

MONTELUKAST VE N-ASETİLSİSTEİN AKTİVİTESİNİN HAYVAN MODELİNDE DOKSORUBİSİN KAYNAKLI KARACİĞER HASARI ÜZERİNDEKİ KORUYUCU ETKİLERİ: PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ

PROTECTIVE EFFECTS OF MONTELUCAST AND N-ACETLYLCYSTEIN ACTIVITY ON DOXORUBICIN-INDUCED LIVER DAMAGE IN ANIMAL MODEL: PARAOXONASE AND ARYLESTERASE

Suat ÇAKINA¹ Şamil ÖZTÜRK¹ Latife Ceyda İRKİN²

¹ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Çanakkale, Türkiye

² Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Çanakkale Uygulamalı Bilimler Yüksekokulu, Çanakkale, Türkiye

ÖZET

Amaç: Doksorubisin (DOX) kemoterapötik bir ajandır ve kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. DOX uygulamasına bağlı olarak karaciğerde oksidatif stres kaynaklı toksik değişiklikler olduğunu öne süren bazı çalışmalar vardır. Bu çalışmanın amacı, DOX'un karaciğer dokusundaki oksidatif hasarını moleküler düzeyde ortaya koymak ve bu doku üzerinde DOX'un oksidatif hasarına karşı N-asetil sistein (NAC) ve Montelukast'ın koruyucu etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Otuz altı erkek sıçan eşit olarak 6 gruba ayrılmıştır. Birinci grup kontrol olarak kullanıldı. İkinci gruba tek doz DOX verildi. Üçüncü ve dördüncü gruba 28 gün boyunca sırası ile NAC ve Montelukast verildi. Beşinci ve altıncı gruba önce tek doz DOX verildikten sonra 28 gün boyunca sırası ile NAC ve Montelukast verildi. Deneyin sonunda anestezi altında tüm hayvanlardan karaciğer dokuları alındı. Bu örneklerde malondialdehid (MDA), Paraoksanaz ve Arilesteraz düzeyleri spektrofotometrik yöntemlerle belirlendi.

Bulgular: Doxo verilen grupta kontrol gurubuna göre MDA düzeyinin arttığı, paraoksanaz ve arilesteraz düzeylerinin azaldığı belirlendi. Ayrıca DOX+NAC verilen grupta MDA ve Paraoksanaz seviyesinin arttığı ancak kontrol grubu seviyelerine yaklaşmadığı belirlendi.

Sonuç: Doksorubisin uygulamasının oksidatif stresi artırdığı ve NAC uygulamasının ise artan oksidatif stresi engelleyebileceği kanaatine varıldı NAC, sıçanda DOX ile indüklenen karaciğer toksitesinde oksidatif stres ve antioksidan redoks sistemi üzerinde modülatör etkiye neden olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Doxorubicin, Liver, Montelukast, N-Acetylcysteine, Oxidative stress.

ABSTRACT

Objective: Doxorubicin (DOX) is a chemotherapeutic agent and is widely used in cancer treatment. There are some studies suggesting oxidative stress-induced toxic changes in the liver due to DOX administration. The aim of this study was to reveal the oxidative damage of DOX in liver tissue at molecular level and to evaluate the protective effect of N-acetyl cysteine and Montelukast against DOX oxidative damage.

Methods: Thirty-six male rats were equally divided into 6 groups. The first group was used as control. The second group received a single dose of DOX. The third and fourth groups received N-Acetylcysteine and Montelukast respectively for 28 days. The fifth and sixth groups received a single dose of DOX, followed by N-Acetylcysteine and Montelukast for 28 days. NAC was given for 10 days. At the end of the experiment, liver tissues were taken from all animals under anesthesia. Malondialdehyde (MDA), Paraoxanase and Arylesterase levels were determined in these samples by spectrophotometric methods.

Results: It was determined that MDA level increased, paraoxanase and arylesterase levels decreased in the group given Doxo compared to the control group. In addition, MDA and Paraoxanase levels increased in the Doxorubicin+N-Acetylsitein group, but did not approach the control group levels.

Conclusion: It was concluded that Doxorubicin administration increased oxidative stress and NAC administration could prevent the increased oxidative stress. NAC caused modulatory effects on oxidative stress and antioxidant redox system in Doxorubicin-induced liver toxicity in the rat.

