



Wistar Albino Sıçanlarda Sisplatin ile Oluşan Böbrek Hasarında Kuersetinin Etkileri

Effects of Quercetin on Cisplatin-Induced Renal Damage in Wistar Albino Rats

✉ Dilan ÇETİNAVCI¹, ✉ Hülya ELBE², ✉ Elif TAŞLIDERE³, ✉ NURAY BOSTANCIERİ⁴, ✉ Aslı TAŞLIDERE³

¹Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi, Muğla, Türkiye

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

³İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

⁴Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

ÖZ

Amaç: Sisplatin birçok kanser türünün tedavisinde yaygın olarak kullanılan etkili antineoplastik ilaçlardan biridir. Sisplatinin nefrotoksisite, ototoksisite ve kardiyomiyopati gibi zararlı etkileri vardır. Kuersetin flavonoid grubu bir antioksidandır. Bu çalışmada, sıçanlarda sisplatin ile oluşturulan böbrek hasarına karşı kuersetinin tedavi edici etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Wistar albino cinsi 28 adet erkek sıçan rastgele seçilerek 4 gruba ayrıldı. Grup 1: Kontrol (uygulama yapılmadı), Grup 2: Kuersetin (25 mg/kg/7 gün/intraperitoneal), Grup 3: Sisplatin (7 mg/kg/tek doz/ intraperitoneal), Grup 4: Sisplatin+kuersetin (7 mg/kg/tek doz/ intraperitoneal sisplatin ardından 25 mg/kg/7 gün/ intraperitoneal kuersetin). Rutin histolojik takipten sonra hematoksilen-eozin ve periodic acid-schiff boyamaları yapıldı. Histopatolojik hasar skoru hesaplandı. Caspase-3 immün boyaması yapılarak skorlandı.

Bulgular: Kontrol ve kuersetin grupları normal histolojik görünümdeydi. Sisplatin grubunda tubuler dilatasyon, tubul epitelinde dökülme, tubul epitel hücrelerinde vakuolizasyon ve proksimal tubüllerde mikrovillus kaybı tespit edildi. Ayrıca yer yer infiltrasyon alanlarına da rastlandı. Sisplatin grubunun caspase-3 immün boyanma yoğunluğunda kontrol grubuna göre anlamlı artış tespit edildi ($p=0,000$). Sisplatin+kuersetin grubunda histopatolojik bulgular sisplatin grubuna kıyasla anlamlı derecede azalmıştı ($p=0,001$).

Sonuç: Bu çalışmada, sisplatinin sebep olduğu böbrek hasarının tedavisinde kuersetinin histopatolojik açıdan yararlı olduğu düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Sisplatin, kuersetin, caspase-3, böbrek toksisitesi, apoptoz

ABSTRACT

Aim: Cisplatin is one of the effective antineoplastic drugs widely used in the treatment of many types of cancer. Cisplatin has harmful effects such as nephrotoxicity, ototoxicity and cardiomyopathy. Quercetin is an antioxidant of the flavonoid group. In this study, it was aimed to investigate the therapeutic effects of quercetin against cisplatin-induced kidney damage in rats.

Materials and Methods: Twenty-eight male Wistar albino rats were randomly selected and divided into 4 groups: Group 1: Control (no application), Group 2: Quercetin (25 mg/kg/7 days/intraperitoneal), Group 3: Cisplatin (7 mg/kg/single dose/ intraperitoneal), Group 4: Cisplatin+quercetin (7 mg/kg/single dose/ intraperitoneal cisplatin followed by 25 mg/kg/7 days/ intraperitoneal quercetin). After routine histological follow-up, hematoxylin eosin and periodic acid-schiff staining were performed. Histopathological damage score was calculated. Caspase-3 immunostaining was performed and scored.

Results: Control and quercetin groups had normal histological appearance. In the cisplatin group, dilatation of the tubules, epithelial shedding, vacuolization of the tubular epithelial cells, and loss of microvilli in the proximal tubules were detected. In addition, infiltration areas were also found in places. In addition, an increase in caspase-3 immunostaining intensity was detected in this group ($p=0.000$). Histopathological findings were significantly reduced in the cisplatin+quercetin group compared to the cisplatin group ($p=0.001$).

Conclusion: In this study, we think that quercetin is histopathologically beneficial in the treatment of cisplatin-induced kidney damage.

