

PAPER DETAILS

TITLE: Siçanlarda 5-Florourasil ile Indüklenen Nefrotoksisitede Rutin'in Etkileri

AUTHORS: Samet TEKİN, Fikret ÇELEBİ

PAGES: 243-250

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1741787>



Sıçanlarda 5-Florourasil ile İndüklenen Nefrotoksisitede Rutinin Etkileri

Samet TEKİN^{1a}, Fikret ÇELEBİ^{1b}✉

1. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE.
ORCID: 0000-0003-4116-6720^a, 0000-0002-6196-2196^b

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
30.04.2021	28.06.2021	30.12.2021
Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article: Tekin S, Çelebi F: Sıçanlarda 5-Florourasil ile İndüklenen Nefrotoksisitede Rutinin Etkileri. Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg., 16(3): 243-250, 2021. DOI: 10.17094/ataunivbd.930228		

Öz: 5-Florourasil (5-FU) kemoterapide yaygın olarak kullanılan bir ajandır. Bu çalışmada, sıçanlarda 5-FU ile indüklenen nefrotoksisitede Rutin'in etkilerinin araştırılması amaçlandı. Çalışmamızda 40 adet erkek erişkin sıçan kullanıldı ve sıçanlar Kontrol, 5-FU, Rutin50+5-FU, Rutin100+5-FU ve Rutin100 olmak üzere beş gruba ayrıldı. Deneysel protokole göre sıçanlara, 14 gün boyunca Rutin'in 50 ve 100 mg/kg dozları ve tek doz (200 mg/kg) 5-FU uygulandı. Deneysel çalışmanın 15. gününde sıçanlardan anestezi altında intrakardiyak kan örnekleri alındı ve böbrek doku örneklerinin alınması için sıçanlar dekapite edildi. Serum örneklerinde üre, kreatinin ve kan üre nitrojen (BUN) değerleri otoanalizörde analiz edildi. Böbrek dokuları %10'luk formalinde tespit edildi ve hematoxilen-eozin (HE) boyaması yapıldı. Böbrek dokusunda 5-FU ve Rutin uygulamasının etkilerinin belirlenmesi amacıyla histopatolojik inceleme yapıldı. 5-FU grubunda; serum üre, kreatinin ve BUN seviyeleri diğer gruplara göre anlamlı düzeyde arttı. Rutin'in özellikle yüksek dozu, böbrek fonksiyon testlerinde 5-FU kaynaklı artışları ve 5-FU'nun böbrek dokusunda meydana getirmiş olduğu histopatolojik değişiklikleri önlediği görüldü. Bu çalışmanın sonucunda, Rutin'in sıçanlarda 5-FU ile indüklenen böbrek toksisitesini önemli ölçüde önlediği belirlendi.

Anahtar Kelimeler: 5-Florourasil, Nefrotoksisite, Rutin, Sıçan.

Effects of Rutin on 5-Fluorouracil-Induced Nephrotoxicity in Rats

Abstract: 5-Fluorouracil (5-FU) is a widely used agent in chemotherapy. This study was aimed to investigate the effects of Rutin on 5-FU-induced nephrotoxicity in rats. In our study, 40 male adult rats were used and the rats were divided into five groups as Control, 5-FU, Rutin50+5-FU, Rutin100+5-FU, and Rutin100. According to the experimental protocol, rats were administered 50 and 100 mg/kg doses of Rutin and a single dose (200 mg/kg) of 5-FU for 14 days. On the 15th day of the experimental study, intracardiac blood samples were taken from rats under anesthesia, and rats were decapitated to obtain kidney tissue samples. Urea, creatinine, and blood urea nitrogen (BUN) values in serum samples were analyzed in an autoanalyzer. Kidney tissues were detected in 10% formalin and hematoxylin-eosin (HE) staining was performed. Histopathological examination was performed to determine the effects of 5-FU and Rutin application on kidney tissue. In the 5-FU group; serum urea, creatinine and BUN levels increased significantly compared to other groups. It was observed that an especially high dose of Rutin prevented 5-FU-induced increases in kidney function tests and histopathological changes caused by 5-FU in kidney tissue. In consequence of this study, it was determined that Rutin significantly prevented 5-FU-induced kidney toxicity in rats.

Keywords: 5-Fluorouracil, Nephrotoxicity, Rat, Rutin.

