

Effect of Taxifolin on DNA Mutation in Heart Myocardial Tissue Induced by Paclitaxel-Associated Oxidative Stress in Rats

Taxifolinin, Sıçanlarda Paklitaksel İlişkili Oksidatif Stresle İndüklenen Kalp Myokard Dokusunda DNA Mutasyonuna Etkisi

Renad Mammadov 

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

Cite this article as: Mammadov R. Effect of Taxifolin on DNA Mutation in Heart Myocardial Tissue Induced by Paclitaxel-Associated Oxidative Stress in Rats. Arch Basic Clin Res 2021; 3(2): 53-8.

ORCID iD of the author: R.M. 0000-0002-5785-1960.

ABSTRACT

Objective: Paclitaxel is a taxane-derived anticancer drug widely used in the treatment of many cancers. Cardiac toxicity is well known. It has been reported that paclitaxel reduces the total antioxidant capacity, increases lipid peroxidation and causes DNA damage in heart tissue. Our study suggests that taxifolin, a powerful antioxidant, may be useful in preventing paclitaxel-related heart damage. The effect of taxifolin on paclitaxel-induced oxidative heart damage were not found in literature. Aim of the study is to biochemically investigate the effect of taxifolin on paclitaxel-induced oxidative heart damage in rats.

Materials and Methods: The animals were divided into a healthy group (HG) treated with distilled water, paclitaxel treated control (PAC) and paclitaxel + taxifolin (PAT) groups.

Results: In the heart tissue of rats receiving paclitaxel, the amount of GSH was lower than taxifolin and the healthy groups. The amount of MDA, TPI, CK-MB and 8OHdG was significantly higher than taxifolin and the healthy group.

Conclusion: Paclitaxel caused oxidative stress and changed the oxidant-antioxidant balance in favor of oxidants, while Taxifolin changed the oxidant-antioxidant balance in favor of antioxidants and significantly prevented the 8OHdG increase. This information suggests that taxifolin may be useful in preventing paclitaxel-associated oxidative heart damage.

Keywords: DNA, mutation, myocardium, oxidative stress, paclitaxel, taxifolin

ÖZ

Amaç: Paklitaksel birçok kanserin tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılan ve kardiyak toksisitesi en iyi bilinen taxane türevi anti-kanser bir ilaçtır. Paklitakselin kalp dokusunda total antioksidan kapasiteyi düşürdüğü, lipid peroksidasyonunu artırdığı ve DNA hasarına yol açtığı bildirilmiştir. Çalışmamız güçlü antioksidan olan taxifolinin paklitaksel ilişkili kalp hasarını önlemede yararlı olabileceğine işaret etmektedir. Literatür taramalarında taxifolinin paklitaksel ile indüklenen oksidatif kalp hasarına etkisini araştıran çalışmalara rastlanmadı. Amacımız taxifolinin sıçanlarda paklitaksel ile indüklenen oksidatif kalp hasarına etkisini biyokimyasal olarak araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Hayvanlar distile su uygulanan sağlıklı grup (SG), paklitaksel uygulanan kontrol (PAC) grubu ve paklitaksel+taxifolin (PAT) uygulanan grup olarak ayrıldı.

Bulgular: Paklitaksel alan sıçanların kalp dokusunda GSH miktarı düşük, MDA, TP I ve CK-MB ve 8OHdG miktarı ise taxifolin ve sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Paclitaxel oksidatif strese yol açmış ve oksidan antioksidan dengeyi oksidanların lehine değiştirenken, Taxifolin oksidan antioksidan dengeyi antioksidanların lehine değiştirmiştir ve 8OHdG artışını anlamlı olarak önlemiştir. Bu bilgiler, taxifolinin paclitaxelle ilişkili oksidatif kalp hasarını önlemede yararlı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: DNA, mutasyon, myokard, oksidatif stres, paklitaksel, taxifolinin