Keywords: Doxorubicin, N-Acetylcysteine, Montelukast, Liver, Oxidative stress.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Suat ÇAKINA, Doç.Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,, Çanakkale, Türkiye **E-mail:** suatcakina@comu.edu.tr

Bu makaleye atıf yapmak için / Cite this article: Çakına, S., Öztürk, Ş., & İrkin, L.,C. (2024). Montelukast ve N-asetilsistein Aktivitesinin Hayvan Modelinde Doksorubisin Kaynaklı Karaciğer Hasarı Üzerindeki Koruyucu Etkileri: Paraoksanaz ve Arilesteraz. *Gevher Nesibe Journal of Medical & Health Sciences*, 9 (2), 199-206. <http://doi.org/10.5281/zenodo.11373515>

GİRİŞ

Doksorubisin (DOX), ovaryum, meme, karaciğer ve akciğer kanserleri ile lösemi ve lenfoma, gibi solid tümörlerin tedavisinde kullanılan bir anti-kanser ajandır. Kanser tedavisinde, tümör hücrelerinin hücre bölünmesini bloke edici özelliğinden yararlanılmaktadır. Ancak toksik etkisi yüksek bir antineoplastik ajan olmasından dolayı organizmada birçok organ ve doku üzerinde toksisiteye neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarla kalp, beyin, karaciğer, böbrek, deri ve ovaryum, testis gibi üreme organları üzerinde toksik etki gösterdiği bildirilmektedir (Injac et al., 2008; Koleini et al., 2019).

Karaciğerin DOX hasarına karşı en savunmasız organlardan biri olduğu bilinmektedir. DOX aracılı karaciğer hasarının mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, serbest radikal oluşumunda ve lipid peroksidasyonunda artmanın yanı sıra antioksidan enzimlerde azalmanın rol oynayabileceğini desteklemektedir (AlAsmari et al., 2021; Osataphan, Phrommintikul, Chattipakorn, & Chattipakorn, 2020).

Organlar üzerindeki toksisitesinden dolayı bu etkiyi ortadan kaldıracak veya en aza indirecek birçok ajanla çalışmalar yapılmaktadır. Bunlardan biri de N-asetilsistein (NAC)'dir. NAC, etkili bir antioksidan olan glutatyon oluşumunda rol oynayan mukolitik bir ajandır. NAC, serbest radikaller tarafından oluşturulan doku hasarına karşı koruyucu etkiye sahiptir (Chen et al., 2007; Maheswari, Saraswathy, & Santhranii, 2014).

Montelukastın antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri birçok yazar tarafından vurgulanmıştır. Şener et al. montelukastın termal hasar sonrası reaktif oksijen radikallerinden ve lipid peroksidasyonundan kaynaklanan oksidatif hasara karşı koruyucu olduğunu göstermişlerdir (Şener et al., 2005). Tuğtepe et al. montelukastın, oksidan-antioksidan durumunu dengeleyerek ve inflamatuvar mediatörlerin oluşumunu düzenleyerek böbrek üzerinde koruyucu etkileri olduğu sonucuna varmışlardır (Tuğtepe, Şener, Cetinel, Velioğlu-Oğünç, & Yeğen, 2007). Coşkun et al. montelukastın miyeloperoksidaz (MPO) düzeylerini azaltarak veya azaltarak akciğer, karaciğer, kalp ve böbrek dokuları üzerinde belirgin bir etkisi olduğunu bulmuşlardır (Coskun et al., 2011). Mohamadin et al. montelukast uygulamasının karaciğeri lipopolisakkaritin neden olduğu oksidatif hasardan koruduğunu gösterdi (Mohamadin, Elberry, Elkablawy, Gawad, & Al-Abbasi, 2011).

Lipid peroksidasyonu, membranda bulunan yağ asitlerinin, serbest oksijen radikalleri tarafından yıkılması reaksiyonudur. Lipid hidroperoksitlerinin yıkımı ile oluşan yağ asitlerinin peroksidasyonunda tiyobarbitürik asitle ölçülebilen malondialdehid (MDA) meydana gelir. Bu yöntem lipid peroksid seviyelerinin ölçülmesinde sıklıkla tercih edilen bir metoddur. Lipid peroksidasyonu, hücre hasarlarına yol açan değişiklikler yaparak hastalık patogeneğinde önemli bir rol oynarlar (BahÇeciOĞLU & Yılmaz, 2000)

Paraoksonaz (PON1) ve Arilesteraz (ARE), aktif merkezleri benzeyen ve aynı gen tarafından kodlanan enzimlerdir. PON1 enzimi LDL'nin oksidasyonunu önleme ve çok sayıda serbest radikali nötralize etme özelliğinden dolayı antioksidan özellik göstermektedir. ARE ise, PON1'deki değişimlerden etkilenmediği kabul edilmektedir (Gil, Pla, Gonzalvo, Hernández, & Villanueva, 1993; Nurlu Ayan, Karasu, & Kavutçu, 2019; Yavaş & Kilitci, 2023).