Keywords: Cisplatin, quercetin, caspase-3, kidney toxicity, apoptosis

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Dilan ÇETİNAVCI, Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezi, Muğla, Türkiye

Tel.: +90 531 352 45 66 **E-posta:** drdilancetinavci@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4148-7711

Geliş tarihi/Received: 26.01.2022 **Kabul tarihi/Accepted:** 16.03.2022

GİRİŞ

Sisplatin testis, over, baş ve boyun, mesane, akciğer, lenfoma, serviks kanseri, melanom gibi çeşitli solid kanserlerin tedavisinde potansiyel ve yaygın olarak kullanılan ilaçlardan biridir¹. Sisplatinin antikanserojen etkisi, deoksiribo nükleik asit (DNA) üzerindeki pürin bazları ile etkileşime girerek DNA hasarını oluşturması ve apoptoza (programlanmış hücre ölümü) yol açan sinyal iletim yollarının aktivasyonu üzerinden gerçekleşir¹. Sisplatinin reaktif oksijen türlerinin oluşumunda rol oynadığı böylece intrinsik kaspazlar yoluyla apoptozisi indüklediği ve mitokondriyal disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir². Sisplatin, kalsiyum sinyali, ölüm reseptörü sinyali ve mitokondriyal yolların aktivasyonu dahil olmak üzere çeşitli sinyal iletim yollarının aktivasyonunun aracılık ettiği apoptoz indüksiyonu yoluyla tümörlerle savaşmaktadır². Antikanserojen ilaçların kullanımında sınırlayıcı en önemli faktör yan etkileridir. Sisplatin nefrotoksisite, kardiyotoksisite, hepatotoksisite, nörotoksisite ve miyelosupresyon gibi toksik etkilerle karakterizedir³.

Kuersetin (3,3',4',5,7-pentahidroksiflavon), flavonoid ailesinin bir üyesi olmakla birlikte çeşitli yiyeceklerde bulunan polifenolik bileşiklerden biridir⁴. Kuersetin soğan, elma, çilek, karnabahar, lahana ve diğer birçok gıdada bulunur⁵. Yapılan çalışmalar, kuersetinin antikanserojenik etkilere sahip olduğunu göstermekle birlikte, reaktif oksijen türleri üreten bir tür enzim olan ksantin oksidoredüktazın bir formu olan ksantin oksidaz aktivitesini inhibe ederek oksidatif hasarı azalttığı ve proinflamatuvar sitokinlerden biri olan tümör nekroz faktörü alfanın üretimini doza bağımlı bir şekilde inhibe ederek antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir⁶⁻⁸.

Bir sistein-aspartik asit proteazı olan caspase-3, apoptotik akış sırasında başlatıcı kaspazlar tarafından parçalanana kadar aktive olmaz⁹. Aktive olduktan sonra hücrelerdeki kaspaz ailesinden olmayan hedef proteinlerini spesifik bölgelerinden kesmektedir^{10,11}. Böylece, programlanmış hücre ölümünde önemli bir rol üstlenmektedir¹².

Bu çalışmada, sıçanlarda sisplatin ile oluşturulan böbrek hasarına karşı kuersetinin tedavi edici etkilerinin histopatolojik olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Gruplar

Çalışma için, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (etik kurul no: 2012/A-103, tarih: 09.06.2012). Hayvan hakları 'Guide for the Care and Use of Laboratory Animals' prensipleri doğrultusunda korundular. Bu ilkeler doğrultusunda, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilen, 28 adet sağlıklı 28-30 günlük 300-350 gram ağırlığında erkek Wistar albino cinsi

sıçan kullanıldı. Sıçanlar 21 gün süresince sıcaklığın 21 °C ve nemin %55-60 olduğu, havalandırması olan bir ortamda, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık, gün ışığı ritmindeki odada bırakıldılar. Özel kafesler içinde standart pellet yem ve çeşme suyu ile ad libitum beslendiler. Rastgele seçilen sıçanlar her biri 7'şer hayvandan oluşan 4 eşit gruba ayrıldı. Gruplar; Grup 1: Kontrol (uygulama yapılmadı), Grup 2: Kuersetin (7 gün boyunca 25 mg/kg/intraperitoneal), Grup 3: Sisplatin (tek doz 7 mg/kg/intraperitoneal), Grup 4: Sisplatin+kuersetin (tek doz 7 mg/kg/intraperitoneal sisplatin, ardından 7 gün 25 mg/kg/intraperitoneal kuersetin) olarak düzenlendi. Kuersetin (CAS number: 117-39-5) ve sisplatin (CAS number: 15663-27-1) Sigma Chemical Co'dan (St. Louis, MO) temin edildi. Bu çalışmada kullanılan sisplatin ve kuersetin dozları literatürde daha önce yapılan çalışmalara göre belirlenmiştir^{13,14}.

