancak ciddi toksik etkileri nedeniyle karboplatin geliştirilmiştir. Her iki ilacın etkileri birbirine benzemekle beraber etki güçleri, farmakokinetik özellikleri ve kullanım dozlarını sınırlayan istenmeyen etkileri birbirinden farklılık göstermektedir. Cisplatin, cis-diamindikloroplatinyum içeren inorganik ağır metal olup, antimikrobiyal, immünosupresif ve radyasyona duyarlaştırıcı etkilere sahip olduğu bildirilmektedir. Cisplatin' in etkinliği hücre döngüsüne özgü değildir. Geniş spektrumlu bir antineoplastik ilaçtır (Loehrer and Einhorn 1984; Chelliah et al., 2013). Cisplatin' in antikanser işlevi, çekirdekte genetik materyalde sarmal içi çapraz bağlar oluşturup DNA sentezini inhibe eden bir komplekse dönüşmesinden (Sueishi et al., 2002), yani DNA çift-zincirinde çapraz bağlanma yapmasından kaynaklanır (Kayaalp 1998). Bu şekilde cisplatin doğrudan tümör hücresinde DNA sentezini engeller (Sadzuka et al., 1991). Plazmanın yüksek klorür konsantrasyonlarında cisplatin elektrik yükü taşımaz. Hücre içerisine girerek DNA' nın N₇ guanine bağlanarak her DNA zincirinde veya çift sarmalı oluşturan zincirlerin arasında çapraz bağların oluşmasını sağlar. Sitotoksik etkiyi bu bağlar oluşturur ve böylelikle DNA çoğalması ve RNA sentezini engeller. Cisplatin, çeşitli süreçlerle ile mitokondriyal geçirgenliği artırarak apoptozu uyarmaktadır. Ancak aynı apoptotik etki cisplatin toksisitesinde de rol oynamaktadır (Antunes et al., 2001; Florea and

Busselberg 2009). Bütün kemoterapötikler gibi cisplatine karşı da bir direnç oluşmaktadır. Cisplatin uygulaması ile kanser hücrelerinde anti-apoptotik genlerin ekspresyon artışının uyarılması sonucunda kemoresistans gelişimi görülmektedir (Stordal and Davey 2007). Bu direnci ortadan kaldırmak için cisplatin' in yüksek dozlarda uygulanması gerekmektedir bununla birlikte yüksek dozlarda uygulanan cisplatin nefrotoksisite ve hepatotoksisite gibi toksik etkiler ortaya çıkarmaktadır (Apostolou et al., 2013). Düşük dozlarda ise cisplatin' in etki oranı azalmaktadır. Bu oran cisplatin' in diğer kemoterapötiklerle kombine kullanılması ile artırılabilir ve böylece toksik etkisi azaltılabilir (Apostolou et al., 2013). Yapılan bir çalışmada gemcitabin ile cisplatin' in kombine kullanımını yalnız gemcitabin kullanımına oranla daha iyi etki ve daha hafif toksisite gösterdiği rapor edilmiştir (Heinemann et al., 2000). Ayrıca bu kemoterapötiklerden birkaçının kombine kullanımı son yıllarda birçok kanser tedavisinde başvurulan seçeneklerden birisi olmaktadır. Bu şekilde kombine kullanım sonucu; kanser tedavisinde daha etkin bir sonuç ve daha düşük toksisitenin oluşması sağlanabilmektedir (Kozuch et al., 2001).

Cisplatin' in etki mekanizması bifonksiyonel alkilleyici ilaçlarınkine benzer. Alkilleyici ilaçlar, antimetabolitler ve bazı bitkisel kaynaklı antineoplastik ilaçlarla sinerjistik etkileşme gösterir (Kayaalp 1998). Cisplatin en yüksek konsantrasyonlara karaciğer, böbrek, bağırsaklar, testis ve over hücrelerinde ulaşır. Ancak beyin omurilik sıvısına çok düşük konsantrasyonda geçebilmektedir (Howland and Mycek 2009). Sıvı ortamda platin elektrotlarının oluşturduğu elektriksel alanın *Escherichia coli* üremesine olan etkinliğininideğerlendirmekamacıyla gerçekleştirilen deneysel çalışmalarda elektrottan sıvıya geçen platin türevlerinin anti-bakteriyel ve anti-neoplastik etki oluşturdukları belirlenmiş ve bu çalışma ile beraber cisplatin bulunmuştur (Rutka 2004). Birçok kanser türünde kullanılan bir kemoterapötik olan cisplatin yıllardır başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (Stordal and Davey, 2007; Apostolou et al., 2013). Cisplatin ile yapılan çalışmalarda en ciddi yan etkisinin böbrek üzerinde ayrıca mesane, prostat, testis, serviks,over,akciğer ve özofagus kanserleri, baş ve boyun kanserleri, nöroblastoma ve osteosarkoma kadar çok çeşitli solid tümörlerin tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır (Goldstein and Mayor 1983; Links and Lewis, 1999; Chelliah et al., 2013).

2.3.2. Cisplatin' in farmakokinetiği

Doğrudan damar içi enjeksiyondan hemen sonra, cisplatin oldukđa hızlı bir Şekilde tđm dokulara dağılım gđsterirken bđbrek, karaciğer ve prostat gibi yapılarda yđksek konsantrasyonlarda bulunurken, mesane, testis, pankreas ve dalakta daha dđŐđk ve kalp, akciğer, barsak ve beyin/beyincikte en dđŐđk konsantrasyonlarda bulunur. Gastro-intestinal sistemden emilemediğinden, yalnızca intravenđz yolla uygulanmaktadır (Links and Lewis 1999). Tedaviyi takiben yaklaşık 4 ay sđre ile bđbrek dokusunda platin tespit edilebilmektedir. Eliminasyon sđresialtmıŐ saat kadar olup, tedaviden iki saat sonra plazma cisplatin' in % 90' dan fazlası geri dđnüşsüz olarak proteinlere bağlanır. Enzimatik olmayan bir Şekilde metabolitlerine dđnüşür. İnsanlarda bildirilen yarılanma ömürleri; $t_{1/2}$ (dağılım) 10-60 dakika ve $t_{1/2}$ (terminal) yaklaşık 2-5 gündür. Toplam platinin proteinlere aşırı bir Şekilde bağlanması, uygulanan dozun toplam olarak %27-45'inin 84-120 saatten fazla bir sđrede, uzun sđreli veya tam olmayan bir kđmülatif üriner atılım ile sonuçlanır. Fekal atılımı çok azdır. Plazma yarı ömrü, azalmış bđbrek fonksiyonu ile artar ve teorik olarak cisplatin plazma proteinlerine yđksek oranda bağlanır ve bu nedenle karında asit varlığını artabilir (Links and Lewis 1999; Chelliah et al., 2013).

2.3.3. Cisplatin' in organlar üzerindeki etki mekanizması

Cisplatin genetik materyalin çift zincirlerine zincir arası ve zincir içi çapraz bağlanır. Bu sebeple işlevsel etkinliği bifonksiyonel alkilleyiçi ilaçlarla benzer özellik gđstermektedir. DNA'nın transkripsiyon ve replikasyonunu olumsuz etkiler. Cisplatin' in bu toksik etkilerinden, asıl olarak metaboliti sorumludur. Üç boyutlu molekđl yapısı toksik potansiyelini belirler. Cisplatin ve trans dikloridamin platinin, her ikisinin de renal platin konsantrasyon miktarları birbirine yakın olmasına rağmen trans izomeri bđbrekte toksik etkiye neden olmaz. Bđbrek toksisitesinin gelişmesinde bu molekđllerin geometrik yapısı, platin atomunun varlığından daha kritik bir rol oynamaktadır (Leonard et al., 1971). Dahası cisplatin' in biyo-transformasyonu da nefrotoksitesinde önemli fonksiyon görür. İn vitro koşullarda kompleksin klor ligandları sulu ortamda deđiŐme eğilimindedir. (Leonard et al., 1971; Links and Lewis 1999).

Tedavi esnasında serbest oksijen radikalleri üreterek böbrek dokusu üzerinde doğrudan toksisiteyeyol açması nedeniyle çoğunlukla doz kısıtlamasına gidilmektedir (Kuhlmann et al., 1998). ROS ve serbest radikaller, en yoğun olarak hücre membranındaki lipid moleküllere saldırarak lipidlerin peroksidasyonuna neden olur(Mansour et al., 2002). Bununla birlikte, hücrede protein sentezinin miktarında azalmaya girerek, hücrenin yapısal ve işlevsel komponentleri ile reaksiyona girip hücrenin işlevselliğini engellediği ve DNA'yı bloke eden organik peroksitlerin oluşturduğu bildirilmektedir(Santon et al., 2004). Serbest radikaller mitokondrilerin fonksiyonunda bozukluklara da sebep olmaktadırlar (Leibbrandt et al., 1995). Yapılan çalışmalarda cisplatinin, lipid peroksidasyonuna, bazı enzim aktivitelerinde değişikliklere ve kromozom anomalilerine neden olduğu belirtilmiştir (Nefic 2001; Mansour et al., 2002; Özyurt et al., 2002). Cisplatin toksisitesinden sorumlu birden fazla mekanizmanın olduğu düşünülmektedir. Hücre içerisine difüzyon yoluyla giren cisplatin, antitümöral ve hatta nefrotoksik etkisini, hücre içinde reaktif platin türlerine hidrolize olarak gösterir (Klaassen 1996). Cisplatin DNA ile etkileşerek, zincir içi ve zincirler arası çapraz bağlar oluşturur. Bu bağların ortaya çıkması ise DNA transkripsiyon ve replikasyonunu inhibe eder. Cisplatin' in modifiye ettiği DNA, yeterince yenilenemediğinden, ortaya çıkan DNA hasarı apoptozisi başlatır. Bu hasar onarılamayacak boyutta ise, hücre tarafından tolere edilemez ve hücre ölümüne neden olur (Jordan and Carmo-Fonseca 2000). Cisplatin' in neden olduğu oksidatif hasar sonucu ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri de mitokondrial hasar ve kaspaz 9 üzerinden apoptozisi tetiklemektedir (van Geelen et al., 2003).

Çeşitli organlar üzerinde bu istenmeyen toksik etkilerinin yanında risklerden biri de üreme sisteminde özellikle over veya testis hasarına bağlı olarak steriliteye yol açmasıdır. Özellikle testis hücreleri mitotik, mayotik morfojenik çeşitli süreçlere girdiklerinden kemoterapötik ajanlar tarafından hedef olarak seçilir, bu yüzden de kolayca hasarlanırlar. Kemoterapötik ajanlar alkilleyiciler, antimetabolitler, mitotik inhibitörler, antibiyotikler, enzimler, hormonlar ve hormon antagonistleri gibi çeşitli kategorilere ayrıldıklarından, bunların genel etki mekanizmalarının benzerliğinden söz etmek doğru olmaz (Pogach et al., 1989; Kayaalp 1994).

2.3.4. Cisplatin'in yan etkileri

Cisplatin' in klinik kullanımını sınıflandıran önemli yan etkileri mevcuttur. Cisplatinin nefrotoksisite, ototoksisite, miyelotoksisite, gastrointestinal toksisite, periferik nöropati gibi yan etkileri mevcuttur. En önemli doz sınırlayıcı yan etkileri ototoksisite, nörotoksisite ve nefrotoksisitedir (Rybak et al., 2007). Cisplatin, katı tümörlerin pekçok çeşidinde kullanılabilen, etkin bir kemoterapötik olmasına karşın, nefrotoksisite (Borch and Pleasants 1979; Liu et al., 1998; Heinemann et al., 2000; Sueishi et al., 2002; Sheikh-Hamad et al., 2004) hepatotoksisite (Bompart 1990; Dubskaia, Vetoshkina and Gol'dberg 1994; Zicca et al., 2002), miyelosupresyon (Klaassen 1996; Kayaalp 1998; Halliwell 2002; Mansour et al., 2002), nörotoksisite (Klaassen 1996; Kayaalp 1998; Zicca et al., 2002), geçici lökopeni- trombositopeni ve anemiye kadar çeşitli doza bağımlı belirgin yan etkileri klinik kullanımını kısıtlamaktadır (Liu et al., 1998; Zicca et al., 2002). Yapılan çalışmalarda yaşlı hastalarda, kadınlarda, hipoalbuminemi ve daha önce altta yatan renal yetmezliği olan hastalarda nefrotoksisite riski daha yüksek bulunmuştur (Anand and Bashey 1993). Aminoglikozit ilaçlar cisplatin nefrotoksisitesini artırır (Edson and Terrell 1987). Ayrıca cisplatin ototoksiktir, periferik nöropati yapabilir, ateş ve hemoliz gibi alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Hipomagnezemi ve buna bağlı hipokalsemi yapabilir ve tetaniye yol açabilir. Hipomagnezemi ve hipokalsemi, intra venöz magnezyum sülfat solusyonu uygulanarak düzeltilir. Kemik iliği üzerindeki baskılayıcı etkisi diğer birçok anti neoplastik ilaca oranla düşüktür. Doza bağımlı bulantı ve kusma yapabilir. Antineoplastik ilaçlar içinde en çok bulantı ve kusma yapan ajanlardan biridir. Bu reaksiyon fenotiazin türevi antiemetiklerle kontrol altına alınamayabilir. Yüksek emetojenik ilaçlar uygulandığında hastalara, ondansetron, granisetron gibi serotonin reseptör antagonistleri, deksametazon ve birlikte benzodiazepin türevi bir hipnosedatif verilmesi önerilir. Cisplatin, mutajenik teratojenik ve karsinojenik bir ilaçtır (Dentino et al., 1978; Offerman et al., 1984; Anand and Bashey 1993). Cisplatin ile kanser kemoterapisinde klinik açıdan önemli olan nokta, yan etkilere karşı korunmanın sağlanmasıdır (Sueishi et al., 2002).