GİRİŞ

Kemoterapi kullanımının yaygınlaşması ile kanser tedavisinde başarı oranı belirgin olarak yükselmektedir. Ancak, kemoterapiye bağlı erken ve geç dönemde kardiyak yan etkilere maruz kalan kişi sayısı da artmaktadır. Paklitaksel, kardiyak toksisitesi iyi bilinen taxane türevi antikanser bir ilaçtır (1, 2). Paklitaxelin kalp fonksiyon bozukluğu, miyokardiyal iskemi ve infarktüse kadar götürebilen yan etkileri bildirilmiştir (3). Paklitakselin bu ciddi yan etkileri ya düşük dozlarda kullanılmasına ya da tedaviden çıkarılmasına neden olmaktadır. Paklitakselin kalp dokusunda lipid peroksidasyonunu artırdığı, total antioksidan kapasiteyi düşürdüğü bildirilmiştir (4). Antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz kalması ve serbest radikallerin aşırı üretimi lipid peroksidasyonu ve DNA hasarına yol açar (5). DNA hasarı oksidatif stresi belirlemede önemli göstergelerden biri olmuştur (6). DNA oksidatif hasarı onarılamazsa DNA mutasyona uğratılır. 8-hidroksiguanin'in (8-OHGua), DNA'nın mutajenik bir şekli olduğu kabul edilmiştir (5, 7). Bu bilgiler, paklitakselin kalp dokusunda oksidatif strese yol açtığını göstermektedir ve antioksidan uygulamanın paklitaksel ilişkili kalp hasarını önlemede yararlı olabileceğini işaret etmektedir. Çalışmamızda paklitaksel kardiyotoksitesine karşı etkisini deneyeceğimiz güçlü bir antioksidan olan Taxifolin (3,5,7,3,4-pentahydroxy flavanone veya dihydroquercetin), turuncgiller ve soğanda bol miktarda bulunan bir flavonoiddir (8). Literatür taramalarında taxifolinin paklitaksel ile indüklenen oksidatif kalp hasarına etkisini araştıran çalışmalara rastlanmadı. Bu nedenle çalışmamızın amacı, taxifolinin sıçanlarda paklitaksel ile indüklenen oksidatif kalp hasarına etkisini biyokimyasal olarak araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hayvanlar

Deneyde ağırlıkları 225-238 gram arasında değişen toplam 18 adet albino wistar türü erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanların tümü, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneyisel Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edildi. Çalışma Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı ile yapılmıştır (Toplantı sayısı:4, Karar No:82, 30.03.2018).

Hayvanlar Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gruplar halinde normal oda sıcaklığında (22 °C) uygun şartlar altında barındırıldı ve beslendi.

Kimyasal maddeler

Deneyde kullanılan paklitaksel Actavis İstanbul İlaç San ve Tic Ltd Şti (Türkiye), thiopental sodium was provided by IE Ulagay-Turkey, taxifolin Evalar-Rusyadan temin edildi.

Deney grupları

Deney hayvanları, paklitaksel uygulanan kontrol (PAC), paklitaksel+ taxifolin (PAT) ve distile su uygulanan sağlıklı gruplara (SG) ayrıldı.

Deney prosedürü

Sıçanların PAT grubuna taxifolin 50 mg/kg dozda gavaj ile oral yoldan uygulandı. PAC ve SG gruplarına ise çözücü olarak distile su aynı hacimde (0.5 ml) aynı yoldan verildi. Taxifolin ve distile su uygulandıktan bir saat sonra hayvanların PAT ve PAC grubuna paklitaksel 2 mg/kg doz iki gün ara ile intraperitoneal (i.p) yoldan enjekte edildi. Bu süre sonunda hayvanların kalp dokuları çıkartıldı ve kalp dokularında malondialdehid (MDA), total glutatyon ve DNA'nın mutajenik şekli olan 8-hidroksiguanin'in (8-OHGua) miktar ölçümü yapıldı. Ayrıca, alınan kan örneklerinde kreatin kinaz MB (CK-MB) ve troponin I (TP I) düzeyleri tayin edildi.