Bu çalışmanın amacı, DOX'un karaciğer dokusundaki oksidatif hasarını moleküler düzeyde ortaya koymak ve bu doku üzerinde DOX'un oksidatif hasarına karşı NAC ve Montelukast'ın koruyucu etkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Etik Kurul Onay Bilgisi

Çalışmamız için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kuruluna başvuruldu ve 2022-2200189432 protokol kodu ile etik kurul onayı alındı.

Hayvanlar

Çalışmada erişkin wistar albino olan ratlar kullanıldı (ortalama ağırlıkları 200-250 gr). 36 adet rat her grupta eşit sayıda olmak üzere 6 gruba ayrılmıştır. Deney hayvanlarının bakım ve uygulamaları ulusal ve uluslararası yasalara uygun olarak yapıldı. Ratların 12 saat aydınlık/karanlık periyodunda ve oda sıcaklığında (21±3°C) yeterli su ve standart sıçan yemi ile (adlibitum) barınmaları sağlandı.

Deney Grupları

G1 (n=6): Kontrol grubu

G2 (n=6): DOX (2 mg/kg, IP);

G3 (n=6): NAC (50 mg/kg/gün gavaj);

G4 (n=6): Montelukast (10 mg/kg/gün IP)

G5 (n=6): DOX (2 mg/kg Doksorubisin, IP)+ NAC (50 mg/kg/gün gavaj)

G6 (n=6): DOX (2 mg/kg Doksorubisin, IP)+ Montelukast (10 mg/kg/gün IP)

G2, G5 ve G6 gruplarına tek doz DOX uygulandı. G3 ve G4 grubuna 28 gün boyunca sırası ile NAC ve Montelukast verildi. G5 ve G6 grubuna önce tek doz DOX verildikten sonra 28 gün boyunca sırası ile NAC ve Montelukast verildi. Verilen bu ilaçlar literatür taraması yapılarak belirlendi (AlAsmari et al., 2021; Coskun et al., 2011; Koçkar et al., 2010; Mohamadin et al., 2011). 29. günde ratlar anestezi altında sakrifiye edilerek karaciğer doku örnekleri alındı ve doku örnekleri ölçümler yapılmaya kadar -80 °C'de muhafaza edilmiştir.

Doku homejinantların hazırlanması

Tartılan doku üzerine 140 mM KCl tamponu (pH: 7,4), 1:9 (w/v) oranında eklendi. Doku homojenizatörü yardımıyla buzlu ortamda 10-15 sn kadar homojenize edildi ve elde edilen homojenatlar santrifüj edildikten sonra (3000 rpm, +4 °C'de 5 dk) süpernatantlar ölçüm yapılmaya kadar -80 °C'de saklandı.

Dokuda MDA ölçümü

Karaciğer dokusunda MDA tayini, tiyobarbitürik asit ile reaksiyona giren MDA pembe renkli bir kompleks oluşturmaktadır. Bu çözeltinin absorpsiyonunun spektrofotometrik ölçümü (532 nm) ile lipid peroksidasyonun düzeyi belirlenmektedir. Doku MDA düzeyleri nmol/g olarak ifade edilmiştir.

PON1 ve ARE aktivitelerinin analizi

PON1 ve ARE aktiviteleri Beckman Coulter AU680 otoanalizöründe, Erel tarafından geliştirilen ticari kitler (Relassay, Türkiye) kullanılarak yapılmıştır. Bu metotta, paraokson hidroliz (dietilnitrofenilfosfat) oranı, 37 °C'de 412 nm dalga boyunda absorpsiyon artışı izlenerek ölçülmektedir. Üretilen p-nitrofenol miktarı, pH 8.5'da 18290 M⁻¹ cm⁻¹ olan molar absorpsiyon katsayısı ile hesaplanmıştır. Arilesteraz aktivitesini ölçmek için bir substrat olarak fenil asetat kullanılmıştır. Reaksiyon sonucu oluşan fenol, 1310 M⁻¹ cm⁻¹ mol molar soğurma katsayısından yararlanılarak hesaplanmıştır. Bir ünite arilesteraz aktivitesi, 1 µmol üretilen fenol/dakika denklemi ile yukarıdaki şartlar altında hesaplanmıştır. Doku PON1 ve ARE düzeyleri U/g olarak ifade edilmiştir.