2.4. Antioksidanlar

Antioksidanlar, serbest radikallerin oluşumunu engelleyerek veya mevcut radikalleri süpürerek hücrenin zarar görmesini engelleyen ve yapısında genellikle fenolik fonksiyon taşıyan moleküllerdir (Kahkonen et al., 1999). Antioksidanlar organizmada oluşan anabolik ve katabolik olayları ve tüm metabolizmayı etkileyen ve bir bölümü enzimlerin aktif gruplarında yer alan, yokluğu ve yetersizliği fizyolojik fonksiyonların durmasına veya önemli ölçüde azalmasına neden olan maddelerdir. Antioksidan maddelere karşı ilgi artmış ve bilimsel araştırmalara konu olmuştur.

Antioksidanlar, yükseltgenebilen substratlara oranla daha düşük derişimlerde, substratın prooksidanlarla başlatılan oksidasyonunu ciddi derecede engeller ya da geciktirirler. Prooksidanlar (reaktif oksijen ve azot türleri, serbest radikaller) ise lipidler, proteinler ve nükleik asitlerde oksidatif hasara sebep olan ve bunun sonucunda çeşitli patolojik olaylara ve/veya hastalıklara yol açan toksik maddelerdir. Bu zararlı bileşiklerin varlığı, sağlıklı bir yaşam için antioksidanları önemli kılmaktadır (Prior and Cao 1999). Antioksidanlar, prooksidanları etkin bir şekilde indirgeyerek düşük toksisiteli veya toksik olmayan ürünlere dönüştürürler. Antioksidanların kimyasal yapıları, çözünürlükleri, yapı/aktivite ilişkileri ve doğal kaynaklardan elde edilebilmeleri antioksidanların insan sağlığındaki yerini belirleyen en önemli faktörlerdir (Kaur and Kapoor 2001). Antioksidan aktivitesi olan doğal gıdaların tüketilmesi hastalıklarla mücadelede en etkili yol olarak kabul edilir. Hastalıkların teşhis ve tedavisi için antioksidanların etki gücünü ölçmek ve gıda kalitesini değerlendirmek önemlidir (Ozyurek vd 2011).

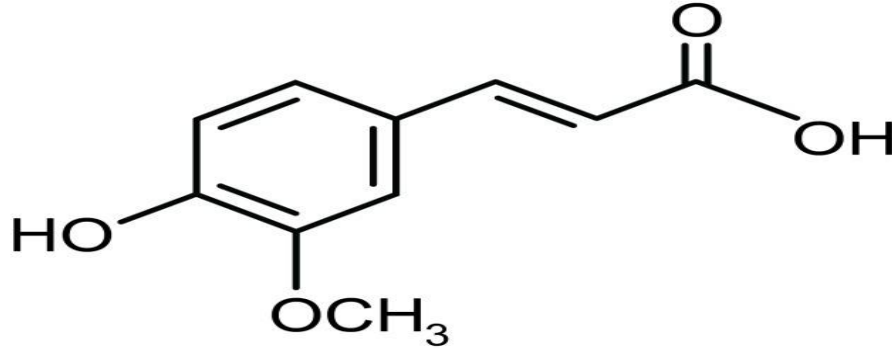
Antioksidanlar 4 farklı mekanizma ile oksidanların zararlarını önlerler:

- 1.Temizleme etkisi: Oksidan molekülleri enzimler tarafından zayıf hale getirilip oksijen ile reaksiyona girerek oksijen konsantrasyonunu azaltırlar.
- 2.Baskılama etkisi: Vitaminler ve flavonoidler tarafından oksidanlara bir hidrojen atomu verilerek hidroksil radikali yapısında yer alan hidrojen atomları ile bağ oluşturabilecek yapıdaki ürünleri temizleyip peroksidasyonun başlamasını önlerler.
- 3.Onarma etkisi: Serbest radikallerin oluşturduğu hasarları onarırlar.

4.Zincir koparma etkisi: Oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engelleyebilirler. Zincir kırıcı antioksidanlar arasında fenoller, aromatik aminler ve en yaygın olan a-tokoferoller yer almaktadır (Memişoğulları 2005).

Gıdalardaki antioksidanlar, serbest radikal oluşumunu engelleyici veya mevcut olan serbest radikalleri etkisiz hale getirici özelliğe sahiptir. Antioksidanlar yükseltgenebilen maddeler olduğundan zincir reaksiyonlarını (örneğin lipidlerin oksidatif parçalanmasına yol açan radikal zincir reaksiyonunu) kırmaları sırasında kendileri yükseltgenerek bozunurlar. Bu sebeple antioksidanlar yalnız sınırlı bir zaman için yükseltgenebilen maddeyi (örneğin biyolojik makromolekülleri) koruyabilir ve belli bir noktadan sonra madde ortamda hiç antioksidan yokmuş gibi yükseltgenmeye devam edebilirler (Shadidi 1996).

2.5. Ferulik Asit



Şekil 2.3. Ferulik asit'in kimyasal yapısı

Fenolikler antibakteriyel, anti-enflamatuar, anti-alerjik, karaciğer koruyucu, anti-trombotik, anti-viral, anti-kanserojen ve damar genişletici etkileri dahil olmak üzere geniş bir biyolojik etki yelpazesine sahiptir (Middleton et al., 2000). Diyetetik bitki fenolik bileşiklerinin serbest radikalleri yok etme, metal şelasyonu, transkripsiyon faktörleri ve gen ekspresyon aktivasyonu gibi çeşitli biyolojik eylemleri gerçekleştirdiği açıklanmıştır. Bu bileşikler, özellikle ateroskleroz ve kanser gibi çeşitli insan hastalıklarının önlenmesindeki varsayılan rolünden dolayı son 10 yıl içerisinde özel ilgi görmektedir (Nardini and Ghiselli 2004). Doğal antioksidanların

terapatik kullanımına olan ilgi artmaktadır. Özellikle, fenolikler nörodejeneratif hastalıklar, kanser, diabetler, kardiyovasküler fonksiyon bozuklukları, iltihaplı hastalıklar ve yaşlanmada potansiyel terapötik ajanlar olarak kabul edilmektedirler (Soobrattee et al., 2005). Fenolikler, bitkiler aleminde oldukça yaygındır ve bu nedenle sebze, meyve ve içeceklerde önemli miktarlarda rapor edilmiş olup; diyetlerin ayrılmaz bir parçasıdır (Luximon-Ramma et al., 2005). Fenoliklerin diyetlerle alımı coğrafi bölgeler arasında önemli farklılıklar gösterse de günlük alımının yaklaşık 1-20 mg olduğu tahmin edilmektedir. Bu değer E vitamini alım değerinden daha yüksektir (Hollman and Katan 1998).

Ferulik asit (4-hydroxy-3-methoxy cinnamic acid) fenolik bir bileşiktir ve bu bileşiklerin serbest radikalleri temizleme yeteneğine katkıda bulunan 3 farklı yapısal motife sahiptir. Ferulik asit' in benzen halkası (3-methoxy ve daha önemlisi 4-hydroxyl) üzerindeki elektron veren gruplarının varlığı, serbest radikal zincir sonlandırma reaksiyonları için ek bir özellik sağlamaktadır. Ferulik asit' in bir başka işlevi ise, komşu karbon atomları arasında doymamış çift bağlı karboksilik asit grubunun serbest radikaller için ek atak bölgeleri sağlaması ve böylelikle onları membran ataklarından korumasıdır. İlâveten, bu karboksilik asit grupları lipid peroksidasyonuna karşı bir miktar koruma sağlayan çift katlı lipid tabakasına bağlanarak Ferulik asit' in bir dayanağı olarak da görev yapar. Kısacası elektron veren yapıların varlığı Ferulik asit' in antioksidan özelliğini arttırmaktadır (Kanski et al., 2002). Ferulik asit, bitkilerin tohum ve yapraklarında bulunan fenolik bir asittir. Özellikle prinç, buğday, yulaf, portakal, ananas, enginar gibi bitkilerde oldukça fazla bulunur. Ayrıca kimyasal yapısı güçlü kurkumine benzer ve hidroksisinnamik asit ailesine mensuptur (Ojha et al., 2015). Önceki çalışmalarda, Ferulik asit' in DNA ya zarar veren süperoksit, nitrikoksit ve hidroksil radikalleri gibi serbest radikalleri etkisiz hale getiren bir antioksidan olduğu da gösterilmiştir (Sung et al., 2014; Koh 2013; Mancuso and Santangelo 2014). Daha önceki çalışmalarda Ferulik asit' in; domatesde (6mg/100gr), makarnada (12mg/100gr), beyaz buğday ekmeğinde (8.2mg/100gr), brokolide (4.1mg/100gr), greyfurt da (11mg/100gr), muzda ise (5.4mg/100gr) olduğu da gösterilmiştir (Mancuso & Santangelo, 2014).

Ferulik asit geniş oranda terapötik etkilerinden dolayı araştırma dünyasında şu günlerde büyük ilgi görmektedir. Örneğin alkil ferulat bir anti karsinojenik

potansiyeye sahiptir ve çok etkili bir kanser önleyici ajandır. Başka bir Ferulik asit türevi olan ve etil ferulatın fenolik hidroksil grubuna bağlı olduğu geranil grubu anti-kolon karsinogenez özelliği sergilemektedir (Imaida et al., 1990). Ferulik asit ve gallik asit içeren yeni bir polifenolun orijinal fitokimyasallardan daha yüksek bir anti-karsinojen etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Ferulik asit ve miyo-inositolden oluşan bileşikler de bir antikanser ajan olma potansiyeye sahiptir. Ferulik asit antioksidan ve anti-enflamatuar aktivite göstermektedir (Huang et al., 1988).

Ferulik asit, C vitamini gibi diğer antioksidanlardan daha fazla süre kanda kalır. Bu nedenle Ferulik asit' in, serbest radikalleri tutmaya yardım etmeye yetecek kadar uzun süre vücutta kalması beklenir. Normal şartlar altında, perfüze Ferulik asit' in % 56,1' i henüz tanımlamayan bir mekanizmayla enterositlere girer. Bu hücrelerde, Ferulik asit kolaylıkla konjuge olur ve elde edilen metabolitler, Ferulik asit' in konjuge olmayan formları bağırsak lümeninde tespit edildiğinden dolayı sadece serozal bölgedeki bağırsak hücrelerine doğru gider. Normal şartlar altında absorpsiyon için uygun olan perfüze Ferulik asit' in %56,1'i plazma mezenterik veninde konjuge türev olarak geri kazanılır. Bu konjugatların bir kısmı hepatositlere girer ve safrada salgılanır (% 6). Perfüze dozların %49,9'u periferal dokulara yayılarak biyolojik etkiler yapabilir (Adam et al., 2002). Ferulik asitin emilimi bütün mide ve barsak boyunca gerçekleşir (Zhao and Moghadasian 2008). Metabolizması karaciğerde gerçekleşirken atılımı ise böbreklerde gerçekleştirilir (Zhao et al., 2004; Barone et al., 2009).

2.5.1. Ferulik asit' in antikanser etkileri

Serbest radikaller kanser etiolojisinde önemli faktörler olarak kabul edilirler. Antioksidan aktivitesine sahip diyet bileşenleri farklı kanserlerin potansiyel inhibitörleri olarak kabul edilirler (Dedoussis et al., 2005). Fitokimyasallar özellikle onların ROS giderme ve oksidasyon bakımından riskli hücresel molekülleri (DNA, proteinler ve lipitler) koruma yeteneklerinden dolayı anti-kanser aktiviteleri gösterebilirler (Roy et al., 2003).

Fitokimyasallar apoptozun indüksiyonu ve oksidatif strese yanıtı, çoğalmayı düzenleme gibi hücre içi sinyal yollarıyla da müdahale edebilirler (Loo 2003).

Çalışmalar Ferulik asit' in F344 farelerde azoksimetanla indüklenen kolon karsinogenezine karşı antikarsinojenik etkiler sergilediğini göstermiştir (Kawabata et al., 2000). Aynı zamanda farelerde akciğer kanseri oluşumunu (Lesca 1983) önlediği gibi 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA)-cilt tümör (Asanoma et al., 1994) oluşumunu da durdurduğu bildirilmiştir. Stich ve ark. Ferulik asit uygulamış insanlarda üriner N-nitrosoprolin seviyelerinin önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir (Stich et al., 1983). Bazı bitki fenollerini polisiklik aromatik hidrokarbon tarafından oluşturulan mutajenezis ve karsinogenezis için güçlü inhibitörler olarak bilinmektedirler (Newmark 1987). Onlar etkili elektrofilik tutucu etkenler olarak hareket ederler ve aynı zamanda nitrozamin oluşumunun blokerleri olarak da bilinirler (Newmark 1984).

2.5.2. Ferulik asit' in nöroprotektif etkileri

Artan deneysel kanıtlar, Alzheimer hastalığı gibi yaşlanmaya bağlı patoloji ve nörotoksisite hastalıkları ve birçok nörodejeneratif hastalıklarda oksidatif stresin önemini belirtmektedir. Alzheimer hastalığı yaş ile ilgili bir demans bozukluğudur ve diğer birçok nörojeneratif bozukluklar beyinde serbest radikallerin sebep olduğu oksidatif stres sonucu meydana geldiği bildirilir. Serbest radikaller ROS ve beyinde üretilen reaktif nitrojen türleri (RNS) protein, DNA ve RNA oksidasyonu, lipid peroksidasyonu ve nöranal disfonksiyon veya ölüme yol açabilir. Ferulik asit' in, ROS ve RNS' nin güçlü bir temizleyicisi olduğu bildirilmektedir (Joshi et al., 2006).