DNA Oksidasyon Analizi

Dokunun hazırlanması

50-200 mg doku buzda ya da +4 °C'de 1 mL homojenizasyon tamponu ile (30 mM Tris pH 8, 10 mM EDTA, 10 mM 2-merkapto etanol, %0.5 (v/v) Triton X-100) mekanik homojenizatör ile homojenize edildi. Elde edilen karışım 10 dakika 1000 g' de santrifüj edilerek süpernatant kısmı atıldı. Elde edilen pellet 1 mL ekstraksiyon tamponu ile (0.1 M Tris pH 8, 0.1 M NaCl, 20 mM EDTA) tekrar süpansedildi ve 30 sn vortexlenerek homojen hale getirildi. Daha sonra 1000'g de 2 dk santrifüj edildi. Elde edilen pellet tekrar ekstraksiyon tamponu ile süspansedildi. Süspansiyon vortexlenerek iyice karışması sağlandı. Karışıma 400 µL fenol eklendi ve 1 dakika kuvvetlice vortexlendi. Fazların ayrılması için oda sıcaklığında 10 dakika beklendi ve üst faz ayrılarak temiz bir tüpe konuldu. Temiz tüpe alınan kısma 400 µL kloroform-izopropanol eklenerek (24:1) 10000 g' de 10 dakika santrifüj edildi ve üst faz yine temiz bir tüpe alındı. Son santrifüjden elde edilen karışıma 40 µL 3 M sodyum asetat pH=5 ve 800 µL buz soğukluğunda etanol eklenerek yavaşça alt üst edilerek karışması sağlandı. 10000'g de 15 dakika santrifüj edildi üstte kalan kısım tamamen uzaklaştırıldı ve altta kalan kısma 1 mL %70' lik etanol eklendi (9).

Formik asitle DNA hidroliz işlemi

Son olarak elde edilen 1 mL'lik karışıma 0.5 mL %60'lık formik asit eklendi. Tüplerin ağzı kapatılıp 60 dakika 150 °C 'de bekletildi. Tüplerin soğuması beklendikten sonra, soğuyan tüplerdeki formik asitin uzaklaşması için oda sıcaklığında bekletildi ve yaklaşık 1 mL'lik karışım -20 °C de çalışma gününe kadar saklandı (10).

MDA analizi

MDA ölçümü MDA'nın sıcak asidik ortamda tiyobarbitürik asitle oluşturduğu rengin 532 nm'de optik dansitesinin ölçülmesi prensibine dayanan Ohkawa ve arkadaşlarının metoduna göre yapıldı. 25 örnek üzerine, 25 sodyum dodesil sülfat (80 g/L), 1 mL mix karışım (200 g/L asetik asit + 1.5 mL 8 g/L 2-tiyobarbitürik asit) eklenerek 95 °C'de 60 dakika ısıtıldı. Soğutulduktan sonra 4000 devirde 10 dakika

santrifüj edildi. Üst tabakanın absorbanısı 532 nm'de ölçüldü. Standart olarak 1,1,3,3-tetraetoksipropen kullanılarak çizilen kalibrasyon grafiğinden numunedeki MDA miktarı hesaplandı (11).

tGSH Analizi

tGSH analizi Sedlak ve ark. göre yapıldı (12).

8-Hidroksiguanin'in HPLC ile analizi

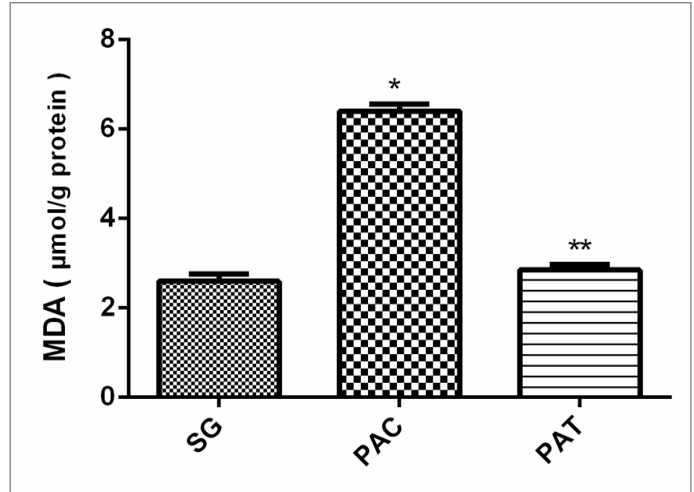
8-OHdG ve deoksiguanin (dG) seviyeleri daha önceden tanımlanmış olan sistemlerle çeşitli dalga boylarında HPLC-UV ve HPLC-ECD elektrokimyasal dedektörlerle HPLC'de ölçüldü. HPLC analizinden önce, hidrolize DNA örnekleri HPLC eluenti ile yeniden çözülürdü. Son hacim 1 mL oldu. 20 µL son hidrolizat HPLC-ECD enjekte edildi. (HP, HP 1049A ECD dedektör, Agilent 1100 modular sistemler HP 1049A ECD dedektör, Almanya) Ters faz C18 (RP-C18) analitik kolon (250 mm x 4.6 mm x 4.0 µm, Phenomenex, CA) kullanıldı. Mobil faz, dakikada 1 mL akış hızına sahip olan asetonitril (97: 3, v/v) içeren 0.05 M potasyum fosfat [pH 5.5] tamponundan meydana gelmekteydi. dG konsantrasyonunun 245 nm'de absorbanısı ölçülerek, 8-OHdG elektrokimyasal okumayla (600 mV) gözlemlendi. dG ve 8-OHdG, Sigma marka dG ve 8-OHdG standartları kullanılarak miktarları belirlendi. DNA hasarı göstergesi olarak 8-OHdG7 dG106 verildi (13, 14).