İstatistiksel analiz

Değerler ortalama ± standart sapma (SD) olarak verilmiştir. İstatistiksel analiz SPSS, sürüm 19.0 kullanılarak gerçekleştirilmiştir. (SPSS, IBM Şirketi). Sürekli değişkenler için iki grup arasındaki karşılaştırma Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Çoklu karşılaştırmalar tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile gerçekleştirilmiştir. P değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

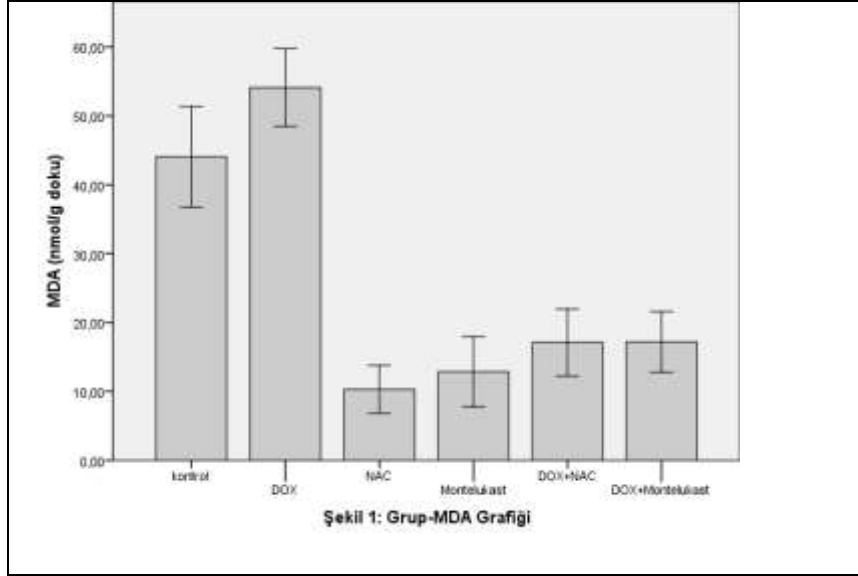
BULGULAR

Gruplara ait MDA düzeyleri sırasıyla Tablo 1. ve Şekil 1.'de sunuldu. DOX uygulanan ratlarda (Grup 2) karaciğer MDA (p<0.05) düzeylerinde kontrol grubuna göre önemli artışların olduğu, diğer yandan doksorubisin uygulamasını takiben NAC (grup 5) ve Montelukast verilen grupta (Grup 6) karaciğer MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre azaldığı görüldü (p<0.05).

Tablo 1. MDA analiz sonuçları

Grup	MDA (nmol/g doku)	P değeri
G1	44.04±6.98	
G2	54.09±3.37	0.020 ^{§p}
G3	10.30±3.33	<0.001 ^{¶p}
G4	12.84±2.23	<0.001 ^{‡p}
G5	17.10±1.63 ^{#p}	<0.001 ^{#p}
G6	17.19±1.21 [*]	<0.001 [*]

G1: Kontrol grubu; G2: DOX; G3: NAC; G4: Montelukast; G5: DOX + NAC; G6: DOX + Montelukast
Grup Karşılaştırmaları: §p= grup1 ve grup 2; ¶p= grup 1 ve grup 3; ‡p= grup1 ve grup 4; #p= grup 2 ve grup 5;
* grup 2 ve grup 6.

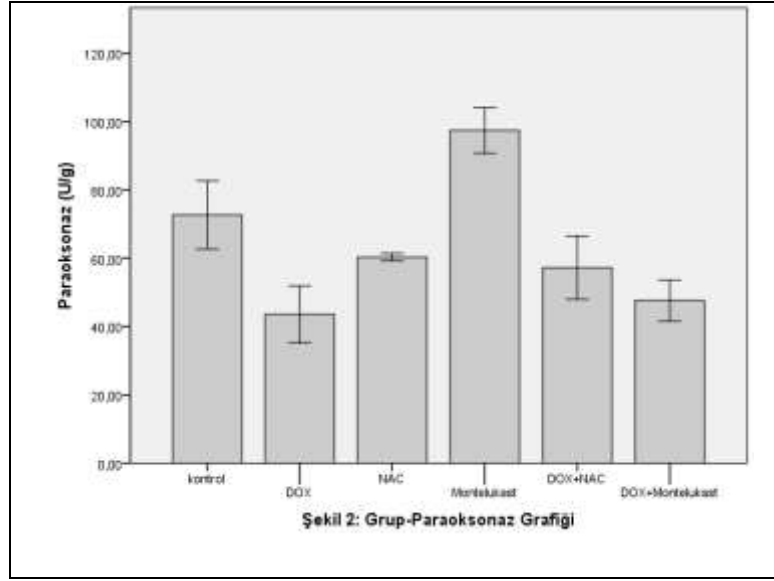


Gruplara ait PON1 düzeyleri sırasıyla Tablo 2 ve Şekil 2’de sunuldu. DOX uygulanan ratlarda (Grup 2) karaciğer PON1 düzeylerinde kontrol grubuna göre önemli azalışın olduğu ($p<0.05$) ve DOX uygulamasını takiben NAC (grup 5) ve Montelukast verilen grupta (Grup 6) karaciğer MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre azaldığı görüldü ($p<0.05$).