Kanaski ve arkadaşları (2002) sinaptosomal membran proteinlerinin konformasyonunda serbest radikallerin oluşturduğu değişikliklere karşı Ferulik asit' in koruyucu olduğunu bildirmişlerdir. Ferulik asit' in oksidatif stresi azaltma ve lökotrin üretimini inhibe etme kabiliyeti onun antioksidan ve anti-enflamatuar özelliği sergilemesini sağlamaktadır (Imaida et al., 1990). Sultana ve arkadaşları (2005), 10-50 pM dozdaki Ferulik asit' in, hipokampal kültürlerdeki koruyucu genleri indükleyerek ve oksidatif stresi doğrudan modüle ederek amyloid beta-peptit (1-42) toksisitesine karşı koruma sağladığını bildirmişlerdir. Ferulik asit etil-esterleri, hemeoksigenaz-1 ve ısı şok proteini gibi koruyucu enzimlerin regülasyonu ile nöroprotektif etkiler de göstermektedir (Scapagnini et al., 2004).

Sonuç olarak, Ferulik asit anti-enflamatuar, antiaterojenik, antidiabetik, antiaging, nöroprotektif, radyoprotektif ve hepatoprotektif etkiler göstermektedir. Bu aktivitelerin çoğu onun fenolik yapısından kaynaklanan güçlü antioksidan yeteneğindedir. Ferulik asit, güçlü antioksidan yeteneği olan rezonans yoluyla stabilize olmuş bir fenoksi radikali kolaylıkla oluşturabilir. Bitkisel antioksidan formül, vitamin ve bitkisel sağlık takviyelerinin tamamında Ferulik asit oldukça iyi çalışmaktadır. Böylece vücudumuzun immün sistemi Ferulik asitten faydalanabilmektedir.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı ve Kullanılan İlaçlar

Bu Çalışma Atatürk Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezinde (ATADEM) etik kurulu 30.03.2017 tarih ve 44 sayılı kararı ve Atatürk Üniversitesi Atatürk Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı. Cisplatin (CISPLATIN-KOCAK 50 mg/100 ml IV infüzyon- Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş. Türkiye), Ketamin (KETALAR 500 MG- Pfizer, İstanbul, Türkiye), Ksilazin (Rompun % 2, Bayer, İstanbul, Türkiye) Ferulik asit (% 98) ise Sigma-Aldrich, USA temin edildi.

3.2. Deneysel prosedür

Çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezinde (ATADEM)'de üretilen, 3 aylık, ağırlıkları 180 ± 10 gr arasında değişen 30 adet Wistar cinsi erkek sıçan kullanıldı. Benzer biyolojik ve fizyolojik özelliklere sahip deneklerimizden, vücut ağırlıkları birbirine yakın olanlar, aynı grupta olacak şekilde; her bir grup 6 sıçan içeren, Kontrol, Etanol, Ferulik asit, Cisplatin ve Ferulik asit+Cisplatin grubu olmak üzere toplam beş grup oluşturuldu. Deney süresi boyunca, tüm deneklerimiz optimum laboratuvar koşulları altında, (22 ± 1 °C sıcaklıkta, standart 12 saat aydınlık/karanlık döngüsünde) günlük su ile beraber % 21 oranında protein içeren standart pelet yemlerle beslendi.

Tüm deney grupları;

1.Kontrol grubu

2.Etanol grubu

3.Ferulik asit grubu

4.Cisplatin grubu

5.Ferulik asit+Cisplatin grubu olacak şekilde planlandı.

Tüm deney süreçleri Atatürk Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Biriminde gerçekleştirildi. Kontrol grubu ratlara herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı. Etanol grubuna ise tam standardizasyonu sağlamak amacıyla sadece % 10 luk etanol solüsyonu verildi. Cisplatin grubuna tek doz intraperitoneal (i.p.) olarak 10 mg/kg Cisplatin verilerek 24 saatlik akut Cisplatin toksisite modeli oluşturuldu. Ferulik asit grubunda 5 gün boyunca 100 mg/kg dozda intraperitoneal olarak %10 luk etanol solüsyonunda çözdürülmüş Ferulik asit uygulandı Ferulik asit+Cisplatin grubuna cisplatin enjeksiyonundan önce 5 gün boyunca i.p. olarak 100 mg/kg/gün ferulik asit uygulandı ve Ferulik asit uygulamasının 4. gününde tek doz Cisplatin i.p. yolla uygulandı ve daha sonra Cisplatin uygulamasından 24 saat sonra ketamin (Ketalar-Eczacıbaşı/Türkiye), rompun (Bayer/Türkiye) karışımı verilerek ratlar sakrifiye edildi.

3.2.2. Doku örneklerinin alınması ve hazırlanması

Sıçanlar sakrifiye edildikten sonra doku biyokimyası için beyin dokusu örnekleri alındı. Alınan bu doku örnekleri MDA, SOD ve GSH tayini için çalışılacakları güne kadar -80 °C de derin dondurucuda muhafaza edildi. MDA ve antioksidan enzim ölçümlerinin yapılacağı gün dokular sıvı azotta muamele edilerek öğütülüp vidalı ependorf tüplere 100 mg tartılarak konuldu. Daha sonra PBS tampon eklenerek 5000 devirde 15 dk santrifüj edilerek homojenize edildi. Bu dokulardan homojenatlar hazırlanıp, bu homojenatlardan elde edilen süpernatantlar doku biyokimyasal analizlerin yapılması için ayrıldı.

3.3. Yöntem

3.3.1. Dokularının biyokimyasal analizi

Ayrılan süpernatantlar SOD enzim aktivitesi, GSH ve MDA miktarları ölçümü için kullanıldı. Her bir parametre için homojenize edilmiş dokuların süpernatantların da protein seviyesi ölçüldü. SOD enzim aktivitesi Sun ve arkadaşları tarafından tanımlanan yöntemin Elisa' ya modifiye edilerek 96' lık well plate' te her bir sıçan dokusu için, lipid peroksidasyon ürünü MDA seviyeleri Ohkawa ve arkadaşlarının geliştirdiği yöntemin yine Elisa' ya modifiye edilerek 96' lık well plate' te her bir sıçan dokusu için ve GSH seviyesi ise Sedlak ve arkadaşlarının geliştirmiş olduğu

yöntemin Elisa' ya modifiye edilerek 96' lık well plate' te her bir sıçan dokusu için ikişer tekrarlamalı olarak ölçüldü.

3.3.2. Doku numunelerinin hazırlanması

Her bir sıçandan alınan doku teker teker sıvı azot ile bilyeli öğütücüye konularak (Qiagen Tissuelyser II) toz haline getirildi. Dokular toz haline geldikten sonra her biri yaklaşık 100 mg tartılarak vidalı ependorf tüplere aktarıldı ve içerisine 1 ml fosfat tamponu (PBS) eklendi ve iyice karıştırıldı. Elde edilen karışım yine Qiagen Tissue Lyser II homojenizatörünün 48' li adaptörü ile homojenize edildi (30 hz 3 dk). Daha sonra literatürlere uygun olarak her ölçüm için soğutmalı santrifüjde belirtilen hızlarda +4 °C' de santrifüj edildi. Ölçümler de süpernatant kısmı kullanıldı.

3.3.3. Protein tayini

Deney Prensi: Lowry metoduna göre ticari protein standartları kullanılarak protein konsantrasyonları tespit edildi. (Sigma Aldrich, Total protein kit-TP0300-1KT-USA).

3.3.4. Süperoksit Dismutaz (SOD) Enzim Aktivite Tayini

Deney Prensi:Yöntem olarakSun ve arkadaşlarının geliştirmiş olduğu metot esas alınarak gerçekleştirilmiştir (Sun et al., 1988).Bu metodun prensibi süperoksit üreticisi olan ksantin-ksantin oksidaz sistemi nitroblue tetrazolium' u (NBT) indirgenmesi esasına dayanmaktadır. Yöntemin esası, ksantin oksidasyonu ile ksantin oksidaz sırasında açığa çıkan $O_2^{\cdot-}$ ' nin NBT' yi redükleyerek, farmazon meydana getirme esasına dayanmaktadır.

3.3.5. Total Glutasyon (GSH) Seviyesi Ölçümü

Deney Prensi:Yöntem olarakSedlak ve arkadaşlarının geliştirdiği metot esas alınarak gerçekleştirildi (Sedlak and Lindsay 1968). Ölçüm ortamında bulunan DTNB 5,5'-Ditiyobis (2-nitrobenzoik asit) disülfid bir kromojendir ve sülfhidril gruplu bileşikler tarafından kolayca indirgenir. Oluşan sarı renk 412 nm spektrofotometrik olarak ölçülebilir.

3.3.6. Lipit peroksidasyon Seviyesi Ölçümü

Deney Prensipleri:Yöntem olarak Ohkawa ve arkadaşlarının geliştirdiği metot esas alınarak ölçüm gerçekleştirildi (Ohkawa 1979).Lipit peroksidasyonun göstergesini MDA' nın miktarı belli etmektedir.Tiyobarbitürik asit reaktif türlerinin konsantrasyonuna göre, lipit peroksidasyon miktarı ölçülür. MDA, tiyobarbitürik asit ile 90-95 °C' de tepkime vererek pembe renkli kromojen oluşturur.

3.4. İstatistiksel Analiz

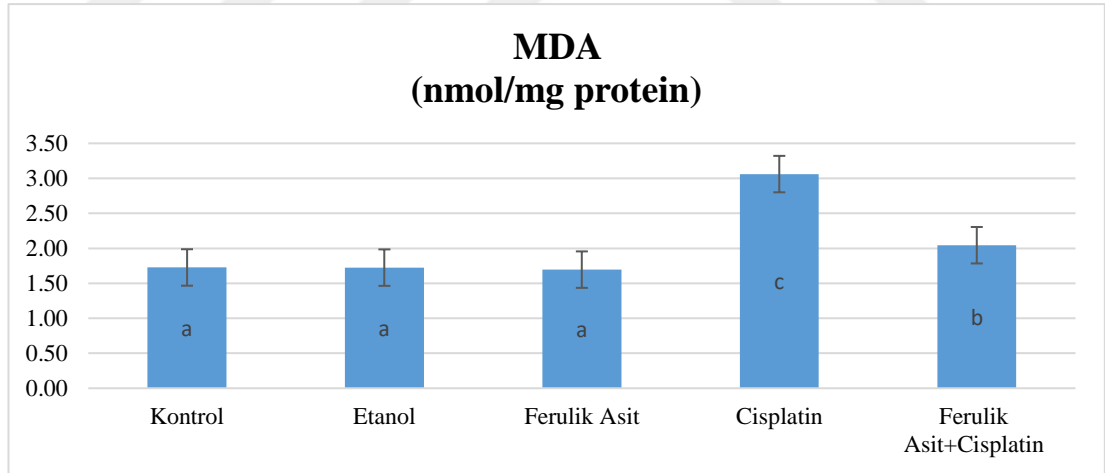
Yapılan bu çalışma sonucunda istatistiksel analizler ve karşılaştırmalar SPSS istatistik programı kullanılarak hazırlandı. Deneylerden elde edilen sonuçlar ortalama±standart sapma (SS) olarak verildi ve 0.05' in altındaki P değerleri, istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi. One-Way ANOVA testinde Post Hoc Çoklu karşılaştırmalı testlerden Duncan ile gruplar arası farkın anlamlılık düzeyi ortaya konuldu.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Tez çalışmamızda elde edilmiş kontrol, etanol, Cisplatin, Ferulik asit ve Ferulik asit+Cisplatin gruplarına ait MDA, GSH düzeyi ve SOD aktivite sonuçları tablo ve grafikler halinde sunulmuştur. Bulgularımız Ort±SS olarak sunulup tüm istatistiksel ilişkileri $p<0.05$ düzeyinde anlamlı kabul edilmiştir.

Çizelge 3.1. Tüm gruplara ait Glutasyon nmol/mg protein (GSH), Süperoksit dismutaz U/mg protein (SOD) ve Malondialdehit nmol/mg protein (MDA) sonuçları ortalama± standart sapma olarak tabloda sunulmuştur.

GRUPLAR	GSH			SOD			MDA					
Kontrol	0,97	±	0,08	c	3,54	±	0,34	c	1,73	±	0,21	a
Etanol	0,95	±	0,09	c	3,40	±	0,45	b,c	1,72	±	0,24	a
Ferulik Asit	0,91	±	0,12	c	3,42	±	0,58	b,c	1,70	±	0,22	a
Cisplatin	0,33	±	0,05	a	2,12	±	0,71	a	3,06	±	0,56	c
Ferulik Asit+Cisplatin	0,72	±	0,08	b	3,06	±	0,47	b	2,04	±	0,20	b

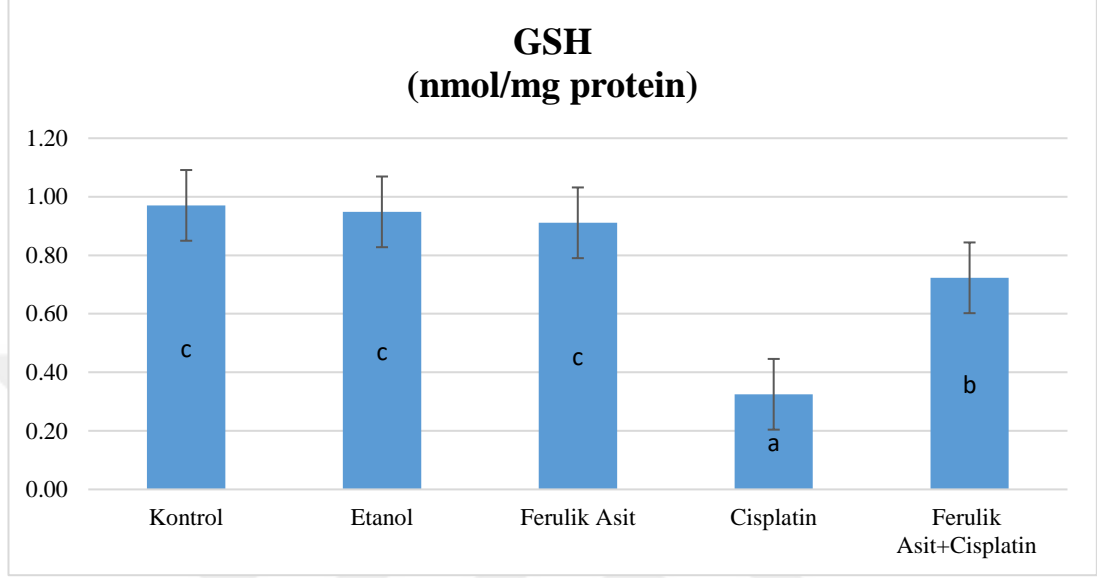


Şekil 3.1. Tüm Gruplara ait MDA (nmol/mg protein) değerleri sunulmuştur.