Histopatolojik Analiz

Deney sonunda sıçanlar ketamin (90 mg/kg/intraperitoneal) anestezisi altında sakrifiye edildi. Böbrekleri çıkarıldı, serum fizyolojik ile yıkandı ve histolojik değerlendirme için %10 nötral tamponlanmış formalin solüsyonunda fikse edildi. Dokular 72 saat formalinde fikse edildikten sonra artan alkol serilerinden (%70, %80, %96 ve %100) geçirilerek dehidrate edildi. Son olarak ksilende bekletildikten sonra parafine gömüldü. Tam otomatik bir mikrotom kullanılarak 5 µm kalınlığında doku kesitleri elde edildi. Genel histolojik yapıyı incelemek amacıyla hematoksilen-eozin ve glikojen birikimini gözlemlemek amacıyla periodic acid-schiff (PAS) boyama yöntemleri uygulandı.

Histopatolojik Değerlendirme

Değerlendirme çalışmadaki bir histolog tarafından çift kör bir şekilde yapıldı. Renal hasar, histopatolojik değişikliklerin derecesi ve yaygınlığına göre yarı kantitatif olarak belirlendi. Dokular tubullerde dilatasyon, tubul epitelinde dökülme, tubul epitel hücrelerinde vakuolizasyon, peritubuler infiltrasyon ve proksimal tubullerde mikrovillus kaybı açısından incelendi. Tüm kesitler 10 farklı alanda 20X büyütmede incelenerek, her bir parametre için 0 (değişiklik yok), 1 (hafif), 2 (orta) ve 3 (ağır) olarak skorlandı¹⁵. Maksimum ortalama histopatolojik hasar skoru 15 idi. Doku kesitleri, Leica DFC 280 ışık mikroskobu ve Leica Q Win görüntü analiz sistemi (Leica Microscope Imaging Solution Ltd, Cambridge, UK) ile incelenerek değerlendirilmesi tamamlandı ve fotoğrafları çekildi.

İmmünohistokimyasal Analiz

Caspase-3 antikoru (ab13847; Abcam, Kimera, Türkiye) kullanılarak immünohistokimyasal (IHC) boyama yapıldı. Tubuler ve glomerüler caspase-3 immünoreaksiyonu, Leica DFC 280 marka ışık mikroskobunda yarı kantitatif olarak incelendi. Boyama yoğunluğunu belirlemek için her kesitten 10 alan X20

büyütme ile incelendi ve (0) boyanma yok, (1) zayıf boyanma, (2) orta derecede boyanma ve (3) şiddetli boyanma olarak skorlandı. Doku kesitleri, Leica DFC 280 ışık mikroskopu ve Leica Q Win görüntü analiz sistemi ile incelenerek skorlandı, fotoğrafları çekildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (SPSS for Windows version 13.0) programı ile yapıldı. Tüm sonuçlar aritmetik ortalama±standart hata olarak ifade edildi. Grupların karşılaştırmasında parametrik olmayan testlerden Kruskal-Wallis varyans analizi tüm değişkenler yönünde tüm grupların karşılaştırılmasında kullanılırken, değişkenlerinin ikili karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