Troponin I (TP I) tayini

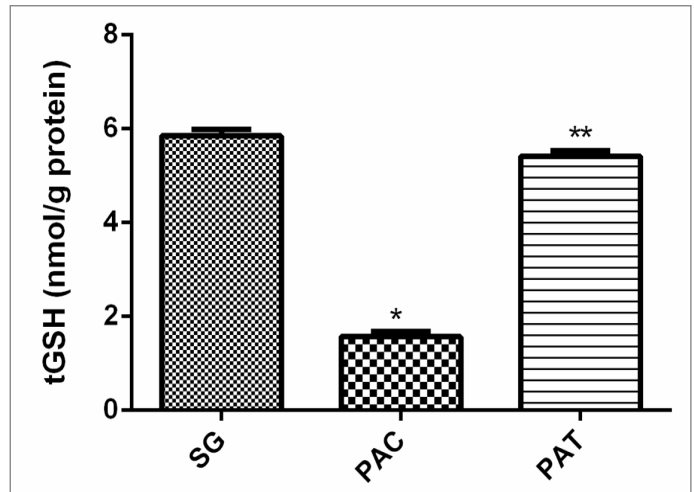
Hayvanlardan elde edilen plazmada Troponin I seviyeleri VIDAS Troponin I Ultra kitinde, ELFA (Enzyme- Linked Fluorescent Assay) tekniği kullanılarak ölçüldü. Kitteki hazır olan test reaktifleri kullanarak testin tüm adımları VIDAS cihazında otomatik olarak yapıldı. Numune alkalın fosfataz (konjugat) ile işaretlenmiş anti-kardiyak troponin I antikorları içeren kuyuya transfer edildi. Numune konjugat karışımı, katı faz sağlayıcının içine çekilip bırakılarak, antijenin katı faz sağlayıcının iç duvarına bağlı olan troponin I ve konjugata bağlanması sağlandı. Bağlanmayan içerik yıkamayla uzaklaştırıldı. Konjugat enzim, substrat olan 4-metil umbeliferil fosfatın floresansı 450 nm'de ölçülen bir ürün olan 4-metil umbeliferona hidrolizini katalize eder. Floresansın yoğunluğu numunede bulunan antijen konsantrasyonu ile orantılıdır.

Kreatin kinaz MB (CK-MB) tayini

Hayvanlardan elde edilen plazmada kreatin kinaz MB tayini Roche/Hitachi cobas c 701 sisteminde ölçüldü. Hazır olan test reaktifleri kullanılarak testin tüm adımları, prosedüre uygun olarak immunolojik UV testi ile gerçekleştirildi. CK-MB izoenzimi, CK-M ve CK-B olmak üzere iki alt birimden oluşur ve bunların her ikisinde de aktif bir yer vardır. CK-M'ye spesifik antikorların yardımıyla numune içindeki CK-M alt birimlerinin katalitik aktivitesi CK-B alt birimleri etkilenmeden %99,6'ya inhibe edilir. CK-MB aktivitesinin yarısına karşılık gelen CK-B aktivitesinin kalanı total CK yöntemiyle tayin edilir.