Aynı sütunda aynı harf veya harflerle gösterilendeğerler arasında Duncan çoklu karşılaştırma testine göre istatistiksel olarak önemli bir fark olmayıp farklı harf veya harfler ile gösterilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farkı temsil etmektedir ($p<0,05$).

MDA sonuçlarımızı değerlendirdiğimizde Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yalnızca Cisplatin uygulanan grupta lipid peroksidasyon belirteci MDA düzeyinin

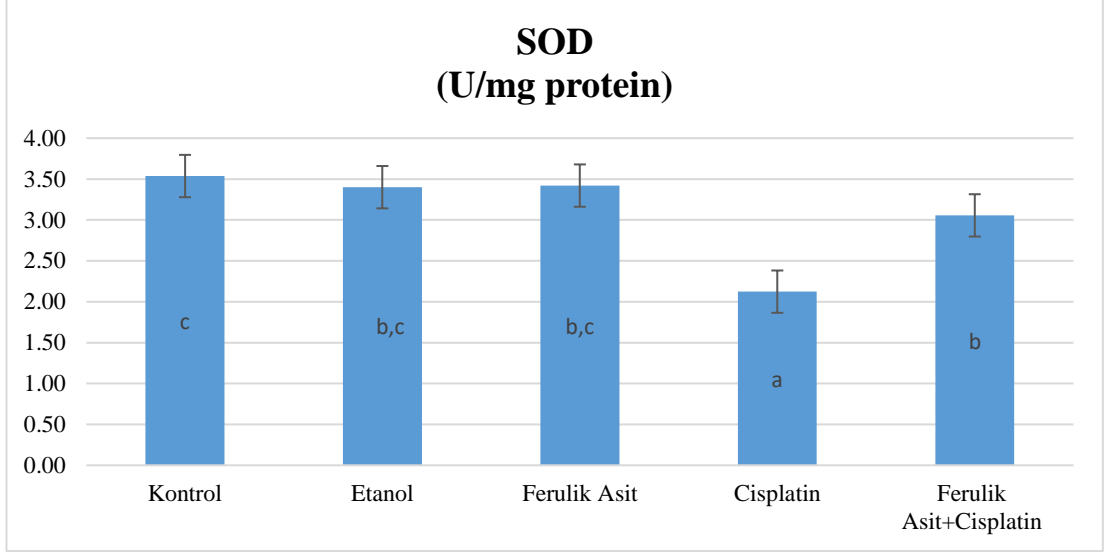
yükseldiği ancak Ferulik Asit+Cisplatin grubunda MDA düzeyinin azaltılarak kontrole yaklaştığı görülmüştür.



Şekil 3.2. Tüm Gruplara ait GSH (nmol/mg protein) değerleri sunulmuştur.

Aynı sütunda aynı harf veya harflerle gösterilendeğerler arasında Duncan çoklu karşılaştırma testine göre istatistiksel olarak önemli bir fark olmayıp farklı harf veya harfler ile gösterilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farkı temsil etmektedir ($p<0,05$).

Tüm gruplara ilişkin GSH düzeyi bulgularımız ile ortaya konulmuştur. Cisplatin grubu ratların nonenzimatik antioksidan olan GSH düzeyinin Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşürdüğü ancak Ferulik asit tedavisine bağlı olarak Ferulik asit+Cisplatin grubunda GSH düzeyinin yükseldiği gözlenmiştir. Kontrol grubu ile Cisplatin grubu arasında ve Cisplatin grubu ile Ferulik asit+Cisplatin grupları arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi.



Şekil 3.3. Tüm gruplara ait SOD (U/mg protein) sonuçları grafik halinde sunulmuştur.

Aynı sütunda aynı harf veya harflerle gösterilendeğerler arasında Duncan çoklu karşılaştırma testine göre istatistiksel olarak önemli bir fark olmayıp farklı harf veya harfler ile gösterilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farkı temsil etmektedir ($p < 0,05$).

Cisplatin grubunda antioksidan ve oksidan dengenin bozulması nedeniyle oluşan oksidatif stres nedeniyle aşırı miktarlarda oluşan serbest radikal süpürülmesinde önemli fonksiyon gören SOD enzim aktivitesinin, Cisplatin hasar grubunda Kontrol, Etanol ve Ferulik Asit uygulanan gruplar ile karşılaştırıldığında azaldığı gözlemlenmiştir. Bunun yanında Ferulik Asit tedavisinin Ferulik Asit+Cisplatin grubunda SOD enzim aktivitesinde artışaneden olduğu görülmüştür.

5. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1. Tartışma

Çalışmamızda amacımız, yaygın olarak kullanılan bir ilaç olan ve platin kombinasyon kompleksi grubu antikanser ilaçların ilk üyesi olan ve etki mekanizmaları alkilleyici ajanlara benzeyen cisplatin tarafından oluşturulan oksidatif strese bağlı gelişen beyin dokusu hasarını önlemede, güçlü bir antioksidan özelliğe sahip Ferulik asit' in; ratlarda cisplatin' in yol açtığı toksisite üzerinde koruyucu etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Cisplatin baş ve boyun skuamoz hücreli karsinomu, solid testis, over, mesane, prostat, serviks tümörleri ve küçük hücreli olmayan akciğer karsinomları gibi pek çok malign hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılan etkili bir antineoplastik ajandır. Bunun yanı sıra nefrotoksisite, myelotoksisite, gastrointestinal toksisite, ototoksisite ve periferik nöropati gibi ciddi yan etkileri cisplatinin klinik kullanımını kısıtlamaktadır. Özellikle nefrotoksisite ve nörotoksisite doz sınırlayıcı en önemli yan etkilerdir. Kemoterapide tek başına veya diğer ilaçlarla kombine olarak güvenle kullanımı sağlamak amacıyla çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Nefrotoksik etkilerinden hidrasyon ile başa çıkılırken, ototoksik etkilerinden korunmak amacıyla yapılan bir tedavi henüz bulunmamaktadır (Fetoni et al., 2004; van den Berg et al., 2006; Daldal et al., 2007; Rahman et al., 2008). Periferik nörotoksisite cisplatin' in oluşturduğu, doza bağlı en önemli yan etkileri arasındadır. Önerilen patofizyolojik mekanizmalardan bazıları cisplatin' in apoptoz mekanizmasıyla benzeşen bir yolla periferik sinirleri ve zararlı hücreleri öldürdüğüdür. Periferik nörotoksisite, cisplatin kullanan hastaların yaklaşık %50'sinde ortaya çıkmaktadır (Amptoulach and Tsavaris 2011).

Cisplatin' in nörotoksisitesinin hücrel mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber özellikle oksidatif stresin önemli rolü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır(Kanter et al., 2007). Cisplatin kullanımı ile ROS' un arttığı ve bu durumun DNA hasarı ve membranlarda lipid peroksidasyonuna yol açtığı bildirilmiştir. Membran bütünlüğünün bozulması, artan osmotik basınç nedeniyle hücrenin patlaması ve hücre içeriğinin, hücreler arası boşluğa salınması ile enflamasyonla karakterize nekrotik hücre ölümünün meydana geldiği bildirilmiştir

(Leibbrandt et al., 1995; Mishima et al., 2006). Cisplatin' e bağlı meydana gelen bu hücrel hasarı azaltma veya önlemek amacıyla antioksidan özellikte olan birçok madde ile çalışmalar yapılmıştır (Fujieda et al., 2006; Mishima et al., 2006). Birçok çalışmada, cisplatin toksisitesinin patofizyolojisinde oksidatif stresin önemli bir yeri olduğu gösterilmiştir (Kanter et al., 2007). Hayvanlarda cisplatin ototoksik dozda verildiğinde, antioksidan enzimlerde (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz) ve glutatyonda azalma, lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA düzeylerinde artış izlenmiştir (Rybak et al., 2000).

1979' larda onaylanmasından bu yana cisplatin klinikte en yaygın kullanılan kemoterapötiklerden biri haline gelmiş olup ve hücre direnci ve toksisiteye neden olsada en gözde kemoterapötikler arasında yer almaya devam etmektedir. Cisplatin' in yan etkileri arasında öncelikle nefrotoksisite, gastrointestinal toksisite, nörotoksisite ve ototoksisite bulunur. Kardiyotoksisite genellikle cisplatin' in bir yan etkisi olarak tanımlanmamaktadır. Bununla birlikte, son on yılda, cisplatin infüzyonu sırasında veya kısa bir süre sonra; angina, kardiyak iskemi ve kronik kalp yetmezliği gibi geniş bir kardiyotoksik olay serisini bildiren klinik olguların miktarında bir artış meydana gelmiştir (Oun and Rowan 2017). Cisplatin' in antineoplastik bir ilaç olarak kullanım yaygınlaşması ile bu ilacın kullanım ile ortaya çıkan ototoksisitenin engellenmesi için birçok antioksidan ilaç ile deneysel çalışmalar yapılmıştır. Huang ve arkadaşlarının (2007) deneysel çalışmasında bir antosiyanin olan ginko biloba ekstresi maddesinin cisplatin ototoksisitesi üzerine olan etkilerini işitme ve histopatolojik inceleme yoluyla değerlendirmişlerdir. Yapılan çalışmada gingö biloba + cisplatin kullanılan grupta sadece cisplatin kullanılan gruba kıyasla hem işitme eşiklerinde daha az düşüş, hem de daha düşük oranda dış tüylü hücre harabiyeti saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Huang et al., 2007). Ayrıca, Wang ve arkadaşları (2003) ratlarda cisplatin uygulamasını esnasında otoprotektif etkisi uzun zamandır bilinmekte olan sodyum thiosülfatı klinik olarak yüksek terapötik dozda intrakoklear perfüzyon şeklinde uygulamışlar. Bu strateji oldukça başarılı olmuş ve işitme kaybına dair herhangi bir belirti izlenmemiştir. Histolojik analizlerde Corti organındaki dış tüylü hücrelerde neredeyse tam bir korunma izlenirken yalnız cisplatin ile tedavi edilen grupta işitmede ve dış tüylü hücrelerde belirgin kayıp izlenmiştir (Wang et al., 2003).

Erken ve arkadaşları selenyumun cisplatin kaynaklı nörotoksisiteyi önleyip önlemediğini araştırdıkları çalışmalarında; cisplatin, sıçanlarda periferik nörotoksik bir etkiye sahip olsa da, bu etki kısmen selenyum tedavisi ile önlenmiştir. Bu nedenle selenyum ve cisplatin' in birlikte uygulanmasının periferik nörotoksitenin şiddetini azaltmak için yararlı bir yaklaşım olabileceği bildirilmektedir (Erken et al., 2014).Shabani ve arkadaşları (2012)çalışmasında, cevizin sıçanlarda nöronları cisplatin kaynaklı nörotoksisiteye karşı koruyucu etkisini araştırmışlardır. Diyetli ceviz (%6), erkek sıçanlarda kronik cisplatin tedavisi sonrası (5 ardışık hafta boyunca 5 mg / kg / hafta) hipokampus ve serebellum ile ilgili davranışların değişimi yoluyla nöroprotektif etkileri açısından değerlendirilmiştir. Ceviz tüketimi cisplatin ile tedavi edilen sıçanlarda hafıza ve motor becerileri geliştirirken ceviz yalnız salin ile karşılaştırıldığında bu yeteneklerde önemli bir değişiklik göstermemiştir. Cisplatin, nosisepsiyon yanıtının gecikmesini arttırdı ve ceviz, cisplatin' in bu etkisini tersine çevirdi. Cisplatin gibi antikanser ilaçları takiben diyetdeki cevizlerin, motor ve bilişsel işlevdeki cisplatin kaynaklı bozulmalara karşı koruyucu bir etkisi olabileceği sonucuna ulaşmışlardır(Shabani et al., 2012).

Cisplatin, etkili bir kemoterapötik olup çeşitli katı tümörlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Sadece kanser hücrelerine yönelik kötü hedeflemeye bağlı olarak cisplatin' in diğer organlara biyolojik olarak dağılımı, cisplatin kaynaklı toksisitenin belkemiğini oluşturur. Hayvanların her iki dozda cisplatin' e maruz bırakılması oksidatif strese yol açan ROS ve NO üretimiyle sonuçlandığını ifade edilmiştir. MAP Kinaz yolu, özellikle JNK aktivasyonu, cisplatin tarafından tetiklenmiştir. Sonunda, inflamatuvar yanıtın ve oksidatif stresin sürekliliği ekstrinsik yol ile apoptosise yol açtığını açıklamışlardır (Banerjee et al., 2018).