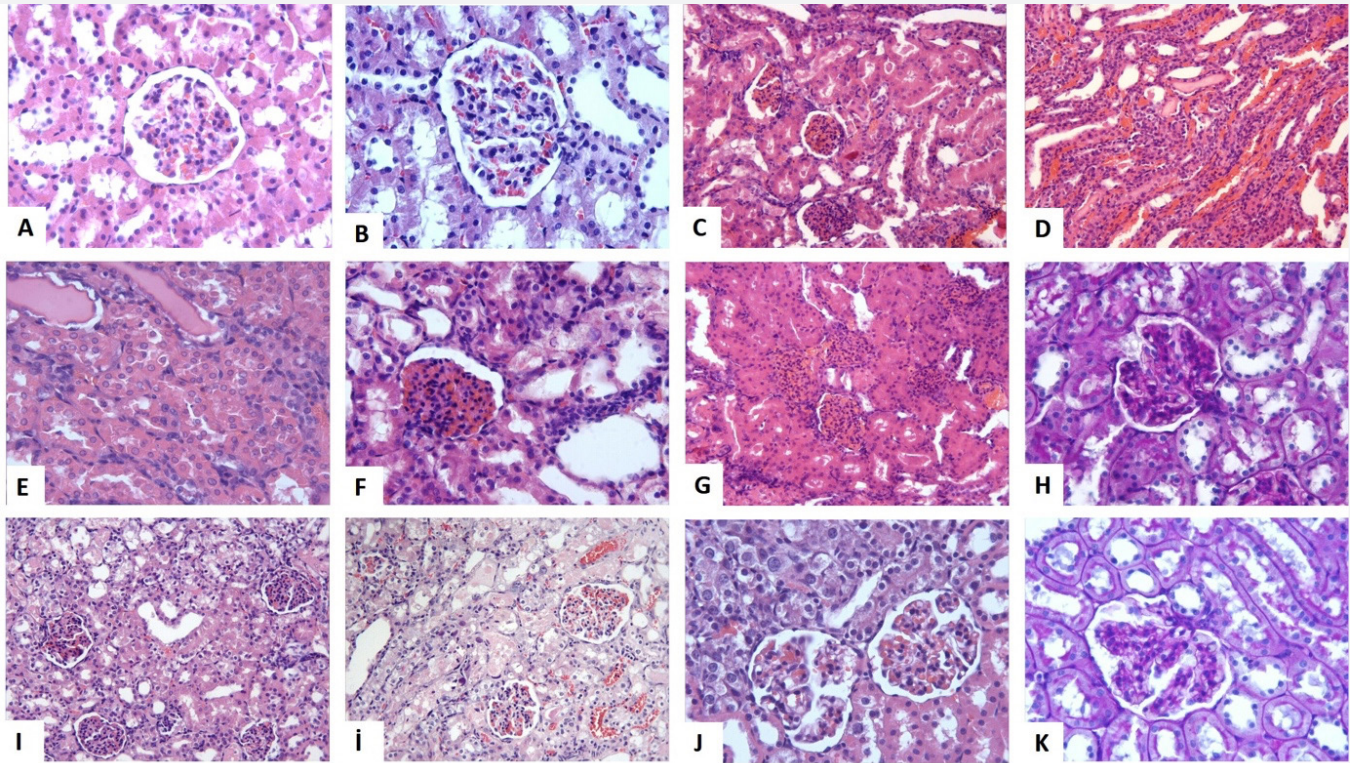
Histopatolojik Bulgular

Kontrol grubu normal histolojik görünümdeydi. Kuersetin grubu kontrol grubu gibi normal histolojik görünüme sahipti.

Kontrol grubu ile kuersetin grubu arasında histopatolojik bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Sisplatin grubunda (Şekil 1F) ortalama histopatolojik hasar skoru, kontrol (Şekil 1A) ve kuersetin (Şekil 1B) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı ($p=0,001$). Sisplatin grubunda; tubullerde dilatasyon, tubul içine epitelyal dökülme (tubular kast), tubul epitel hücrelerinde şişme ve vakuolizasyon ile proksimal tubullerde mikrovillus kaybı tespit edildi (Şekil 1C, 1E, 1H). Ayrıca sisplatin grubunda, glomerüllerde PAS (+) boyanma yoğunluğunda artış, yaygın hemoraji ve yer yer peritubuler infiltrasyon alanlarına da rastlandı (Şekil 1D, 1F, 1G, 1H). Sisplatin+kuersetin grubunda değerlendirilen tüm histopatolojik bulgular sisplatin grubuna göre anlamlı derecede azalmıştı ($p=0,001$) (Tablo 1) (Şekil 1C-K). Tüm gruplara ait ortalama histopatolojik hasar skoru Tablo 1'de verilmiştir.

İmmünohistokimyasal Bulgular

Anti-caspase-3 antikoruna ile kontrol ve kuersetin grubunda hafif yoğunlukta boyanma tespit edildi (Şekil 2A, 2B). Sisplatin grubunda ise boyanmanın yoğunluğu özellikle proksimal



Şekil 1. Böbrek histopatolojisi. Kontrol grubu (A) ve Kuersetin grubu (B) normal histolojik görünümdeydi [hematoksilen-eozin (H-E) X20]. Sisplatin grubunda (C-H) pek çok histopatolojik bulguya rastlandı. Bu grupta; tubullerde dilatasyon (C), yaygın hemoraji (D), tubul içine epitelyal dökülme (E), tubul epitel hücrelerinde şişme ve vakuolizasyon (E), peritubuler infiltrasyon (F, G), proksimal tubullerde mikrovillus kaybı ve glomerüllerde PAS (+) boyanma yoğunluğunda artış (H) tespit edildi. C, D. Sisplatin (H-E X10). E, F. Sisplatin (H-E X20). G. Sisplatin (H-E X10). H. Sisplatin (PAS X20). Sisplatin+kuersetin grubunda histopatolojik bulgular azalmıştı. I, J. Sisplatin+kuersetin (H-E X20). K. Sisplatin+kuersetin (PAS X20)

tubullerde dikkati çekecek kadar artmıştı. Sisplatin ve sisplatin+kuersetin grupları karşılaştırıldığında, caspase-3 IHC boyanma yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü ($p<0,005$) (Şekil 2C, 2D). Tüm gruplara ait IHC skor Tablo 2'de verilmiştir.