Tablo 2. PON1 analiz sonuçları

Grup	PON1 (U/g)	P değeri
G1	72.67±9.45	
G2	43.56±9.95	<0.001 ^{§p}
G3	60.29±1.07	0.020 ^{¶p}
G4	97.40±6.35	<0.001 ^{‡p}
G5	57.25±8.81	0.018 ^{#p}
G6	47.59±5.73	0.342 [*]

G1: Kontrol grubu; G2: DOX; G3: NAC; G4: Montelukast; G5: DOX + NAC; G6: DOX + Montelukast
Grup Karşılaştırmaları: §p= grup1 ve grup 2; ¶p= grup 1 ve grup 3; ‡p= grup1 ve grup 4; #p= grup 2 ve grup 5;
* grup 2 ve grup 6..



Gruplara ait ARE düzeyleri Tablo 3 ve Şekil 3’de sunuldu. Montelukast verilen grupta (Grup 4) karaciğer ARE düzeylerinin kontrol grubuna göre azaldığı görüldü ($p < 0.05$).

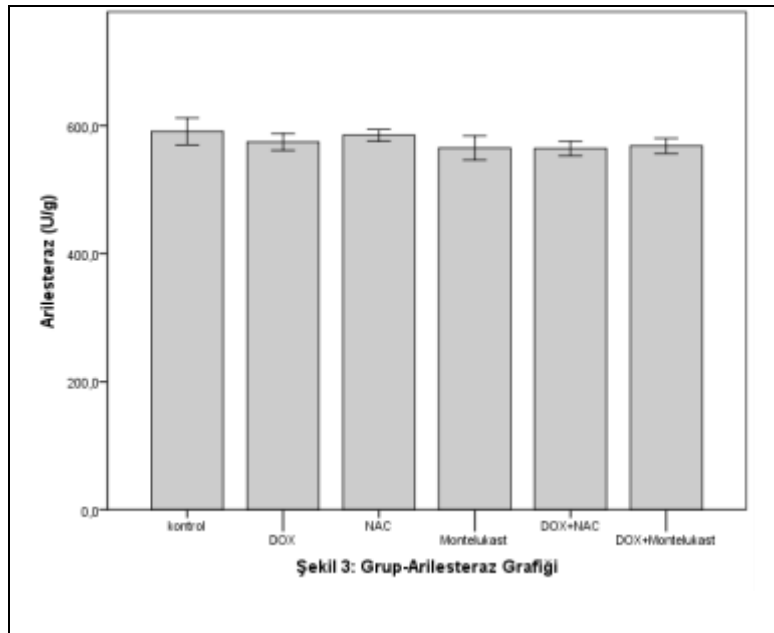
Tablo 3. ARE analiz sonuçları

Grup	ARE (U/g)	P değeri
G1	590.93±19.84	
G2	574.56±12.50	0.120 ^{§P}
G3	584.92±8.63	0.510 ^{¶P}
G4	565.15±18.13	0.041 ^{‡P}
G5	564.21±10.75	0.156 ^{#P}
G6	568.41±11.36	0.394 [*]

G1: Kontrol grubu; G2: DOX; G3: NAC; G4: Montelukast; G5: DOX + NAC; G6: DOX + Montelukast

Grup Karşılaştırmaları: §p= grup1 ve grup 2; ¶p= grup 1 ve grup 3; ‡p= grup1 ve grup 4; #p= grup 2 ve grup 5;

* grup 2 ve grup 6.



TARTIŞMA

DOX, katı tümörler ve kan kanserleri de dahil olmak üzere çeşitli kötü huylu hastalıkları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, hem normal hem de kanserli hücreler üzerindeki olumsuz etkisi nedeniyle etkinliği sınırlıdır (Kara & Kilitçi, 2023). Bilgiç ve arkadaşları tek doz doksorubisinin akut karaciğer hasarına yol açabileceğini göstermiştir (Bilgiç & Ozgocmen, 2019). Bu nedenle, çalışmamızda biz de tek doz doksorubisin uyguladık.