✉ Fikret Çelebi

Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE.
e-posta: fncelebi@atauni.edu.tr



GİRİŞ

Kemoterapi, çeşitli kanser türlerini tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Kemoterapötik ajanların birçoğu farklı doku ve organlarda hasarlara yol açtığı birçok çalışmada rapor edilmiştir (1-6). Aynı zamanda kemoterapötik ajanların nefrotoksisiteye neden olduğuna dair pekçok çalışma mevcuttur (7-10). Kanserle mücadelede antikanser ajanların klinik kullanımı çeşitli böbrek bozukluklarına yol açabilmektedir (11). 5-Florourasil (5-FU)'in böbreklerde hasara yol açtığı bilinen antikanser ajanlardan biridir (12). Florlu bir pirimidin olan 5-FU, antimetabolik bir ajan olarak sınıflandırılır ve normal hücrelerde ve tümör hücrelerinde DNA ve RNA sentezini inhibe eder (13). 5-FU toksik etkilerini RNA ve DNA'ya bağlanarak ve nükleotit sentezinde görevli olan timidilat sentezini engelleyerek gösterir (14). 5-FU, tübüler nekroz, böbrek lezyonları ve glomerüler atrofi gibi ciddi böbrek hasarlarına yol açabilmektedir (15-17). 5-FU'nun neden olduğu böbrek hasarında antioksidan savunma sisteminin belirgin bir şekilde azaldığı, lipid peroksidasyon indeksleri ve inflamasyonla ilişkili mediyatörlerde artma meydana geldiği birçok çalışmada rapor edilmiştir (15).

Rutin; karabuğday, soğan, elma, çilek ve çay gibi bazı yiyecekler ve bitki bazlı içecekleri içerisinde bol miktarda bulunan flavonoid bir bileşendir (18). Rutin, antioksidan (19), antiinflamatuvar (20), kardiyoprotektif (21) dahil olmak üzere birçok biyolojik fayda gösteren ve iskemi/reperfüzyona bağlı böbrek hasarı üzerinde renal koruyucu etkileri olan önemli bir biyoflavonoiddir (21-24).

Yapılan literatür taramalarında ratlarda rutin'nin 5-FU ile indüklenen nefrotoksisite üzerine etkilerini inceleyen yeterli düzeyde araştırmaya rastlanılamamıştır. Bu çalışma ile; rutin'nin sıçanlarda 5-FU ile indüklenen nefrotoksisitede, olası koruyucu etkilerinin araştırılarak elde edilen bulgularla literatüre katkıda bulunması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Kimyasallar

5-FU (CAS Number: 51-21-8) ve Rutin (CAS Number: 153-18-4), Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO) tarafından satın alındı. Hematoksilin (katalog no:H9627) -Eozin (katalog no:HT110116) (HE) Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO) tarafından satın alındı. Sevofluran ise AbbVie firmasından temin edildi.

Hayvanlar

Bu çalışmada, yaklaşık 200-250 gram ağırlığında 40 yetişkin Sprague Dawley ırkı erkek rat kullanıldı. Ratlar Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi (ATADEM)'nden temin edildi. Çalışmanın deney hayvanlarındaki kısmı da ATADEM de gerçekleştirildi. Hayvanlar çalışma periyodu boyunca fizyolojik koşullarda barındırıldı ve herhangi bir kısıtlamaya maruz bırakılmadı. Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar no: 2021/81).

Deney Protokolü

Çalışmada beş deney grubu oluşturuldu, her grupta 8 adet olmak üzere toplam 40 erkek rat kullanıldı. Kontrol grubunda bulunan ratlarda 14 gün boyunca intragastrik (i.g.) olarak çözücü olan mısır yağı (1 ml) verildi. 5-FU grubuna da i.g. 14 gün boyunca mısır yağı verildi ve 11. günde tek doz 5-FU (200 mg/kg, intra-peritoneal (i.p.)) enjekte edildi. Mısır yağında çözündürülen Rutin, Rutin50+5-FU ve Rutin100+5-FU gruplarına i.g. olarak 14 gün boyunca sırasıyla 50 ve 100 mg/kg dozunda uygulandı ve 11. günde tek doz 5-FU (200 mg/kg, i.p.) enjekte edildi. Rutin100 grubuna 14 gün süreyle mısır yağında çözündürülmüş Rutin uygulandı. Deneysel çalışmanın 15. gününde sıçanlardan sevoflurane anestezisi altında intrakardiak kan örnekleri alındı. Sıçanlar dekapite edildikten sonra böbrek dokuları histopatolojik değerlendirme için alındı ve %10 formalinde tespit edildi.

Serum Üre, Kreatinin ve BUN Parametrelerinin Analizi

Sıçanlardan alınan kan serum tüplerine aktarıldı ve tüpler 5000 RPM'de +4.°C'de 10 dakika santrifüj edildi. Alınan serum örnekleri Eppendorf tüplerine aktarıldı ve analize kadar -20.°C' de tutuldu. Serumdaki üre, kreatinin ve BUN parametreleri Modüler PP otoanalizöründe (Randox IV Monaco Oto-Kimya Analizörü) ölçüldü.

Histopatolojik Değerlendirme

Yapılan nekropsi sonucu histopatolojik değerlendirme amacıyla alınan doku örnekleri %10'luk formalin solüsyonunda 48 saat tespit edildi. Rutin doku takip işlemleri sonucu parafin bloklara gömüldü. Her bloktan 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Histopatolojik inceleme için hazırlanan preparatlar hematoxilen-eozin (HE) ile boyanıp ışık mikroskobu ile incelendi (Leica DM 1000, Germany). Kesitler histopatolojik bulgulardaki lezyonlara göre yok (-), çok hafif (+), hafif (++), orta (+++), şiddetli (++++ ve çok şiddetli (++++)) olarak değerlendirildi.