TARTIŞMA

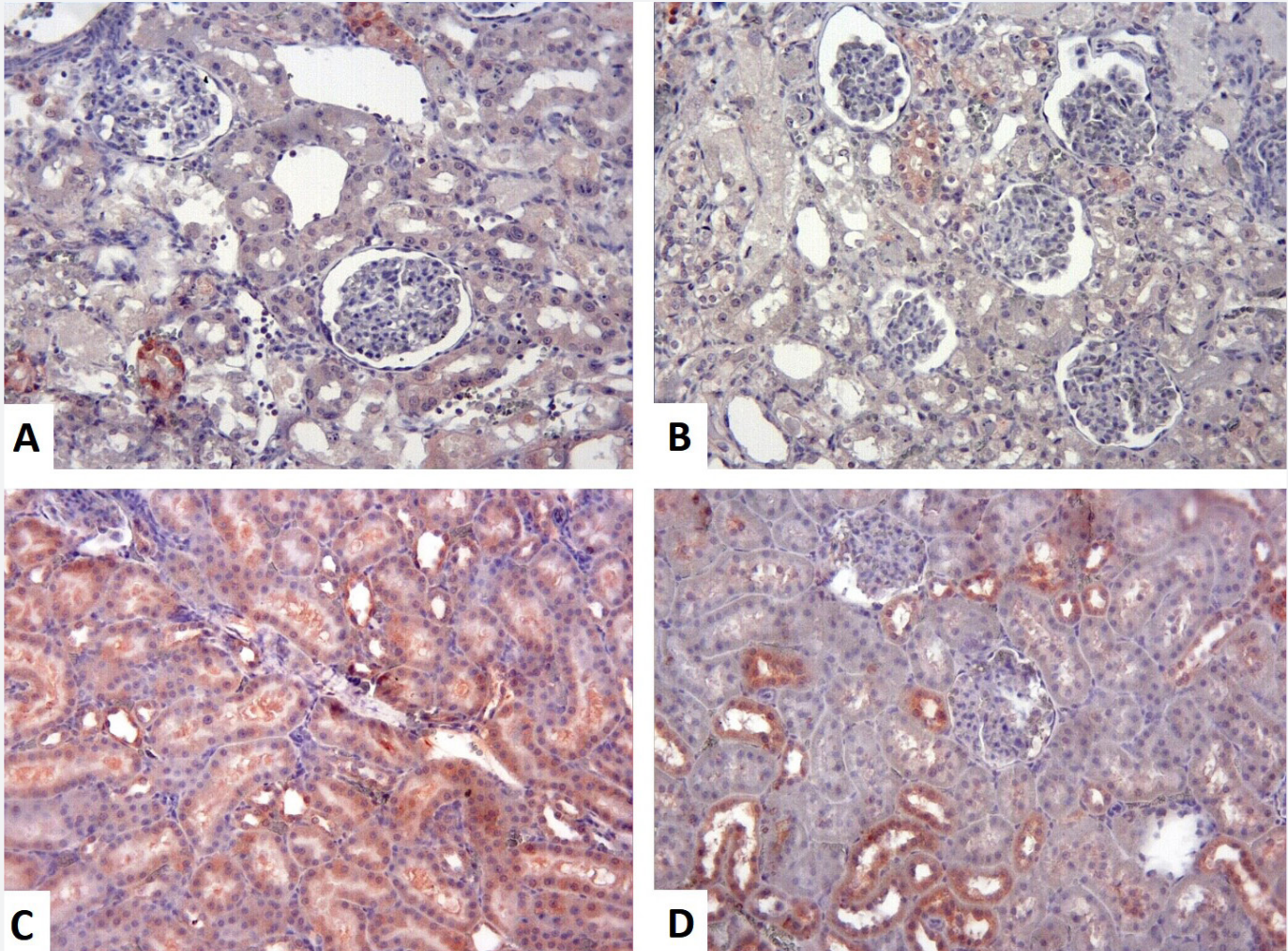
Sisplatinin en yaygın yan etkilerinden biri doza bağımlı renal toksisitedir¹⁶. Sisplatin nefrotoksitesi akut böbrek hasarı, distal renal asidoz, hiperürsemi, hipomagnezemi, hipokalsemi veya kronik böbrek yetmezliği gibi çok farklı tablolarla karşımıza çıkabilir¹⁷⁻²². Sisplatin nefrotoksitesi sisplatinin renal epitel hücrelerine taşınması, nükleer ve mitokondriyal DNA'nın yaralanması, hücre ölümünün yollarının aktivasyonu ve güçlü bir inflamatuvar yanıtın başlamasının sonucudur²³.