Bu çalışmanın sonuçları doksorubisinin uygulamasının MDA seviyelerinde önemli bir artışa neden olduğunu göstermiştir. Sonuçlarımız, DOX tedavisinden sonra karaciğerde MDA artışına ilişkin önceki raporlarla uyumludur (Bulucu et al., 2009; Coskun et al., 2011; E. S. Park et al., 2003; Powell & McCay, 1995). DOX, ROS üretimine yol açan antioksidan redoks döngüsüne uğrar; DOX semikinon radikalleri üretir, bunlar da moleküler oksijenle reaksiyona girer ve uygulamadan sonra erken bir aşamada diğer ROS'ları sağlar. DOX sitokrom P-450 enziminin aktivasyonu nedeniyle sıçan karaciğerinde oksidatif strese neden olduğu da bildirilmiştir (Koçkar et al., 2010).

Bu çalışmamızda DOX ile birlikte, NAC veya Montelukast ilave edildiğinde doku MDA seviyelerini artırarak, kontrol grubu seviyesine yaklaştırarak bu etkileri hafifletebileceğini varsaydık. Çalışmamız, NAC veya Montelukast'ın DOX'un neden olduğu biyokimyasal hasarı iyileştirebileceği sonucuna varılmıştır. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, NAC veya Montelukast'ın karaciğerin DOX karşı olumsuz reaksiyonları üzerindeki olumlu etkisini gösteren ilk çalışmadır.

Prasanna ve arkadaşları oksidatif stresin DOX kaynaklı karaciğer hasarının birincil nedeni olduğunu bildirmişlerdir. DOX kaynaklı oksidatif stresin bir sonucu olarak, elektronlar oksijenden kaybolur ve süperoksit radikalleri ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimine yol açar. Yüksek ROS seviyeleri de lipid peroksidasyonunda artışa neden olarak sonuçta hepatositlere ve karaciğere zarar verir (Prasanna, Renu, & Valsala Gopalakrishnan, 2020). Çalışmamızda, DOX+NAC grubunda DOX+Montelukast grubuna göre PON1 seviyesini artırdığı bulunmuştur ($p<0.05$). Yapılan çalışmalarda NAC oksidanları doğrudan temizlediği ve hücre içi GSH'ı artırdığı gösterilmiştir ki bu da ROS ile ilişkili oksidatif stresten korur (Im & Lee, 2011; Kara & Kilitçi, 2023; M.-S. Park, So, & Bahk, 2015). Çeşitli çalışmalarda, NAC ilavesinin sıçan karaciğerinde artan MDA seviyelerini azalttığı tespit edilmiştir (Bulucu et al., 2009; Kılçık et al., 2008; Liu et al., 2007; Mansour, Hafez, Fahmy, & Hanafi, 2008; E. S. Park et al., 2003). Benzer şekilde, Bulucu ve ark. DOX+NAC uygulamasıyla sıçanların karaciğerinde GSH-Px aktivitesinin değişmediğini gözlemlemiştir. NAC hem güçlü bir antioksidan hem de indirgenmiş glutatyonun (GSH) öncüsüdür (Liu et al., 2007; Mansour et al., 2008; Ozcelik, Erisir, Güler, & Baykara, 2020).

SONUÇ

Sonuç olarak, DOX+NAC uygulanan ratların karaciğer dokusunda MDA değerlerinin incelenmesinde; NAC'ın karaciğerdeki MDA içeriğini azalttığı, ancak kontrol değerlerine geri döndüremediği bulunmuştur. Doksorubisin grubundaki karaciğer sonuçlarımız, Doksorubisin uygulanan hayvanların ve insanların farklı dokularında genel bir antioksidan anormallik ile tutarlıdır. Bununla birlikte, NAC, sıçanda Doksorubisin ile indüklenen karaciğer toksisitesinde oksidatif stres ve antioksidan redoks sistemi üzerinde modülatör etkiye neden olmuştur. NAC'ın antioksidan sistemler üzerindeki faydalı etkileri karaciğerdeki lipid peroksidasyon seviyelerinin düzenlenmesi olmuştur.

Teşekkür

Çalışmamız boyunca gösterdikleri çabalardan dolayı tüm laboratuvar personelimize teşekkür ederiz..

Çıkar Çatışması

Araştırma ile ilgili yazarlar arasında herhangi bir çatışma söz konusu değildir.