Şekil 1. PAC grubunun kalp dokusunda MDA miktarı SG grubuna göre anlamlı yükselmiştir. PAT grubunda ise PAC grubuna göre anlamlı bir azalma görülmüştür. PAT ve SG grubunda MDA miktarları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (*p<0.0001 SG grubuna göre; ** p>0.05 SG grubuna göre).



Şekil 2. PAC grubunun kalp dokusunda tGSH miktarı SG grubuna göre çok daha düşük bulunmuştur. PAT grubunda ise PAC grubuna göre anlamlı bir artış görülmüştür. PAT ve SG grubunun kalp dokusunda tGSH miktarları arasındaki fark anlamsız bulunmuştur (*p<0.0001 SG grubuna göre; ** p>0.05 SG grubuna göre).

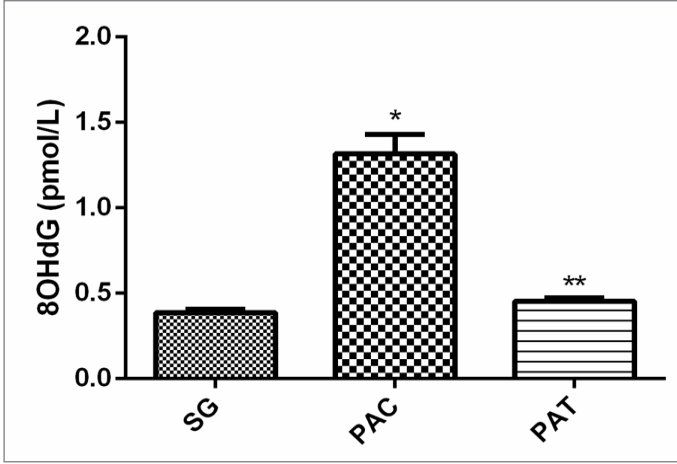
İstatistiksel Analiz

Deneylerden elde edilen sonuçlar "ortalama değer ± standart sapma" ($\bar{x} \pm SD$) olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki farklar ANOVA kullanılarak karşılaştırıldı. Tukey testi ile performans analizi yapıldı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

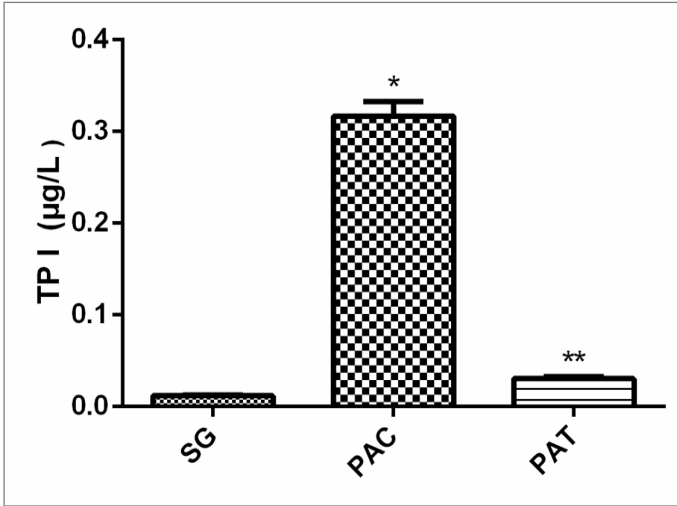
BULGULAR

MDA analiz sonuçları

Şekil 1'den anlaşılabileceği gibi, paklitaxel hayvan kalp dokusunda MDA miktarını sağlıklı ve taxifolin grubuna göre



Şekil 3. PAC grubunun kalp dokusunda 8OHdG miktarı SG grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. PAT grubunda ise PAC grubuna göre anlamlı bir azalma görülmüştür. Ancak, PAT ve SG grubunun kalp dokusunda 8OHdG miktarı hemen hemen aynı bulunmuştur (* $p < 0.0001$ SG grubuna göre; ** $p > 0.05$ SG grubuna göre).