Yapılan bir çalışmada, intraperitoneal tek doz 7 mg/kg sisplatin uygulanan erkek Sprague-Dawley cinsi 200 gram ağırlığında sıçanların böbreklerinde tubuler dejenerasyon ve nekroz, tubullerde hiyalin döküntüleri, intertubuler kanama, glomerülde tıkanıklık ve vakuolizasyon bildirilmiştir²⁴. Biz de çalışmamızda aynı doz sisplatin uyguladık ve renal tubullerde

Tablo 1. Tüm gruplara ait histopatolojik hasar skor tablosu

Gruplar	Histopatolojik hasar skoru
Grup 1: Kontrol	0,50±0,26
Grup 2: Kuersetin	0,87±0,35
Grup 3: Sisplatin	11,37±0,56 ^a
Grup 4: Sisplatin+kuersetin	7,62±0,37 ^b

Veriler aritmetik ortalama±standart hata olarak ifade edildi (n=7).
^aGrup 3 vs grup 1 ve grup 2 $p=0,001$
^bGrup 4 vs grup 3 $p=0,001$



Şekil 2. Anti-caspase-3 antikoru ile immünohistokimyasal (IHC) boyama. Kontrol grubu (A) ve kuersetin grubunda (B) hafif yoğunlukta boyanma tespit edildi (anti-caspase-3 X20). C. Sisplatin grubunda anti-caspase-3 ile boyanmanın yoğunluğu özellikle proksimal tubullerde artmıştı (anti-caspase-3 X20). D. Sisplatin+kuersetin grubunda IHC boyanma yoğunluğunda azalma görüldü (anti-caspase-3 X20)

Tablo 2. Tüm gruplara ait caspase-3 immün skor tablosu

Gruplar	Caspase-3 boyanma yoğunluğu
Grup 1: Kontrol	0,37±0,18
Grup 2: Kuersetin	0,62±0,18
Grup 3: Sisplatin	2,37±0,18 ^a
Grup 4: Sisplatin+kuersetin	1,37±0,18 ^b
Veriler aritmetik ortalama±standart hata olarak ifade edildi (n=7).	
^a Grup 3 vs grup 1 ve grup 2 p=0,000	
^b Grup 3 vs grup 4 p<0,005	

dilatasyon, epitelyal dökülme (tubular kast) bulgularını gözlemledik. Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada, yine bizimle aynı doz sisplatin uygulanan sıçanların böbreklerinde, tubuler vakuolar dejenerasyon ve tubullerin lümeninde hiyalin deskuamasyonun yanı sıra perivasküler enflamatuvar hücre infiltrasyonu da tespit edilmiştir²⁵. Bu bulgular da çalışmamızı desteklemektedir.

Sisplatin renal toksisitesine karşı antioksidan etkileri gözlemek için yapılan bir çalışmada, böbrek dokusunun elektron mikroskopik görüntülenmesinde tubullerde mikrovillus yapısının bozulduğu ve fokal kaybı gözlenmiştir²⁶. Çalışmamızda, PAS boyaması yapılan kesitlerde proksimal tubullerde mikrovillus kaybını gözlemledik.

Sisplatinin ciddi yan etkileri sebebiyle çeşitli antioksidan etkinliği olan ajanlar bu kemoterapötik ilaçla birlikte denenmektedir²⁷. Kuersetin birçok besinde bol miktarda bulunan en yaygın diyet polifenolik bileşiklerinden biridir. Serbest radikalleri temizleyerek ve geçiş metal iyonlarını şelatlayarak düşük yoğunluklu lipoproteinlerin oksidasyonunu önleyen radikal oksijen türlerine karşı etkili bir antioksidandır^{6,28}. Anti-enflamatuvar, anti-kanserojen ve antiviral özelliklere sahiptir²⁹⁻³¹.

Nefrotoksitesinin etkilerinin geri döndürülmesi amacıyla yapılan bir çalışmada, kurşun elementinin oluşturduğu renal tubuler dejenerasyon, nekroz, vakuolizasyon ve mononükleer hücre infiltrasyonu gibi histopatolojik bulguların 10 mg/kg kuersetin ile gerilediği ve normal histolojik görünüme döndüğü gözlenmiştir³². Çalışmamızda, sisplatin+kuersetin grubumuzda, sisplatin grubuna göre renal tubullerde dilatasyonun ve tubul epitel hücrelerinde vakuolizasyonun düzeldiğini tespit ettik.

Siklosporin ile oluşturulan renal hasarda kuersetinin interstisyel fibrozis, arteriyopati, glomerüler bazal membran kalınlaşması, tubuler epitel hücrelerinde vakuolizasyon ve tubul lümenine deskuamasyon bulgularını azalttığı tespit edilmiştir³³. Yaptığımız çalışmamızda kuersetin uygulaması ile epitelyal dökülme (tubular kast) ve vakuolizasyon bulgularının azaldığını gözlemledik.