Yazar Katkısı

Çalışma Çerçevesi, Desen: SÇ; **Materyal, Metot ve Veri Toplama:** SÇ,ŞÖ,LCİ; **Analiz Yapma ve Yorumlama:** SÇ,ŞÖ,LCİ; **Yazma ve Revizyon:** SÇ, LCİ

Finans Desteği

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince Desteklenmiştir. Proje Numarası: TSA-2022-4230

KAYNAKLAR

- AlAsmari, A. F., Alharbi, M., Alqahtani, F., Alasmari, F., AlSwayyed, M., Alzarea, S. I., Ali, N. (2021). Diosmin Alleviates Doxorubicin-Induced Liver Injury via Modulation of Oxidative Stress-Mediated Hepatic Inflammation and Apoptosis via NfκB and MAPK Pathway: A Preclinical Study. *Antioxidants (Basel)*, 10(12). doi:10.3390/antiox10121998.
- Bahcecioglu, İ. H., & Yilmaz, S. (2000). Karbontetraklorür ile siroz oluşturulmuş ratlarda lipid peroksidasyonu, antioksidant enzim ve privat kinaz aktiviteleri. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 24(1), 25-28.
- Bilgic, S., & Ozgocmen, M. (2019). The protective effect of misoprostol against doxorubicin induced liver injury. *Biotech Histochem*, 94(8), 583-591. doi:10.1080/10520295.2019.1605457.
- Bulucu, F., Ocal, R., Karadurmus, N., Sahin, M., Kenar, L., Aydin, A., Yaman, H. (2009). Effects of N-acetylcysteine, deferoxamine and selenium on doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Biol Trace Elem Res*, 132(1-3), 184-196. doi:10.1007/s12011-009-8377-y.
- Chen, C. F., Hsueh, C. W., Tang, T. S., Wang, D., Shen, C. Y., & Pei, J. S. (2007). Reperfusion liver injury-induced superoxide dismutase and catalase expressions and the protective effects of N-acetyl cysteine. *Transplant Proc*, 39(4), 858-860. doi:10.1016/j.transproceed.2007.02.018.
- Coskun, A. K., Yigiter, M., Oral, A., Odabasoglu, F., Halici, Z., Menten, O., Suleyman, H. (2011). The effects of montelukast on antioxidant enzymes and proinflammatory cytokines on the heart, liver, lungs, and kidneys in a rat model of cecal ligation and puncture-induced sepsis. *ScientificWorldJournal*, 11, 1341-1356. doi:10.1100/tsw.2011.122.
- Gil, F., Pla, A., Gonzalvo, M. C., Hernández, A. F., & Villanueva, E. (1993). Rat liver paraoxonase: subcellular distribution and characterization. *Chem Biol Interact*, 87(1-3), 149-154. doi:10.1016/0009-2797(93)90036-x.
- Im, D. Y., & Lee, K. I. J. T. K. J. o. M. C. S. (2011). Antioxidative and Antibacterial Activity and Tyrosinase Inhibitory Activity of the Extract and Fractions from *Taraxacum coreanum* Nakai. 19, 238-245.
- Injac, R., Boskovic, M., Perse, M., Koprivec-Furlan, E., Cerar, A., Djordjevic, A., & Strukelj, B. (2008). Acute doxorubicin nephrotoxicity in rats with malignant neoplasm can be successfully treated with fullereneol C60(OH)24 via suppression of oxidative stress. *Pharmacol Rep*, 60(5), 742-749.
- Kara, Ö., & Kilitçi, A. (2023). Efficacy of *Taraxacum officinale* in liver damage caused by doxorubicin in rats: *Taraxacum* and doxorubicin-induced liver toxicity. *Journal of Surgery and Medicine*, 7(6), 379-382. doi:10.28982/josam.7464.
- Kilciksiz, S., Demirel, C., Erdal, N., Gürgül, S., Tamer, L., Ayaz, L., & Ors, Y. (2008). The effect of N-acetylcysteine on biomarkers for radiation-induced oxidative damage in a rat model. *Acta Med Okayama*, 62(6), 403-409. doi:10.18926/amo/30946.
- Koçkar, M. C., Nazıroğlu, M., Celik, O., Tola, H. T., Bayram, D., & Koyu, A. (2010). N-acetylcysteine modulates doxorubicin-induced oxidative stress and antioxidant vitamin concentrations in liver of rats. *Cell Biochem Funct*, 28(8), 673-677. doi:10.1002/cbf.1707.
- Koleini, N., Nickel, B. E., Edel, A. L., Fandrich, R. R., Ravandi, A., & Kardami, E. (2019). Oxidized phospholipids in Doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Chem Biol Interact*, 303, 35-39. doi:10.1016/j.cbi.2019.01.032.
- Liu, Y., Zhang, H., Zhang, L., Zhou, Q., Wang, X., Long, J., Zhao, W. (2007). Antioxidant N-acetylcysteine attenuates the acute liver injury caused by X-ray in mice. *Eur J Pharmacol*, 575(1-3), 142-148. doi:10.1016/j.ejphar.2007.07.026.
- Maheswari, E., Saraswathy, G. R., & Santhranii, T. (2014). Hepatoprotective and antioxidant activity of N-acetyl cysteine in carbamazepine-administered rats. *Indian J Pharmacol*, 46(2), 211-215. doi:10.4103/0253-7613.129321.
- Mansour, H. H., Hafez, H. F., Fahmy, N. M., & Hanafi, N. (2008). Protective effect of N-acetylcysteine against radiation induced DNA damage and hepatic toxicity in rats. *Biochem Pharmacol*, 75(3), 773-780. doi:10.1016/j.bcp.2007.09.018.
- Mohamadin, A. M., Elberry, A. A., Elkablawy, M. A., Gawad, H. S., & Al-Abbasi, F. A. (2011). Montelukast, a leukotriene receptor antagonist abrogates lipopolysaccharide-induced toxicity and oxidative stress in rat liver. *Pathophysiology*, 18(3), 235-242. doi:10.1016/j.pathophys.2011.02.003.
- Nurlu Ayan, N., Karasu, C., & Kavutçu, M. (2019). The Protective Effect of Stobadine on Lipid Peroxidation and Paraoxonase-1 Enzyme Activity in the Liver Tissues of Streptozotocin- Induced Diabetic Rats. *Medeniyet Medical Journal*, 34(1), 76-82. doi:10.5222/MMJ.2019.73383.
- Osataphan, N., Phrommintikul, A., Chattipakorn, S. C., & Chattipakorn, N. (2020). Effects of doxorubicin-induced cardiotoxicity on cardiac mitochondrial dynamics and mitochondrial function: Insights for future interventions. *J Cell Mol Med*, 24(12), 6534-6557. doi:10.1111/jcmm.15305.