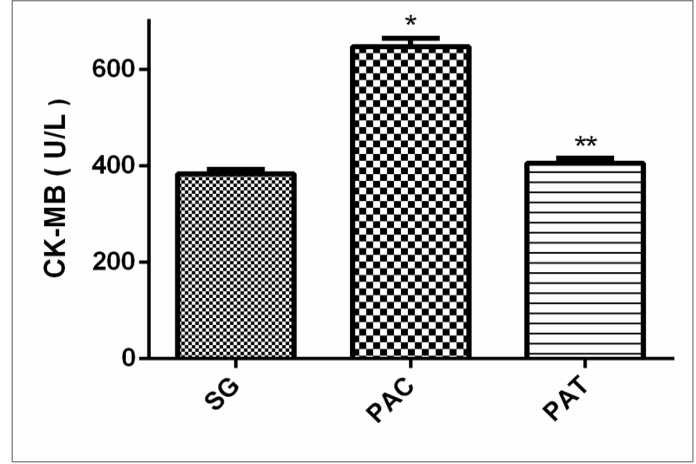


Şekil 4. PAC grubunda TP I düzeyleri SG grubunkine göre anlamlı artış göstermiştir. PAT grubunda ise PAC grubuna göre anlamlı bir azalma görülmüştür. TP I değerleri PAT ve SG grubunda birbirlerine yakın bulunmuş ve aralarındaki fark anlamsız olarak değerlendirilmiştir. (* $p < 0.0001$ SG grubuna göre; ** $p > 0.05$ SG grubuna göre).

anlamlı ($p < 0.0001$) yükseltmiştir. Taxifolin ve sağlıklı grubunda MDA miktar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız ($p > 0.05$) bulunmuştur.

tGSH analiz sonuçları

Paklitaxel uygulanan hayvanların kalp dokusunda tGSH miktarı sağlıklı ve taxifolin grubuna göre çok daha düşük bulunmuştur. Taxifolin ve sağlıklı grubunun kalp dokusunda tGSH miktarları arasındaki fark anlamsız ($p > 0.05$) iken, paklitaxelle karşılaştırıldığında tGSH miktar farkı anlamlı ($p < 0.0001$) hesaplanmıştır (Şekil 2).



Şekil 5. PAC grubunda CK-MB düzeyleri SG grubunkine göre anlamlı artış göstermiştir. PAT grubunda ise PAC grubuna göre anlamlı bir azalma görülmüştür. CK-MB değerleri taxifolin ve sağlıklı grubunda birbirlerine yakın bulunmuş ve aralarındaki fark anlamsız olarak değerlendirilmiştir. (* $p < 0.0001$ SG grubuna göre; ** $p > 0.05$ SG grubuna göre).

8-OHGu analiz sonuçları

Paklitaxel grubunun kalp dokusunda 8-OHGu miktarı sağlıklı ve taxifolin grubuna göre anlamlı ($p < 0.0001$) yüksek bulunmuştur. Ancak, taxifolin ve sağlıklı grubunun kalp dokusunda 8-OHGu miktarı hemen hemen aynı olmuştur. Bu iki grup arasındaki 8-OHGu miktar farkı anlamsız olarak hesaplanmıştır (Şekil 3).

TP I ve CK-MB analiz sonuçları

Paklitaxel uygulanan hayvan grubunda TP I ve CK-MB düzeyleri taxifolin ve sağlıklı grubunkine göre anlamlı ($p < 0.0001$) artış göstermiştir. TP I ve CK-MB değerleri taxifolin ve sağlıklı grubunda birbirlerine yakın bulunmuş ve aralarındaki fark anlamsız ($p > 0.05$) olarak değerlendirilmiştir (Şekil 4, Şekil 5).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, taxifolinin sıçanların kalp dokusunda paklitakselle indüklenen oksidatif stres ve oksidatif stresin oluşturduğu DNA mutasyonuna etkisi araştırıldı. Deney sonuçlarımız, paklitaxelin sıçanların kalp dokusunda MDA miktarını taxifolin ve sağlıklı gruba göre anlamlı artırdığını göstermiştir. Taksifolin uygulanan grupta ise MDA miktarı düşük bulunmuştur. MDA miktarının yükselmesi paklitaxel grubunda lipid peroksidasyonunun indüklendiğini işaret etmektedir. Bilindiği gibi, MDA lipid proksidasyonunun son ürünüdür ve oksidatif durumun göstergesi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (15). Lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan MDA toksiktir ve daha ileri yıkımlara sebep olmaktadır (16). Literatürlerde lipid peroksidasyon olayının, antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz kalması ve serbest radikallerin aşırı üretimi sonucu meydana geldiği ifade edilmektedir (5). Paklitaxelin kalp dokusunda MDA miktarını artırdığı bildirilmiştir (17). Ayrıca, taxifolinin ser-