Diabetik nefropati modelinde kuersetinin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada epitelyal deskuamasyon,

intrazitoplazmik vakuolizasyon, proksimal tubullerde fırçamsı kenar kaybı ve peritübüler infiltrasyon gibi histopatolojik bulguların kuersetin uygulamasıyla azaldığı bildirilmiştir¹⁵. Çalışmamızda sisplatin ile oluşan tubuler dilatasyon, tubul lümenine epitelyal döküntü (tubular kast), tubul epitel hücrelerinde vakuolizasyon ve proksimal tubullerde mikrovillus kaybının kuersetin uygulaması ile düzeldiğini tespit ettik.

Caspase-3, hücre apoptozunda anahtar bir zimojendir⁹. Yapılan bir çalışmada, deneysel meme adenokarsinomu oluşturulan sıçanlara 4 mg/kg sisplatin ve ardından için 50 mg/kg kuersetin uygulanmıştır. Sisplatinin renal tubuler epitel hücrelerinde dökülme, fırçamsı kenar kaybı, tubul lümeninde hiyalin birikimi ve tubullerin genişlemesine yol açtığı görülmüştür. Caspase-3 immün boyaması sonucunda, sisplatin ile boyama yoğunluğunun arttığı, fakat sisplatin+kuersetin grubunda boyanma yoğunluğunun azaldığı bildirilmiştir³⁴. Çalışmamızda, 7 mg/kg sisplatin ve 25 mg/kg kuersetin uygulanmış ve caspase-3 antikoru ile boyanma yoğunluğunun arttığı tespit edilmiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Sunulan çalışma, düşündüğümüz sonuçları ortaya koymasının yanı sıra, bazı sınırlamalara sahiptir. En önemli sınırlama, Kuersetinin antioksidan bir madde olması sebebiyle biyokimyasal verileri olmalıydı. Ek olarak elektron mikroskobu ile incelemelerden elde edilen verilerin doğrulanması sonuçları daha da güvenilir hale getirebilir.

SONUÇ

Sonuç olarak, sisplatinin sebep olduğu böbrek toksisitesinin tedavisinde kuersetinin histopatolojik açıdan yararlı olduğu ve apoptotik yollarda olumlu etki yaptığı görülmektedir. Bu konu ile ilgili farklı doz ve sürelerde yeni çalışmaların yapılmasının literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (etik kurul no: 2012/A-103, tarih: 09.06.2012).