- Ozcelik, M., Erisir, M., Güler, O., & Baykara, M. (2020). The Effect of N-Acetylcysteine on Oxidant/Antioxidant Status in Irradiated Rats. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 17, 195-200. doi:10.32707/ercivet.828349.
- Park, E. S., Kim, S. D., Lee, M. H., Lee, H. S., Lee, I. S., Sung, J. K., & Yoon, Y. S. (2003). Protective effects of N-acetylcysteine and selenium against doxorubicin toxicity in rats. *J Vet Sci*, 4(2), 129-136.
- Park, M.-S., So, J.-S., & Bahk, G.-J. (2015). Antioxidative and Anticancer Activities of Water Extracts from Different Parts of *Taraxacum coreanum* Nakai Cultivated in Korea. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*, 44, 1234-1240. doi:10.3746/jkfn.2015.44.8.1234.
- Powell, S. R., & McCay, P. B. (1995). Inhibition of doxorubicin-induced membrane damage by thiol compounds: toxicologic implications of a glutathione-dependent microsomal factor. *Free Radic Biol Med*, 18(2), 159-168. doi:10.1016/0891-5849(94)00109-w.
- Prasanna, P. L., Renu, K., & Valsala Gopalakrishnan, A. (2020). New molecular and biochemical insights of doxorubicin-induced hepatotoxicity. *Life Sciences*, 250, 117599. doi:https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117599.
- Sener, G., Kabasakal, L., Cetinel, S., Contuk, G., Gedik, N., & Yeğen, B. C. (2005). Leukotriene receptor blocker montelukast protects against burn-induced oxidative injury of the skin and remote organs. *Burns*, 31(5), 587-596. doi:10.1016/j.burns.2005.01.012.
- Tuğtepe, H., Sener, G., Cetinel, S., Veliöğlü-Oğünç, A., & Yeğen, B. C. (2007). Oxidative renal damage in pyelonephritic rats is ameliorated by montelukast, a selective leukotriene CysLT1 receptor antagonist. *Eur J Pharmacol*, 557(1), 69-75. doi:10.1016/j.ejphar.2006.11.009.
- Yavaş, M. C., & Kilitci, A. (2023). The effect of radiofrequency electromagnetic radiation on rat liver tissue and serum paraoxonase (PON1). *Annals of Medical Research*, 30(10), 1245-1249. doi:10.5455/annalsmedres.2023.08.210.