best radikal artışını ve MDA'yı inhibe ettiği ve antioksidanların harcanmasını önlediği gösterilmiştir (18). Antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz kalması ve serbest radikallerin aşırı üretimi, sadece lipid peroksidasyonuna değil, DNA hasarına da yol açmaktadır (5). Serbest oksijen radikalleri; süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikalleri ($\cdot OH$), hidrojen peroksit (H_2O_2) hipoklorik asit ($HOCl$), ve nitrik oksitten oluşan peroksinitrittir (19). Oksidatif stres, DNA'da tek ve çift dal kırıkları, abazik alanlar ve baz modifikasyonları ile DNA hasarı meydana getirmektedir (20). $\cdot OH$ radikali purin ve pirimidin bazlarında belirgin hasar oluşturmaktadır. 8OHdG DNA'nın mutajenik özellik gösteren hasar ürünüdür. Bu ürün oksidatif stres markeri olarak değerlendirilmektedir (21).

Taxifolin grubunda tGSH miktarının paclitaxel grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunması, taxifolin grubunda antioksidan savunma mekanizmalarının korunduğunu ve serbest radikal üretiminin baskılandığını düşündürmektedir. Çalışmalarda paclitaxel almış olan hayvanların kalp dokusunda GSH üretimini baskıladığı bildirilmiştir (17). tGSH canlı doku hücrelerinde biyolojik membranları lipid peroksidasyonuna karşı koruyan bir endojen antioksidan moleküldür (8).

Çalışmamızda ayrıca taxifolin, kan TP I ve CK-MB düzeylerinin paclitaxel ile artmasını anlamlı olarak önlemiştir. Yapılan araştırmalarda, kardiyak TP I'nın oksidatif stresin şiddetiyle korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir (22). Paclitaxelle MDA miktarının arttığı, total antioksidan kapasitenin azaldığı ve kalp dokusunda CK-MB'nin yükseldiği deneysel olarak gösterilmiştir (4).

Sonuç olarak, Paclitaxel kalp dokusunda oksidatif strese yol açmış ve oksidan antioksidan dengesi oksidanların lehine değiştirmiştir. Paclitaxel ile indüklenen oksidatif kalp hasarı 8OHdG artışına neden olmuştur. Taxifolin, oksidan antioksidan dengesi antioksidanların lehine değiştirmiştir ve böylece 8OHdG artışını anlamlı olarak önlemiştir. Bu bilgiler, taxifolinin paclitaxelle ilişkili oksidatif kalp hasarını önlemede yararlı olabileceğini göstermektedir.

Ethics Committee Approval: Ethics Committee Approval for the study was obtained from the Atatürk University Local Ethics Council of Animal Experiments (Toplantı sayısı:4, Decision No:82, 30.03.2018).

Informed Consent: N/A

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - R.M.; Design - R.M.; Supervision - R.M.; Resources - R.M.; Materials - R.M.; Data Collection and/or Processing - R.M., M.G.; Analysis and/or Interpretation - R.M.; Literature Search - R.M.; Writing Manuscript - R.M.; Critical Review - R.M.

Conflict of Interest: The author has no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The author declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Toplantı sayısı:4, Karar No:82, 30.03.2018).

Hasta Onamı: Uygulanamaz.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - R.M.; Tasarım - R.M.; Denetleme - R.M.; Kaynaklar - R.M.; Malzemeler - R.M.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - R.M., M.G.; Analiz ve/veya Yorum - R.M.; Literatür Taraması - R.M.; Yazıyı Yazan - R.M.; Eleştirel İnceleme - R.M.