Ayrıca cisplatin, kan hücrelerini birkaç farklı yoldan etkileyebilir. Kan hücrelerinin kemik iliği üretimini baskılayabilir. Kırmızı veya beyaz hücrelerin kan sayımı tedaviden yaklaşık 10 gün sonra azalmaya başlayabilir. Ayrıca kırmızı hücrelerin hasar görmesi nedeniyle hemolitik anemi oluşturabilir. Bir diğer ciddi yan etki, hastaların% 30'dan azında görülen periferik nöropatidir. Eller, ayaklar, kollar ve bacaklarda azalmış sansasyon, uyuşma ve karıncalanma ile ortaya çıkar. Nörotoksisite (sinir hasarı) de görülebilir. Bu gibi durumlarda hastalar nöbetler veya refleks kaybı, bulanık görme veya renk görme kaybı, ajitasyon veya karışıklık

yaşayabilir. İştah kaybı ve yiyeceklerin tadına bakma yeteneğinde değişiklikler, herhangi bir sebep olmaksızın ağızda metalik bir tat ile karakterize edilebilir. Karaciğer fonksiyonları etkilenebilir ve kandaki karaciğer enzimlerinde artış olabilir. Tedavi kesildikten sonra bu değişiklikler normale döner. Doğurganlık da cisplatin nedeniyle olumsuz etkilenebilir. Çoğu hastada tüm yan etkiler görülmez. Bazı yan etkiler sadece belirli bir zamanda ortaya çıkar ve sınırlı sürelerde olabilir (Sun et al., 2005; Roila et al., 2010; Chang et al., 2015).

Cisplatin tahriş edici bir maddedir, bu nedenle vücuda giren damarın iltihabına neden olabilir. Bu sebeple nefrotoksisite (böbrek hasarı) büyük bir endişe kaynağıdır. Böbrek fonksiyonundaki değişiklikler doz sınırlayıcı yan etkilerdir. Böbrek hasarını önlemeye yardımcı olmak için yeterli hidrasyon ve diürez kullanılır. Ayrıca cisplatin vücuttaki ürik asit düzeylerini artırabilir. Ayrıca sık görülen bir yan etkisi de mide bulantısı ve kusmadır. Kusma belirtileri steroidler ile birlikte antiemetik ilaçlar vasıtasıyla kontrol edilebilir. Ayrıca magnezyum, potasyum ve kalsiyum düzeylerindeki değişiklikler de dahil olmak üzere elektrolit bozuklukları meydana gelebilir (Roila et al., 2010). Cisplatin, özellikle lipid peroksidasyonu ve serbest radikal üretimi tetikleyerek ve renal tübüler yapıyı değiştirerek uzun vadeli tedavilerde oksidatif stres ile böbrek fonksiyonuna ve böbrek fonksiyonlarına zarar vermeye başlar (Hassan et al., 2010; An et al., 2011). Bir hayvan modeli çalışmada nefrotoksisite oluşumunun cisplatin tedavisi sırasında ilk yan etki olduğu ve bu nedenle cisplatin ile kemoterapi sırasında özellikle böbreklere dikkat edilmesi gerektiği tespit edilmiştir (Nematbakhsh et al., 2012). Cisplatin kaynaklı nefrotoksisite sonucunda glomerüller ve tübüler değişiklikler birçok çalışmada kaydedilmiştir (McDuffie et al., 2013; Bulacio and Torres 2013; Sahu et al., 2013). Cisplatin nefrotoksisitesinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamasına rağmen, cisplatin' in neden olduğu O_2^{\bullet} ve $\bullet OH$ radikali gibi serbest oksijen radikalleri oluşumu, nefrotoksisitesini açıklayan mekanizmalardan biri olarak ileri sürülmüştür. Bu görüşten hareketle, antioksidanların cisplatin nefrotoksisitesine karşı koruyuculuğu araştırılmış ve gerçekten bazı antioksidanların, böbrek dokusunu cisplatine bağlı nefrotoksisiteden koruduğu gösterilmiştir (Mansour et al., 2002; Kadikoylu et al., 2004; Sheikh-Hamad et al., 2004; Atessahin et al., 2006). Pek çok

Cisplatin kaynaklı nefrotoksisite araştırmasında gösterildiği gibi, cisplatin sıçanlarda ağırlık kaybına da neden olabilmektedir (Ademiluyi et al., 2013).

Oksidatif stres, birçok organ ve birçok biyolojik hedef üzerinde toksisitenin belirgin bir işaretidir, lipidlerin biyomoleküllerin en ilgili sınıfı olduğu söylenmektedir. Lipid peroksidasyonu oksidatif stresin önemli bir sonucudur (Manda and Bhatia 2003). Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin çoklu doymamış yağ asitleriyle etkileşmesi sonucu başlar. MDA lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve lipid peroksidasyonunun en sık kullanılan belirleyicilerinden biri kabul edilir. Oksidatif strese maruz kalan dokularda MDA seviyesinde artış gözlemlenir (Kovacic and Jacintho 2001). Dolayısıyla, lipid oksidasyonunun en çok çalışılan ürünü olan MDA, sadece lipid peroksidasyonu için bir belirteç olmasının yanında, aynı zamanda organizmada oksidatif stres seviyesini ölçmek için biyo-belirteç olarak tanımlanmıştır (Del Rio et al., 2005). Daha önceki çalışmalarda cisplatin uygulamasından sonra MDA seviyelerinde artış olduğu tespit edilmiştir (An et al., 2011; Al-Kahtani et al., 2014; Motamedi et al., 2014; Amirshahrokhi and Khalili 2015). Bizim çalışmamızda ise cisplatin ile bir antioksidan olan Ferulik asit çalışmamızda birlikte kullanıldı. Ratlara 5 gün boyunca Ferulik asit 100 mg/kg dozda i.p yoluyla verilerek daha sonra i.p. 10 mg/kg tek doz Cisplatin uygulandı ve beyin dokusunda lipid peroksidasyon göstergesi MDA değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde arttığı dahası antioksidan etkili Ferulik asit' in Ferulik Asit +Cisplatin grubunda MDA düzeyini düşürdüğü görülmüştür. Buna ek olarak Ferulik Asit +Cisplatingrubunda SOD aktivitesi antioksidan enzim düzeylerinin ve GSH seviyesinin arttığı gözlemlendi.

İlerleyen bilim ve teknoloji ile birlikte kansere karşı savaşta bilim insanları klasik tedavi yöntemlerinin yanı sıra tamamlayıcı tedavi yöntemleride geliştirmektedirler. Sentetik antioksidanların da toksik ve kanserojen olabileceğini ortaya koyan çalışmalarla birlikte doğal antioksidan kaynağı olan meyve, sebze, baharat ve bitkisel çaylara ilgi artmıştır. Fenolik bileşiklerin antioksidatif ve antimikrobiyal etkileri olduğu bilinmekle birlikte bu bileşiklerin antialerjik, antienflamatuar, antidiyabetik, antipatojenik ve antiviral etkiye sahip olduğunu kanıtlayan birçok çalışma vardır (MacDougall 2002). Fenolik bileşikler aynı zamanda zararlı oksidatif süreçlerin inhibitörleri ve potansiyel antioksidanları olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızda

kullanılan fenolik bir bileşik olan Ferulik asit pirinç, yulaf, kahve, turunçgiller, elma ve yabamersini başta olmak üzere sebze ve meyvelerde bol miktarda bulunmaktadır (D'Archivio et al., 2007). Hem in vivo hem de in vitro çalışmalarla Ferulik asit' in serbest radikalleri uzaklaştırması, sitoprotektif enzimleri uyarması ve sitotoksik sistemleri inhibe etmesi nedeniyle kanser terapisinde rol oynadığı gösterilmiştir (Hemaiswarya and Doble 2013). Çalışmamızda kullandığımız Ferulik asit' in DNA' ya zarar veren süperoksit, nitrikoksit ve hidroksil radikalleri gibi serbest radikalleri etkisiz hale getiren bir antioksidan olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Seven and Candan 1995; Teng et al., 2016). Fenolik bileşik olarak Ferulik asit birçok çalışmada antioksidan etkinliği ortaya konulduğu gibi çeşitli hastalık türlerinde rol oynayan oksidatif strese karşı olumlu etkileri bulunduğu bildirilmiştir (Kanski et al., 2002; Barone et al., 2009). Ferulik asit, inflamasyon yolları ile etkileşerek ve serbest radikalleri atarak lipid peroksidasyonunu inhibe etme ve azaltma özelliklerini göstermiştir (Trombino et al., 2013; Alam et al., 2013). Ueki ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Ferulik asit' in sıçanlarda yaralanma gelişimini inhibe ederek ve böbrek fonksiyonlarını iyileştirerek yaralı böbreklerde renoprotektif etkileri sergilediğini göstermişlerdir (Ueki et al., 2013). Ferulik asit' in kanser üzerine etkisinin araştırılması ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışmalar olmakla birlikte bu alanda bazı çalışmalar yapılmıştır. Kanski ve arkadaşları Ferulik asit' in antioksidan potansiyeli sayesinde ROS aracılığı ile oluşan nöronal hasarı azalttığını göstermişlerdir (Kanski et al., 2002). Peng ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada, T24 mesane kanseri hücrelerinde 2 mM dozda Ferulik asit' in sitotoksik etkisi 3 boyutlu kültürlerin 2 boyutlu kültürlerden farklı biyolojik davranış sergilediği gösterilmiştir. Sonuçta 3 boyutlu kültürde apoptotik oran %64 iken 2 boyutlu kültürde %76 olarak bulunmuştur (Peng et al., 2013). Yapılan bir çalışma sonucunda Ferulik asit' in U87MG insan glioblastoma kanseri hücre hatlarında apoptotik yolağı aktive ederek sitotoksik etkiye neden olduğu ve Ferulik asit yüklü nano yapı taşıyıcıların bu etkiyi önemli derecede arttırdığı rapor edilmiştir (Carbone et al., 2014). Janicke ve arkadaşları tarafından 2011' de yapılan çalışma sonucunda Ferulik asit' in (150 µM 24 saat) Caco-2 kolon kanseri hücrelerinde antiproliferatif etki sergilediği görülmüş ve hücre döngüsünün S fazında hücre döngüsünü durdurduğu gösterilmiştir (Janicke et al., 2011). Ferulik asit' in T47D meme kanseri hücrelerinde

ve ECV304 endotelial hücrelerde büyümeyi inhibe ettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Kampa et al., 2004; Hou et al., 2004). Hemaiswarya ve Doble tarafından yapılan bir çalışmada Ferulik asit' in insan serviks kanseri hücrelerinde IC50 dozu 320 µM bulunmuştur (Hemaiswarya and Doble 2013). Wang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise ECV304 endotelial hücrelerde Ferulik asit' in doz bağımlı olarak (0.1 µg/ml-10 µg/ml) hücre proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Ferulik asit' in bu etkisi CCND1 ve VEGF' nin mRNA seviyesinde artışı ile ilişkilendirilmiştir (Wang et al., 2011). Bir başka çalışmada ise Ferulik asit ve curcumin gibi antioksidanlar böbrek hasarının önlenmesinde ve böbrek dokusunun yapısında koruyucu etki sağladığı sonuçlarına ulaşmıştır (Bami et al., 2017).

Ferulik asit, serbest radikalleri temizleyen ve oksidatif stresi azaltan rezonans dengeli fenoksil radikal oluşturur. Diyabetik sıçanlarda pankreas dokusunda antioksidan enzimler, süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitelerini artırarak glikoz ve lipid profilini geliştirir. Ferulik asit' in metformin ile birleştirilmesi, hem in vitro glukoz alım aktivitesini hem de in vivo hipoglisemik etkinliği iyileştirir. Diyabetik sıçanlarda 10 mg/kg dozda Ferulik asit ile kombine edilerek metformin dozunu dört kat (50 ila 12.5 mg / kg vücut ağırlığı) azaltmak mümkündür. Ferulik asit, glikoz alımını PI3-K yolu ile geliştirirken metformin, glikoz alımını iyileştirmek için AMPK yolunu aktive eder. Ferulik asit ile metforminin sinerjik etkileşimi, glikoz alımına katılan paralel yollar üzerindeki etkisinden kaynaklanmaktadır. Etkileşiminin sinerjik doğasından ötürü, normoglisemi sağlamak için gereken metforminin (Ferulik asit ile birleştirilerek) dozunun azaltılması mümkündür. Metformin dozu azaldığından, metformin tedavisinin dozla ilişkili yan etkileri azaltılabilir (Nankaret al., 2017).

Yapmış olduğumuz bu çalışmada, geniş kullanıma sahip bir antineoplastik ilaç olan cisplatin ile birlikte nörotoksik hasarı önleyici etkisi olan Ferulik asit kullanıldığında cisplatinin nörotoksik etkisine bağlı olarak oluşan biyokimyasal değişikliklerin şiddetinin önemli derecede azaldığı gözlemlendi.

5.2. Sonuç ve Öneriler

- Çalışmamızda cisplatin ile indüklenen oksidatif stres sonucunda oluşan lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA'nın anlamlı olarak arttığını gözlemledik. ferulik asit' in beyin dokusunda cisplatinin indüklediği oksidatif stres sonucunda lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA seviyesini anlamlı olarak düşürdüğünü gözlemledik.
- GSH seviyesi ve SOD enzim aktivitesinin, beyin dokusunda cisplatin ile indüklenen oksidatif stres sonucunda azaldığını; bir antioksidan olan yalnız Ferulik asit verilmesiyle Cisplatin grubuna göre anlamlı olarak arttığını gözlemledik.
- Antioksidanlardan SOD, GSH ve lipid peroksidasyon göstergesi MDA seviyelerinin yalnız Ferulik asit verilmesi ile Kontrol grubuna göre anlamlı bir fark gözlemledik.
- Antioksidanlardan SOD aktivitesinin, Ferulik Asit+Cisplatin grubunda kontrol ve Cisplatin gruplarına göre anlamlı farklılıklar gözlemledik.
- Antioksidanlardan SOD aktivitesinin ve GSH seviyesinin, Ferulik Asit+Cisplatingrubunda cisplatin grubuna göre anlamlı olarak arttığını gözlemledik.
- Lipid peroksidasyonunun önemli belirteçlerinden olan MDA seviyesinin Ferulik Asit+Cisplatingrubunda Cisplatin grubuna göre anlamlı olarak azaldığını gözlemledik.