Hasta Onayı: Hayvan deneyidir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: H.E., E.T., N.B., A.T., Konsept: H.E., E.T., N.B., A.T., Dizayn: H.E., E.T., N.B., A.T., Veri Toplama veya İşleme: H.E., E.T., N.B., A.T., Analiz veya Yorumlama: H.E., E.T., N.B., A.T., D.Ç., Literatür Arama: D.Ç., H.E., Yazan: D.Ç., H.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Ghosh S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorg Chem.* 2019;88:102925.
- Florea AM, Büsselberg D. Cisplatin as an anti-tumor drug: cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects. *Cancers (Basel).* 2011;3:1351-71.
- Aldossary SA. Review on pharmacology of cisplatin: clinical use, toxicity and mechanism of resistance of cisplatin. *Biomed Pharmacol J.* 2019;12:7-15.
- Verma K, Sahu S, Saha S, Bahadur S, Bhardwaj SK. Review On Quercetin And Their Beneficial Properties. *WJPPS.* 2018;7:395-403.
- Lakhanpal P, Rai DK. Quercetin: a versatile flavonoid. *Internet Journal of Medical Update.* 2007;2:22-37.
- Ranawat P, Kaushik G, Saikia UN, Pathak CM, Khanduja KL. Quercetin impairs the reproductive potential of male mice. *Andrologia.* 2013;45:56-65.
- Chang WS, Lee YJ, Lu FJ, Chiang HC. Inhibitory effects of flavonoids on xanthine oxidase. *Anticancer Res.* 1993;13:2165-70.
- Calamia KT. Current and future use of anti-TNF agents in the treatment of autoimmune, inflammatory disorders. *Adv Exp Med Biol.* 2003;528:545-9.
- Asadi M, Taghizadeh S, Kaviani E, Vakili O, Taheri-Anganeh M, Tahamtan M, et al. Caspase-3: Structure, function, and biotechnological aspects. *Biotechnol Appl Biochem.* 2021 Aug 3.
- Kim PK, Mahidhara R, Seol DW. The role of caspase-8 in resistance to cancer chemotherapy. *Drug Resist Updat.* 2001;4:293-6.
- Yang JN, Liu CX, Xu H, Pan QC. Caspases promoted DADAG-induced apoptosis in human leukemia HL-60 cells. *Acta Pharmacol Sin.* 2002;23:461-6.
- Khalilzadeh B, Shadjou N, Kanberoglu GS, Afsharan H, De La Guardia M, Charoudeh HN, et al. Advances in nanomaterial based optical biosensing and bioimaging of apoptosis via caspase-3 activity: a review. *Microchim Acta.* 2018;185:1-9.
- Katsuda H, Yamashita M, Katsura H, Yu J, Waki Y, Nagata N, et al. Protecting cisplatin-induced nephrotoxicity with cimetidine does not affect antitumor activity. *Biol Pharm Bull.* 2010;33:1867-71.
- Cao X, Liu M, Tuo J, Shen D, Chan CC. The effects of quercetin in cultured human RPE cells under oxidative stress and in Ccl2/Cx3cr1 double deficient mice. *Exp Eye Res.* 2010;91:15-25.
- Elbe H, Vardi N, Esrefoglu M, Ates B, Yologlu S, Taskapan C. Amelioration of streptozotocin-induced diabetic nephropathy by melatonin, quercetin, and resveratrol in rats. *Hum Exp Toxicol.* 2015;34:100-13.
- Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci.* 2007;334:115-24.
- Suh SM, Tashjian AH Jr, Matsuo N, Parkinson DK, Fraser D. Pathogenesis of hypocalcemia in primary hypomagnesemia: normal end-organ responsiveness to parathyroid hormone, impaired parathyroid gland function. *J Clin Invest.* 1973;52:153-60.
- Madias NE, Harrington JT. Platinum nephrotoxicity. *Am J Med.* 1978;65:307-14.
- Schilsky RL, Anderson T. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin. *Ann Intern Med.* 1979;90:929-31.
- Swainson CP, Colls BM, Fitzharris BM. Cis-platinum and distal renal tubule toxicity. *N Z Med J.* 1985;98:375-8.
- Nanji AA, Mikhael NZ, Stewart DJ. Increase in serum uric acid level associated with cisplatin therapy. Correlation with liver but not kidney platinum concentrations. *Arch Intern Med.* 1985;145:2013-4.
- Brillet G, Deray G, Jacquaud C, Mignot L, Bunker D, Meillet D, et al. Long-term renal effect of cisplatin in man. *Am J Nephrol.* 1994;14:81-4.
- Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel).* 2010;2:2490-518.
- Ma X, Yan L, Zhu Q, Shao F. Puerarin attenuates cisplatin-induced rat nephrotoxicity: The involvement of TLR4/NF-κB signaling pathway. *PLoS One.* 2017;12:e0171612.
- Hassan WN, Ameen AA, Mohamed MM. The protective Effect of Aqueous Extract of Bael (Aegle marmelos) Leaves against Cisplatin Induced Hepatotoxicity and Nephrotoxicity in Rats. *Curr Sci Int.* 2020;9:251-63.
- El-Kordy EA. Effect of Suramin on Renal Proximal Tubular Cells Damage Induced by Cisplatin in Rats (Histological and Immunohistochemical Study). *J Microsc Ultrastruct.* 2019;7:153-64.
- Conklin KA. Cancer chemotherapy and antioxidants. *J Nutr.* 2004;134:3201S-4S.
- Bentz AB. A Review of quercetin: chemistry, antioxidant properties, and bioavailability. *Journal of young investigators.* 2009 Apr 1.
- Lesjak M, Beara I, Simin N, Pintač D, Majkić T, Bekvalac K, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of quercetin and its derivatives. *Journal of Functional Foods.* 2018;40:68-75.
- Baghel SS, Shrivastava N, Baghel RS, Agrawal P, Rajput S. A review of quercetin: antioxidant and anticancer properties. *World J Pharm Pharm Sci.* 2012;1:146-60.
- Agrawal PK, Agrawal C, Blunden G. Quercetin: antiviral significance and possible COVID-19 integrative considerations. *Natural Product Communications.* 2020;15.
- Liu CM, Ma JQ, Sun YZ. Quercetin protects the rat kidney against oxidative stress-mediated DNA damage and apoptosis induced by lead. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2010;30:264-71.
- Satyanarayana PS, Singh D, Chopra K. Quercetin, a bioflavonoid, protects against oxidative stress-related renal dysfunction by cyclosporine in rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2001;23:175-81.
- Sanchez-Gonzalez PD, Lopez-Hernandez FJ, Perez-Barriocanal F, Morales AI, Lopez-Novoa JM. Quercetin reduces cisplatin nephrotoxicity in rats without compromising its anti-tumour activity. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3484-95.