Çıkar Çatışması: Yazarın çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Osman M, Elkady M. A prospective study to evaluate the effect of paclitaxel on cardiac ejection fraction. *Breast Care* (Basel) 2017; 12: 255-9. [\[Crossref\]](#)
- Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004; 109: 3122-31. [\[Crossref\]](#)
- Schimmel KJ, Richel DJ, van den Brink RB, Guchelaar H-J. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 181-91. [\[Crossref\]](#)
- Malekinejad H, Ahsan S, Delkhosh-Kasmaie F, Cheraghi H, Rezaei-Golmisheh A, Janbaz-Acyabar H. Cardioprotective effect of royal jelly on paclitaxel-induced cardio-toxicity in rats. *Iran J Basic Med Sci*. 2016; 19: 221-7.
- Marnett LJ. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis*. 2000; 21: 361-70. [\[Crossref\]](#)
- Marnett LJ. Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology*. 2002; 181-182: 219-22. [\[Crossref\]](#)
- Eken A. Rat kan ve doku örneklerinde oksidatif stres parametreleri. *J Clin Anal Med* 2017: 69-73.
- Bilgin AÖ, Mammadov R, Süleyman B. Taksifolinin Sıçanlarda Etanolle İndüklenen Oksidatif Beyin Hasarına Etkisi. *Sakarya Tıp Dergisi* 2018; 8: 638-43.
- Shigenaga MK, Aboujaoude EN, Chen Q and Ames BN. [2] Assays of oxidative DNA damage biomarkers 8-oxo-2'-deoxyguanosine and 8-oxoguanine in nuclear DNA and biological fluids by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Methods Enzymol* 1994; 234: 16-33. [\[Crossref\]](#)
- Kaur H, Halliwell B. Measurement of oxidized and methylated DNA bases by HPLC with electrochemical detection. *Biochem J* 1996; 318: 21-3. [\[Crossref\]](#)
- Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95: 351-8. [\[Crossref\]](#)
- Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem* 1968; 25: 192-205. [\[Crossref\]](#)

13. Floyd RA, Watson JJ, Wong PK, Altmiller DH, Rickard RC. Hydroxyl free radical adduct of deoxyguanosine: sensitive detection and mechanisms of formation. *Free Radic Res Commun* 1986; 1: 163-72. [\[Crossref\]](#)
14. Asami S, Hirano T, Yamaguchi R, Tomioka Y, Itoh H and Kasai H. Increase of a type of oxidative DNA damage, 8-hydroxyguanine, and its repair activity in human leukocytes by cigarette smoking. *Cancer Res* 1996; 56: 2546-9.
15. Spirlandeli A, Deminice R, Jordao AA. Plasma malondialdehyde as biomarker of lipid peroxidation: effects of acute exercise. *Int J Sports Med* 2014; 35: 14-8. [\[Crossref\]](#)
16. Slater TF. Free Radical Mechanisms in Tissue Injury. Cañedo LE, Todd LE, Packer L, Jaz J, editors. *Cell Function and Disease*. Boston: Springer; 1988.p.209-18. [\[Crossref\]](#)
17. Saad SY, Najjar TA and Alashari M. Cardiotoxicity of doxorubicin/paclitaxel combination in rats: effect of sequence and timing of administration. *J Biochem Mol Toxicol* 2004; 18: 78-86. [\[Crossref\]](#)
18. Sun X, Chen RC, Yang ZH, Sun GB, Wang M, Ma XJ, et al. Taxifolin prevents diabetic cardiomyopathy in vivo and in vitro by inhibition of oxidative stress and cell apoptosis. *Food Chem Toxicol* 2014; 63: 221-32. [\[Crossref\]](#)
19. Toyokuni S. Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. *Pathol Int* 1999; 49: 91-102. [\[Crossref\]](#)
20. Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *Bioessays* 2004; 26: 533-42. [\[Crossref\]](#)
21. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J* 2003; 17: 1195-214. [\[Crossref\]](#)
22. Shaker RA, Abboud SH, Assad HC, Hadi N. Enoxaparin attenuates doxorubicin induced cardiotoxicity in rats via interfering with oxidative stress, inflammation and apoptosis. *BMC Pharmacol Toxicol* 2018; 19: 3. [\[Crossref\]](#)