Biyokimyasal değerlendirmemiz neticesinde; Cisplatin nörotoksisite oluşturma mekanizmalarından biri olan oksidatif strese karşı Ferulik asit' in koruyucu bir etki oluşturduğu gözlemledik. Cisplatin kaynaklı meydana gelen nörotoksik etkilerin azalmasında Ferulik asit' in destek bir tedavi olarak kullanılabileceği düşüncesindeyiz. Ancak Cisplatin ile ilgili farklı doz ve sürelerle geliştirilen nörotoksisite modellerinin oluşturulduğu ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmelidir.



KAYNAKLAR

- Adam, A., Crespy, V., Levrat-Verny, M. A., Leenhardt, F., Leuillet, M., Demigne, C. and Remesy, C. 2002. The bioavailability of ferulic acid is governed primarily by the food matrix rather than its metabolism in intestine and liver in rats. *The Journal of Nutrition*, 132, 1962-1968.
- Ademiluyi, A. O., Oboh, G., Agbebi, O. J. and Akinyemi, A. J. 2013. Anthocyanin - Rich Red Dye of Hibiscus Sabdariffa Calyx Modulates Cisplatin-induced Nephrotoxicity and Oxidative Stress in Rats. *International Journal of Biomedical Science*, 9, 243-248.
- Akkuş, İ. 1995. Serbest radikaller ve fizyolojik etkileri. Konya: Mimoza Basım, Yayım ve Dağıtım AŞ.
- Al-Kahtani, M. A., Abdel-Moneim, A. M., Elmenshawy, O. M. and El-Kersh, M. A. 2014. Hemin attenuates cisplatin-induced acute renal injury in male rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 430-476.
- Alam, M. A., Sernia, C. and Brown, L. 2013. Ferulic acid improves cardiovascular and kidney structure and function in hypertensive rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 61, 240-249.
- Amirshahrokhi, K. and Khalili, A. R. 2015. Thalidomide ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity by inhibiting renal inflammation in an experimental model. *Inflammation*, 38, 476-484.
- Amptoulach, S. and Tsavaris, N. 2011. Neurotoxicity caused by the treatment with platinum analogues. *Chemotherapy Research Practice*, 2011, 843019.
- An, Y., Xin, H., Yan, W. and Zhou, X. 2011. Amelioration of cisplatin-induced nephrotoxicity by pravastatin in mice. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 63, 215-219.
- Anand, A. J. and Bashey, B. 1993. Newer insights into cisplatin nephrotoxicity. *Annals of Pharmacotherapy*, 27, 1519-1525.
- Antunes, L. M., Darin, J. D. and Bianchi Nde, L. 2001. Effects of the antioxidants curcumin or selenium on cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in rats. *Pharmacological Research*, 43, 145-150.
- Apostolou, P., Toloudi, M., Chatziioannou, M., Ioannou, E., Knocke, D. R., Nester, J., Komiotis, D. and Papatotiriou, I. 2013. Anvirzel (TM) in combination with cisplatin in breast, colon, lung, prostate, melanoma and pancreatic cancer cell lines. *Bmc Pharmacology and Toxicology*, 14, 18.
- Argyriou, A. A., Koltzenburg, M., Polychronopoulos, P., Papapetropoulos, S. and Kalofonos, H. P. 2008. Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology Hematology*, 66, 218-228.
- Asanoma, M., Takahashi, K., Miyabe, M., Yamamoto, K., Yoshimi, N., Mori, H. and Kawazoe, Y. 1994. Inhibitory effect of topical application of polymerized ferulic acid, a synthetic lignin, on tumor promotion in mouse skin two-stage tumorigenesis. *Carcinogenesis*, 15, 2069-2071.
- Atessahin, A., Karahan, I., Turk, G., Gur, S., Yilmaz, S. ve Ceribasi, A. O. 2006. Protective role of lycopene on cisplatin-induced changes in sperm characteristics, testicular damage and oxidative stress in rats. *Reproductive Toxicology*, 21, 42-47.

- Bami, E., Ozakpinar, O. B., Ozdemir-Kumral, Z. N., Koroglu, K., Ercan, F., Cirakli, Z., Sekerler T., Izzettin, F., Sancar, M. ve Okuyan, B. 2017. Protective effect of ferulic acid on cisplatin induced nephrotoxicity in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 54, 105-111.
- Banerjee, S., Sinha, K., Chowdhury, S. and Sil, P. C. 2018. Unfolding the mechanism of cisplatin induced pathophysiology in spleen and its amelioration by carnosine. *Chemico-Biological Interactions*, 279, 159-170.
- Barone, E., Calabrese, V. and Mancuso, C. 2009. Ferulic acid and its therapeutic potential as a hormetin for age-related diseases. *Biogerontology*, 10, 97-108.
- Bompart, G. 1990. Cisplatin-Induced Changes on Cytochrome-P-450, Lipid-Peroxidation and Some P-450 Related Specific Catalytic Activities in Rat-Liver. *Journal De Toxicologie Clinique Et Experimentale*, 10, 375-383.
- Borch, R. F. and Pleasants, M. E. (1979). Inhibition of cis-platinum nephrotoxicity by diethyldithiocarbamate rescue in a rat model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 76, 6611-6614.
- Bulacio, R. P. and Torres, A. M. 2013. Organic anion transporter 5 (Oat5) renal expression and urinary excretion in rats treated with cisplatin: a potential biomarker of cisplatin-induced nephrotoxicity. *Archives of Toxicology*, 87, 1953-1962.
- Carbone, C., Campisi, A., Musumeci, T., Raciti, G., Bonfanti, R. and Puglisi, G. 2014. FA-loaded lipid drug delivery systems: preparation, characterization and biological studies. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52, 12-20.
- Cepeda, V., Fuertes, M. A., Castilla, J., Alonso, C., Quevedo, C. and Perez, J. M. 2007. Biochemical Mechanisms of Cisplatin Cytotoxicity. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 7, 3-18.
- Chang, P. H., Yeh, K. Y., Huang, J. S., Chen, E. Y., Yang, S. W. and Wang, C. H. (2015). Chemoradiotherapy in elderly patients with advanced head and neck cancer under intensive nutritional support. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 11, 228-235.
- Chelliah, K. K., Tamanang, S., Bt Elias, L. S. and Ying, K. Y. 2013. A comparative study of computed radiography-based mammography using digital phosphor storage plate and full field digital mammography. *Indian Journal of Medical Sciences*, 67, 23-28.
- Choi, J., Kim, S. H., Rah, Y. C., Chae, S. W., Lee, J. D., Md, B. D. and Park, M. K. 2014. Effects of caffeic acid on cisplatin-induced hair cell damage in HEI-OC1 auditory cells. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 78, 2198-2204.
- Cross, C. E., Halliwell, B., Borish, E. T., Pryor, W. A., Ames, B. N., Saul, R. L., McCord, J. M. and Harman, D. 1987. Oxygen radicals and human disease. *Annals of Internal Medicine*, 107, 526-545.
- D'Archivio, M., Filesi, C., Di Benedetto, R., Gargiulo, R., Giovannini, C. and Masella, R. 2007. Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 43, 348-361.
- Daldal, A., Odabasi, O. and Serbetcioglu, B. 2007. The protective effect of intratympanic dexamethasone on cisplatin-induced ototoxicity in guinea pigs. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 137, 747-752.

- Dedoussis, G. V., Kaliora, A. C. and Andrikopoulos, N. K. 2005. Effect of phenols on natural killer (NK) cell-mediated death in the K562 human leukemic cell line. *Cell Biology International*, 29, 884-889.
- Del Rio, D., Stewart, A. J. and Pellegrini, N. 2005. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 15, 316-328.
- Dentino, M., Luft, F. C., Yum, M. N., Williams, S. D. and Einhorn, L. H. 1978. Long-Term Effect of Cis-Diamminedichloride Platinum (Cddp) on Renal-Function and Structure in Man. *Cancer*, 41, 1274-1281.
- Dubaskaia, T., Vetoshkina, T. V. and Gol'dberg, V. E. 1994. The mechanisms of the hepatotoxicity of complex platinum compounds. *Eksperimental'naia I Klinicheskaia Farmakologiya*, 57, 38-41.
- Edson, R. S. and Terrell, C. L. 1987. The Aminoglycosides - Streptomycin, Kanamycin, Gentamicin, Tobramycin, Amikacin, Netilmicin, and Sisomicin. *Mayo Clinic Proceedings*, 62, 916-920.
- Ekinci Akdemir, F. N., Gulcin, I., Karagoz, B. and Soslu, R. 2016a. Quercetin protects rat skeletal muscle from ischemia reperfusion injury. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31, 162-166.
- Ekinci Akdemir, F. N., Gulcin, I., Karagoz, B., Soslu, R. and Alwasel, S. H. 2016b. A comparative study on the antioxidant effects of hesperidin and ellagic acid against skeletal muscle ischemia/reperfusion injury. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31, 114-118.
- Erken, H. A., Koc, E. R., Yazici, H., Yay, A., Onder, G. O. and Sarici, S. F. 2014. Selenium partially prevents cisplatin-induced neurotoxicity: a preliminary study. *Neurotoxicology*, 42, 71-75.
- Fetoni, A. R., Quaranta, N., Marchese, R., Cadoni, G., Paludetti, G. and Sergi, B. 2004. The protective role of tiopronin in cisplatin ototoxicity in Wistar rats. *International Journal of Audiology*, 43, 465-470.
- Florea, A. M., & Busselberg, D. 2009. Anti-cancer drugs interfere with intracellular calcium signaling. *Neurotoxicology*, 30, 803-810.
- Frei, B. 1994. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action. *American Journal of Medicine*, 97, 5-13.
- Fujieda, M., Naruse, K., Hamazu, T., Miyazaki, E., Hayashi, Y., Enomoto, R., Lee, E., Ohta, K., Wakiguchi, H. and Enzan, H. 2006. Effect of selenium on Cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Nephron Experimental Nephrology*, 104, 112-122.
- Goldstein, R. S. and Mayor, G. H. 1983. The Nephrotoxicity of Cisplatin. *Life Sciences*, 32, 685-690.
- Goncalves, M. S., Silveira, A. F., Teixeira, A. R. and Hyppolito, M. A. 2013. Mechanisms of cisplatin ototoxicity: theoretical review. *The Journal of Laryngology and Otology*, 127, 536-541.
- Gursul, C., Ekinci Akdemir, F. N., Akkoyun, T., Can, I., Gul, M. and Gulcin, I. 2016. Protective effect of Naringin on experimental hindlimb ischemia/reperfusion injury in rats. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31, 56-61.
- Hacımuftuoğlu, A. 2007. Nörotoksiste ve Glutamat İlişkisi. Paper presented at the 19. Ulusal Farmakoloji Kongresi, Trabzon.

- Halifeoğlu, İ., Karataş, F., Çolak, R., Canatan, H. and Telo, S. 2005. Tip 2 Diyabetik Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Oksidan ve Antioksidan Durum. *Fırat Tıp Dergisi*, 10, 117-118.
- Halliwell, B. 2002. Food-derived antioxidants: How to evaluate their importance in food and in vivo. In E. Cadenas and L. Packer (Eds.), *Handbook of antioxidants*. New York: Marcel Dekker.
- Halliwell, B. and Gutteridge, J. M. 1990. The antioxidants of human extracellular fluids. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 280, 1-8.
- Hassan, I., Chibber, S. and Naseem, I. 2010. Ameliorative effect of riboflavin on the cisplatin induced nephrotoxicity and hepatotoxicity under photoillumination. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 2052-2058.
- Heinemann, V., Wilke, H., Mergenthaler, H. G., Clemens, M., König, H., Illiger, H. J., Arning, M., Schalhorn, A., Possinger, K. and Fink, U. (2000). Gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced or metastatic pancreatic cancer. *Annals of Oncology*, 11, 1399-1403.
- Hemaiswarya, S., and Doble, M. 2013. Combination of phenylpropanoids with 5-fluorouracil as anti-cancer agents against human cervical cancer (HeLa) cell line. *Phytomedicine*, 20, 151-158.
- Hollman, P. C. and Katan, M. B. 1998. Bioavailability and health effects of dietary flavonols in man. *Archives of Toxicology*, 20, 237-248.
- Hou, Y., Yang, J., Zhao, G. and Yuan, Y. 2004. Ferulic acid inhibits endothelial cell proliferation through NO down-regulating ERK1/2 pathway. *Journal of Cellular Biochemistry*, 93, 1203-1209.
- Howland, R., D. and Mycek, M. J. 2009. *Lippincott Farmakoloji* (P. D. F. Onat, D. D. Z. Gören, & D. D. A. Karaalp, Trans.) 3.baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
- Huang, M. T., Smart, R. C., Wong, C. Q. and Conney, A. H. 1988. Inhibitory effect of curcumin, chlorogenic acid, caffeic acid, and ferulic acid on tumor promotion in mouse skin by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Cancer Research*, 48, 5941-5946.
- Huang, X., Whitworth, C. A. and Rybak, L. P. 2007. Ginkgo biloba extract (EGb 761) protects against cisplatin-induced ototoxicity in rats. *Otology and Neurotology*, 28, 828-833.
- Imaida, K., Hirose, M., Yamaguchi, S., Takahashi, S. and Ito, N. 1990. Effects of naturally occurring antioxidants on combined 1,2-dimethylhydrazine- and 1-methyl-1-nitrosourea-initiated carcinogenesis in F344 male rats. *Cancer Letters*, 55, 53-59.
- Janicke, B., Hegardt, C., Krogh, M., Onning, G., Akesson, B., Cirenajwis, H. M. and Oredsson, S. M. 2011. The antiproliferative effect of dietary fiber phenolic compounds ferulic acid and p-coumaric acid on the cell cycle of Caco-2 cells. *Nutrition and Cancer*, 63, 611-622.
- Jensen, S. J. K. 2003. Oxidative stress and free radicals. *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, 666, 387-392.
- Jordan, P. and Carmo-Fonseca, M. 2000. Molecular mechanisms involved in cisplatin cytotoxicity. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 57, 1229-1235.
- Joshi, G., Perluigi, M., Sultana, R., Agrippino, R., Calabrese, V. and Butterfield, D. A. 2006. In vivo protection of synaptosomes by ferulic acid ethyl ester (FAEE) from oxidative stress mediated by 2,2'-azobis(2-amidino-

- propane)dihydrochloride (AAPH) or Fe(2+)/H(2)O(2): insight into mechanisms of neuroprotection and relevance to oxidative stress-related neurodegenerative disorders. *Neurochemistry International*, 48, 318-327.
- Kadikoylu, G., Bolaman, Z., Demir, S., Balkaya, M., Akalin, N. and Enli, Y. 2004. The effects of desferrioxamine on cisplatin-induced lipid peroxidation and the activities of antioxidant enzymes in rat kidneys. *Human and Experimental Toxicology*, 23, 29-34.
- Kahkonen, M. P., Hopia, A. I., Vuorela, H. J., Rauha, J. P., Pihlaja, K., Kujala, T. S. and Heinonen, M. 1999. Antioxidant activity of plant extracts containing phenolic compounds. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 47, 3954-3962.
- Kampa, M., Alexaki, V. I., Notas, G., Nifli, A. P., Nistikaki, A., Hatzoglou, A., Bakogeorgou, E. Kouimtzoglou, E., Blekas, G., Boskou, D., Gravanis, A. and Castanas, E. 2004. Antiproliferative and apoptotic effects of selective phenolic acids on T47D human breast cancer cells: potential mechanisms of action. *Breast Cancer Res*, 6, 63-74.
- Kanski, J., Aksenova, M., Stoyanova, A. and Butterfield, D. A. 2002. Ferulic acid antioxidant protection against hydroxyl and peroxy radical oxidation in synaptosomal and neuronal cell culture systems in vitro: structure-activity studies. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 13, 273-281.
- Kanter, M., Tarladaçalısır, Y. T. and Uygun, M. 2007. Cisplatin nefrotoksisitesinde E vitamininin koruyucu etkileri: ışık ve elektron mikroskopik çalışma. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 5, 83-90.
- Kaur, C. and Kapoor, H. C. 2001. Antioxidants in fruits and vegetables - the millennium's health. *International Journal of Food Science and Technology*, 36, 703-725.
- Kawabata, K., Yamamoto, T., Hara, A., Shimizu, M., Yamada, Y., Matsunaga, K., Tanaka, T. and Mori, H. 2000. Modifying effects of ferulic acid on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Cancer Letters*, 157, 15-21.
- Kayaalp, O. 1994. *Tıbbi Farmakoloji*, 4. Cilt ed. Vol. 1047. Ankara Feryal Matbaası.
- Kayaalp, O. 1998. Kanser kemoterapisinin esasları ve antineoplastik ilaçlar. In O. Kayaalp (Ed.), *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 8. Baskı. Feryal Matbaacılık, Ankara.
- Klaassen, D. C. 1996. *Casarett and Doull's Toxicology*, 5th Ed. ed. The Mc Graw Hill Companies, USA.
- Koh, P. O. 2013. Ferulic acid attenuates focal cerebral ischemia-induced decreases in p70S6 kinase and S6 phosphorylation. *Neuroscience Letters*, 555, 7-11.
- Kovacic, P. and Jacintho, J. D. 2001. Mechanisms of carcinogenesis: focus on oxidative stress and electron transfer. *Current Medicinal Chemistry*, 8, 773-796.
- Kozuch, P., Grossbard, M. L., Barzdins, A., Araneo, M., Robin, A., Frager, D., Homel, P., Marino, J., DeGregorio, P. and Bruckner, H. W. 2001. Irinotecan combined with gemcitabine, 5-fluorouracil, leucovorin, and cisplatin (G-FLIP) is an effective and noncrossresistant treatment for chemotherapy refractory metastatic pancreatic cancer. *Oncologist*, 6, 488-495.

- Kuhlmann, M. K., Horsch, E., Burkhardt, G., Wagner, M. and Kohler, H. 1998. Reduction of cisplatin toxicity in cultured renal tubular cells by the bioflavonoid quercetin. *Archives of Toxicology*, 72, 536-540.
- Leibbrandt, M. E., Wolfgang, G. H., Metz, A. L., Ozobia, A. A. and Haskins, J. R. 1995. Critical subcellular targets of cisplatin and related platinum analogs in rat renal proximal tubule cells. *Kidney International*, 48, 761-770.
- Leonard, B. J., Eccleston, E., Jones, D., Todd, P. and Walpole, A. 1971. Antileukaemic and Nephrotoxic Properties of Platinum Compounds. *Nature*, 234, 43.
- Lesca, P. 1983. Protective effects of ellagic acid and other plant phenols on benzo[a]pyrene-induced neoplasia in mice. *Carcinogenesis*, 4, 1651-1653.
- Links, M. and Lewis, C. 1999. Chemoprotectants-A review of their clinical pharmacology and therapeutic efficacy. *Drugs*, 57, 293-308.
- Liu, J., Liu, Y., Habeebu, S. S. and Klaassen, C. D. 1998. Metallothionein (MT)-null mice are sensitive to cisplatin-induced hepatotoxicity. *Toxicological Applied Pharmacology*, 149, 24-31.
- Loehrer, P. J. and Einhorn, L. H. 1984. Drugs five years later. Cisplatin. *Annals of International Medicine*, 100, 704-713.
- Loo, G. 2003. Redox-sensitive mechanisms of phytochemical-mediated inhibition of cancer cell proliferation (review). *Journal of Nutritional Biochemistry*, 14, 64-73.
- Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J. 1951. Protein measurement with the folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 193, 265-275
- Luximon-Ramma, A., Bahorun, T., Crozier, A., Zbarsky, V., Datla, K. K., Dexter, D. T. and Aruoma, O. I. 2005. Characterisation of the antioxidant functions of flavonoids and proanthocyanidins in mauritian black teas. *Food Research International*, 38, 357-367.
- MacDougall, D. B. 2002. *Colour in Food Improving Quality*. Woodhead Publishing Limited, Cambridge, England.
- Mancuso, C. and Santangelo, R. 2014. Ferulic acid: pharmacological and toxicological aspects. *Food and Chemical Toxicology*, 65, 185-195.
- Manda, K. and Bhatia, A. L. 2003. Prophylactic action of melatonin against cyclophosphamide-induced oxidative stress in mice. *Cell Biology and Toxicology*, 19, 367-372.
- Mansour, M. A., Mostafa, A. M., Nagi, M. N., Khattab, M. M. and Al-Shabanah, O. A. 2002. Protective effect of aminoguanidine against nephrotoxicity induced by cisplatin in normal rats. *Comparative Biochemistry and Physiology C-Toxicology and Pharmacology*, 132, 123-128.
- McDuffie, J. E., Ma, J. Y., Sablad, M., Sonee, M., Varacallo, L., Loudon, C., Guy, A., Vegas, J., Liu, X., La, D. and Snook, S. 2013. Time course of renal proximal tubule injury, reversal, and related biomarker changes in rats following cisplatin administration. *International Journal of Toxicology*, 32, 251-260.
- Memişoğulları, R. 2005. Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 3, 30-39.
- Mercan, U. 2004. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 15, 91-96.

- Middleton, E., Jr., Kandaswami, C. and Theoharides, T. C. 2000. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological Reviews*, 52, 673-751.
- Mishima, K., Baba, A., Matsuo, M., Itoh, Y. and Oishi, R. 2006. Protective effect of cyclic AMP against cisplatin-induced nephrotoxicity. *Free Radical Biological Medicine*, 40, 1564-1577.
- Motamedi, F., Nematbakhsh, M., Monajemi, R., Pezeshki, Z., Talebi, A., Zolfaghari, B., Mansoori, A., Saberi, S., Dehghani, A. and Ashrafi, F. 2014. Effect of pomegranate flower extract on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Journal of Nephropathology*, 3, 133-138.
- Nankar, R., Prabhakar, P. K. and Doble, M. 2017. Hybrid drug combination: Combination of ferulic acid and metformin as anti-diabetic therapy. *Phytomedicine*, 37, 10-13.
- Nardini, M. and Ghiselli, A. 2004. Determination of free and bound phenolic acids in beer. *Analytical Nutritional and Clinical Methods*, 84, 137-143.
- Nefic, H. 2001. Anticlastogenic effect of Vitamin C on cisplatin induced chromosome aberrations in human lymphocyte cultures. *Mutation Research*, 498, 89-98.
- Nematbakhsh, M., Ashrafi, F., Pezeshki, Z., Fatahi, Z., Kianpoor, F., Sanei, M. H. and Talebi, A. 2012. A histopathological study of nephrotoxicity, hepatotoxicity or testicular toxicity: Which one is the first observation as side effect of Cisplatin-induced toxicity in animal model? *Journal of Nephropathology*, 1, 190-193.
- Newmark, H. L. 1984. A hypothesis for dietary components as blocking agents of chemical carcinogenesis: plant phenolics and pyrrole pigments. *Nutritional and Cancer*, 6, 58-70.
- Newmark, H. L. 1987. Plant phenolics as inhibitors of mutational and precarcinogenic events. *Can Journal of Physiology and Pharmacology*, 65, 461-466.
- Offerman, J. J., Meijer, S., Sleijfer, D. T., Mulder, N. H., Donker, A. J., Koops, H. S., and van der Hem, G. K. 1984. Acute effects of cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) on renal function. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 12, 36-38.
- Ojha, S., Javed, H., Azimullah, S., Abul Khair, S. B. and Haque, M. E. 2015. Neuroprotective potential of ferulic acid in the rotenone model of Parkinson's disease. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 5499-5510.
- Oun, R. and Rowan, E. 2017. Cisplatin induced arrhythmia; electrolyte imbalance or disturbance of the SA node? *European Journal of Pharmacology*, 811, 125-128.
- Ozyurek, M., Guclu, K. and Apak, R. 2011. The main and modified CUPRAC methods of antioxidant measurement. *Trends in Analytical Chemistry*, 30, 652-664.
- Özyurt, H., Söğüt, S., Yılmaz, H. R., Kotuk, M., Akyol, Ö. and Yıldırım, Z. 24-27 Haziran 2002. Sıçanlarda cisplatin ile oluşturulan nefrotoksisitede plazma SOD, ADA ve XO enzim aktiviteleri ile MDA, NO düzeyleri ve bunlar üzerine CAPE'nin etkileri 17. Ulusal Biyokimya Kongresi Kongre Özet Kitabı, 439. 17. Ulusal Biyokimya Kongresi, Ankara.

- Peng, C. C., Chyau, C. C., Wang, H. E., Chang, C. H., Chen, K. C., Chou, K. Y. and Peng, R. Y. (2013). Cytotoxicity of ferulic Acid on T24 cell line differentiated by different microenvironments. *BioMed Research International*, 2013, 579859.
- Pogach, L. M., Lee, Y., Giglio, W., Naumoff, M. and Huang, H. F. 1989. Zinc acetate pretreatment ameliorates cisplatin-induced Sertoli cell dysfunction in Sprague-Dawley rats. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 24, 177-180.
- Price, P. M., Safirstein, R. L. and Megyesi, J. 2004. Protection of renal cells from cisplatin toxicity by cell cycle inhibitors. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 286, 378-384.
- Prior, R. L. and Cao, G. 1999. In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods. *Free Radical Biological Medicine*, 27, 1173-1181.
- Rahman, M. M., Ichiyanagi, T., Komiyama, T., Sato, S. and Konishi, T. 2008. Effects of anthocyanins on psychological stress-induced oxidative stress and neurotransmitter status. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56, 7545-7550.
- Ramirez-Camacho, R., Garcia-Berrocal, J. R., Trinidad, A., Verdaguer, J. M. and Nevado, J. 2008. Blebs in inner and outer hair cells: a pathophysiological hypothesis. *Journal of Laryngology and Otology*, 122, 1151-1155.
- Roila, F., Herrstedt, J., Aapro, M., Gralla, R. J., Einhorn, L. H., Ballatori, E., Bria, E., Clark-Snow, R. A., Morrow, G., Olver, I., Rapoport, B. L., Rittenberg, C., Saito, M., Tonato, M. and Warr, D. 2010. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Annals of Oncology*, 21, 232-243.
- Roy, M., Chakrabarty, S., Sinha, D., Bhattacharya, R. K. and Siddiqi, M. 2003. Anticlastogenic, antigenotoxic and apoptotic activity of epigallocatechin gallate: a green tea polyphenol. *Mutation Research*, 523-524, 33-41.
- Rutka, R. 2004. *Ototoxicity*, 1. ed. BC Decker Inc, USA.
- Rybak, L. P., Husain, K., Morris, C., Whitworth, C. and Somani, S. 2000. Effect of protective agents against cisplatin ototoxicity. *American Journal of Otolaryngology*, 21, 513-520.
- Rybak, L. P., Whitworth, C. A., Mukherjea, D. and Ramkumar, V. 2007. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention. *Hearing Research*, 226, 157-167.
- Sadzuka, Y., Shoji, T. and Takino, Y. 1991. Change of lipid peroxide levels in rat tissues after cisplatin administration. *Toxicology Letters*, 57, 159-166.
- Sahu, B. D., Kuncha, M., Putcha, U. K. and Sistla, R. 2013. Effect of metformin against cisplatin induced acute renal injury in rats: a biochemical and histoarchitectural evaluation. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 65, 933-940.
- Saleh, S. and El-Demerdash, E. 2005. Protective effects of L-arginine against cisplatin-induced renal oxidative stress and toxicity: role of nitric oxide. *Basic Clinical Pharmacology Toxicology*, 97, 91-97.
- Sancho-Martinez, S. M., Piedrafita, F. J., Cannata-Andia, J. B., Lopez-Novoa, J. M., & Lopez-Hernandez, F. J. (2011). Necrotic Concentrations of Cisplatin

- Activate the Apoptotic Machinery but Inhibit Effector Caspases and Interfere with the Execution of Apoptosis. *Toxicological Sciences*, 122(1), 73-85.
- Sancho-Martinez, S. M., Prieto-Garcia, L., Prieto, M., Lopez-Novoa, J. M. and Lopez-Hernandez, F. J. 2012. Subcellular targets of cisplatin cytotoxicity: An integrated view. *Pharmacology Therapeutics*, 136, 35-55.
- Santon, A., Albergoni, V., Santovito, G., Sturniolo, G. C. and Irato, P. 2004. Relationship between metallothionein and zinc in the protection against DNA damage in zinc-treated Long-Evans Cinnamon rat liver. *European Journal of Histochemistry*, 48, 317-320.
- Saris, C. P., vandeVaart, P. J. M., Rietbroek, R. C. and Blommaert, F. A. 1996. In vitro formation of DNA adducts by cisplatin, lobaplatin and oxaliplatin in calf thymus DNA in solution and in cultured human cells. *Carcinogenesis*, 17, 2763-2769.
- Sato, K., Kusaka, Y., Chiba, Y. and Okada, K. 2001. Effect of platinum coordination complex (PtCx) on citrate uptake by rat renal brush border membrane vesicles (BBMV): Cisplatin-intoxicated rats. *Industrial Health*, 39, 317-321.
- Scapagnini, G., Butterfield, D. A., Colombrita, C., Sultana, R., Pascale, A. and Calabrese, V. 2004. Ethyl ferulate, a lipophilic polyphenol, induces HO-1 and protects rat neurons against oxidative stress. *Antioxidants Redox Signalling*, 6, 811-818.
- Sedlak, J. and Lindsay, R. H. 1968. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analytical Biochemistry*, 25, 192-205.
- Seven, A. and Candan, G. 1995. Serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu. *Klinik Gelişim*, 8, 3906- 3911.
- Shabani, M., Nazeri, M., Parsania, S., Razavinasab, M., Zangiabadi, N., Esmaeilpour, K., and Abareghi, F. 2012. Walnut consumption protects rats against cisplatin-induced neurotoxicity. *Neurotoxicology*, 33, 1314-1321.
- Shadidi, F. 1996. *Natural Antioxidants, Chemistry, Health Effects and Applications*, 0-935315 ed. AOCS Press, Champaign, Illinois.
- Sheikh-Hamad, D., Cacini, W., Buckley, A. R., Isaac, J., Truong, L. D., Tsao, C. C., & Kishore, B. K. (2004). Cellular and molecular studies on cisplatin-induced apoptotic cell death in rat kidney. *Archives of Toxicology*, 78, 147-155.
- Soobrattee, M. A., Neergheen, V. S., Luximon-Ramma, A., Aruoma, O. I. and Bahorun, T. 2005. Phenolics as potential antioxidant therapeutic agents: mechanism and actions. *Mutation Research*, 579, 200-213.
- Stich, H. F., Ohshima, H., Pignatelli, B., Michelon, J. and Bartsch, H. 1983. Inhibitory effect of betel nut extracts on endogenous nitrosation in humans. *Journal of the National Cancer Institute*, 70, 1047-1050.
- Stordal, B. and Davey, M. 2007. Understanding cisplatin resistance using cellular models. *IUBMB Life*, 59, 696-699.
- Sueishi, K., Mishima, K., Makino, K., Itoh, Y., Tsuruya, K., Hirakata, H. and Oishi, R. 2002. Protection by a radical scavenger edaravone against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *European Journal of Pharmacology*, 451, 203-208.
- Sultana, R., Ravagna, A., Mohammad-Abdul, H., Calabrese, V. and Butterfield, D. A. 2005. Ferulic acid ethyl ester protects neurons against amyloid beta-

- peptide(1-42)-induced oxidative stress and neurotoxicity: relationship to antioxidant activity. *Journal of Neurochemistry*, 92, 749-758.
- Sun, C. C., Bodurka, D. C., Weaver, C. B., Rasu, R., Wolf, J. K., Bevers, M. W., Smith, J. A., Wharton, J. T. and Rubenstein, E. B. 2005. Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy: insights from experienced patients with ovarian cancer. *Support Care Cancer*, 13, 219-227.
- Sun, Y., Oberley, L. W. and Li, Y. 1988. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical Chemistry*, 34, 497-500.
- Sung, J. H., Gim, S. A. and Koh, P. O. 2014. Ferulic acid attenuates the cerebral ischemic injury-induced decrease in peroxiredoxin-2 and thioredoxin expression. *Neuroscience Letters*, 566, 88-92.
- Teng, H., Sui, X., Zhou, C., Shen, C., Yang, Y., Zhang, P., Guo, X. and Huo, R. 2016. Fatty acid degradation plays an essential role in proliferation of mouse female primordial germ cells via the p53-dependent cell cycle regulation. *Cell Cycle*, 15, 425-431.
- Tran, W., Loeb, G., F, R. R., Ahmed, R., Clark, G. and Haberman, P. 2004. First subject evaluated with simulated BION treatment in genioglossus to prevent obstructive sleep apnea. *IEEE Engineering and Medicine and Biology* 6, 4287-4289.
- Trombino, S., Cassano, R., Ferrarelli, T., Barone, E., Picci, N. and Mancuso, C. 2013. Trans-ferulic acid-based solid lipid nanoparticles and their antioxidant effect in rat brain microsomes. *Colloids and Surface B Biointerfaces*, 109, 273-279.
- Ueki, M., Ueno, M., Morishita, J. and Maekawa, N. 2013. Curcumin ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity by inhibiting renal inflammation in mice. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 115, 547-551.
- van den Berg, J. H., Beijnen, J. H., Balm, A. J. and Schellens, J. H. 2006. Future opportunities in preventing cisplatin induced ototoxicity. *Cancer Treatment Reviews*, 32, 390-397.
- van den Berg, R., Haenen, G. R. M. M., van den Berg, H. and Bast, A. 1999. Applicability of an improved Trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC) assay for evaluation of antioxidant capacity measurements of mixtures. *Food Chemistry*, 66, 511-517.
- van Geelen, C. M., de Vries, E. G., Le, T. K., van Weeghel, R. P., & de Jong, S. (2003). Differential modulation of the TRAIL receptors and the CD95 receptor in colon carcinoma cell lines. *British Journal of Cancer*, 89, 363-373.
- Wang, J., Lloyd Faulconbridge, R. V., Fetoni, A., Guitton, M. J., Pujol, R. and Puel, J. L. 2003. Local application of sodium thiosulfate prevents cisplatin-induced hearing loss in the guinea pig. *Neuropharmacology*, 45, 380-393.
- Wang, J., Yuan, Z., Zhao, H., Ju, D., Chen, Y., Chen, X. and Zhang, J. 2011. Ferulic acid promotes endothelial cells proliferation through up-regulating cyclin D1 and VEGF. *Journal of Ethnopharmacology*, 137, 992-997.
- Wick, A., Wick, W., Hirrlinger, J., Gerhardt, E., Dringen, R., Dichgans, J., Weller, M. and Schulz, J. B. 2004. Chemotherapy-induced cell death in primary cerebellar granule neurons but not in astrocytes: in vitro paradigm of differential neurotoxicity. *Journal of Neurochemistry*, 91, 1067-1074.

- Zhao, Z., Egashira, Y. and Sanada, H. 2004. Ferulic acid is quickly absorbed from rat stomach as the free form and then conjugated mainly in liver. *The Journal of Nutrition*, 134, 3083-3088.
- Zhao, Z. and Moghadasian, M. H. 2008. Chemistry, natural sources, dietary intake and pharmacokinetic properties of ferulic acid: A review. *Food Chemistry*, 109, 691-702.
- Zicca, A., Cafaggi, S., Mariggio, M. A., Vannozzi, M. O., Ottone, M., Bocchini, V., Caviglioli, G. and Viale, M. (2002). Reduction of cisplatin hepatotoxicity by procainamide hydrochloride in rats. *European Journal of Pharmacology*, 442, 265-272.



EKLER

EK 1. Etik Kurul Kararı



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hukuk Müşavirliği

Sayı : 77040475-000-E.1700104891

05.04.2017

Konu : Hayvan Deneyleri Etik Kurul İzni
Hk. (Yrd.Doç.Dr. Fazile Nur
EKİNCİ AKDEMİR)

AĞRI İBRAHİM ÇEÇEN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜNE
(Sağlık Yüksekokulu Müdürlüğü)

İlgi : 17.03.2017 tarihli ve E.7019 sayılı belge.

İlgi'de kayıtlı yazınız ile; Üniversiteniz Sağlık Yüksekokulu Müdürlüğü öğretim üyesi **Yrd.Doç.Dr. Fazile Nur EKİNCİ AKDEMİR**'in yürütmekte olduğu "*Sıçanlarda Cisplatin Uygulamasıyla Oluşturulan Nöroksisitede trans-ferulik asit'in Koruyuculuğunun Araştırılması*" adlı bilimsel araştırma çalışması hakkındaki Etik Kurul Kararı talebine ilişkin, Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun cevabi yazısı ekte gönderilmektedir.

Bilgilerinize arz ederim.

Prof.Dr. Nihat YATKIN
Rektör a.
Rektör Yardımcısı

Ek : 31.3.2017 tarihli 75296309-050.01.04-E.1700101209 sayılı belge

Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği 25170 Erzurum
Tel: +90 442 2311009
Elektronik Ağ: <http://www.atauni.edu.tr/#birim=hukuk-musavirligi>

Bilgi: Murat BEKTAŞ
Faks: +90 442 2313773
E-Posta: hukukmsv@atauni.edu.tr

Web Adresi: atauni@hs01.kep.tr



Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
www.atauni.edu.tr adresinden doğrulama yapabilirsiniz. Doğrulama Kodu=0FEB5D0



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Dencyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 75296309-050.01.04-E.1700101209
Konu : HADYEK Kararı.

31.03.2017

HUKUK MÜŞAVİRLİĞİNE

İlgi : 27.03.2017 tarihli ve 77040475-000-E.1700095712 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazımız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Dencyleri Yerel Etik Kurulumuzun 30.03.2017 tarih ve 3 sayılı Oturumunda Hayvan Dencyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 44 no'lu kararı ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna mevcut oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz ederim.

Toplantı Tarihi: 30.03.2017

Toplantı Sayısı : 3

KARAR NO 44: Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu Müdürlüğü, Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.Fazile Nur EKİNCİ AKDEMİR'in yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülecek olan "Sıçanlarda Sisplatin Uygulamasıyla Oluşturulan Nörotoksisitede Trans-Ferulik Asit'in Koruyuculuğunun Araştırılması" başlıklı araştırma çalışması ile ilgili 27.03.2017 tarih ve 77040475-000-E.1700095712 sayılı Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü, Hukuk Müşavirliği yazısı ekindeki Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Rektörlüğünün 17.03.2017 tarih ve 55449411-604.01.01-E.7019 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Prof.Dr. Fikret ÇELEBİ
Kurul Başkanı

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum
Tel: +90 442 2317222
Elektronik Ağ: <http://www.atauni.edu.tr/!birim=veteriner-fakultesi>

Bilgi: Mehmet KOCA
Faks: +90 442 2317244
E-Posta: vetfak@atauni.edu.tr

Kep Adresi: atauni@hs01.kep.tr



1 / 2

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
www.atauni.edu.tr adresinden doğrulama yapabilirsiniz. Doğrulama Kodu=FD8EC07

EK 2. İntihal Raporları Formu

05/03/2018

Yrd.Doç.Dr. Fazile Nur EKİNCİ AKDEMİR danışmanlığında yürütülen yüksek lisans öğrencisi Tuğba SARIKAYA'a ait “**Sıçanlarda Cisplatin ile Oluşturulan Nörotoksositeye Karşı Ferulik Asit'in Etkisinin Araştırılması**” başlıklı tez için Turnitin programında yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdadır.

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Öğrenci

Tuğba SARIKAYA

Danışman

Yrd.Doç.Dr. Fazile Nur EKİNCİ AKDEMİR

BENZERLİK ORANLARI:

ÖZET	: % 4
ABSTRACT	: % 6
GİRİŞ BÖLÜMÜ	: % 17
KAYNAK ÖZETLERİ BÖLÜMÜ	: % 24
MATERYAL VE YÖNTEM BÖLÜMÜ	: % 22
ARAŞTIRMA BULGULARI BÖLÜMÜ	: % 9
TARTIŞMA ve SONUÇ BÖLÜMÜ	: % 15

Eki _____: iThenticate programı benzerlik raporları (7 adet)

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	:Tuğba SARIKAYA
Doğum tarihi	:03.10.1987
Doğum yeri	:Merzifon
Medeni hali	:Evli, 2 çocuk
Uyruğu	:T.C.
Adres	:Fırat Mah. 1055 Sk. Toki Lojmanları, C1/2 Blok No:26 Merkez/ AĞRI
Tel	:0546 842 0119
E-mail	:tugbacaglayan05@yahoo.com
EĞİTİM	
Lise	:Merzifon Lisesi, 2004
Lisans Yüksekokulu (2004-2008)	:Gülhane Askeri Tıp Akademisi Hemşirelik
Yüksek Lisans	:Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı (2016-2018)