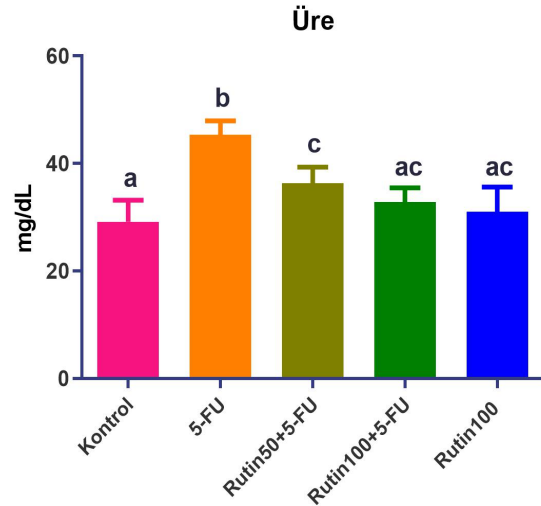
İstatistiksel Analiz

Çalışmamız sonucunda elde edilen bulgular istatistiksel olarak değerlendirildi. Elde edilen kantitatif değerler SPSS 20.00 istatistiksel veri programında tek yönlü ANOVA sonrası Tukey testi uygulanarak değerlendirildi. P<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular Tablo 1 ile Şekil 1, 2, 3 ve 4'te sunulmuştur. 5-FU grubundaki sıçanların serum üre düzeylerinin Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi (P<0.01). Rutin50+5-FU grubunun üre düzeylerinin 5-FU grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu, ancak kontrol grubundan ise yüksek olduğu görüldü (P<0.05). Rutin'in yüksek dozunun uygulandığı Rutin100+5-FU grubundaki ratların serum üre düzeylerinin ise 5-FU grubundan anlamlı düzeyde düşük olduğu (P<0.05), diğer gruplardan ise

istatistiksel olarak farklılık arz etmediği belirlendi (P>0.05). Yalnızca Rutin uygulanan Rutin100 grubundaki sıçanların serum üre düzeylerinin kontrol ve tedavi gruplarından farklı olmadığı (P>0.05), toksikasyon grubundan ise önemli düzeyde düşük olduğu görüldü (P<0.05) (Şekil 1).

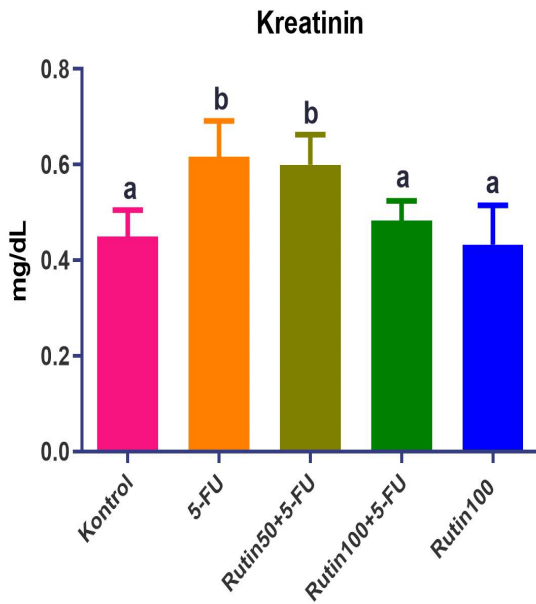


Şekil 1. Deney gruplarındaki sıçanların serum üre düzeyleri (Farklı harflerle ifade edilen sütunlar arasında istatistiksel farklılık vardır. a,b: P<0.01; b,c ve b,ac: P<0.05).

Figure 1. Serum urea levels of the rats in the experimental groups (There is a statistical difference between the columns expressed with different letters. a, b: P<0.01; b, c and b, ac: P<0.05).

5-FU grubunda sıçanların serum kreatinin düzeylerinin diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi (P<0.01). Rutin50+5-FU grubunda kreatinin düzeylerinin 5-FU grubu ile karşılaştırıldığında belirgin bir azalmanın olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın olmadığı görüldü (P>0.05). Rutin100+5-FU grubundaki hayvanlarda tespit edilen serum kreatinin düzeyi toksikasyon uygulanan gruptakilerle kıyaslandığında anlamlı derecede belirgin bir azalma tespit edilmiştir (P<0.05). Rutin100+5-FU ve Rutin100 grubundaki hayvanların serumlarında ölçülen kreatinin düzeyi, 5-FU ve Rutin50+5-FU grubundakilere göre istatistiksel olarak önemli bir farklılık görülürken (P<0.01), kontrol grubundaki hayvanlarla karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak

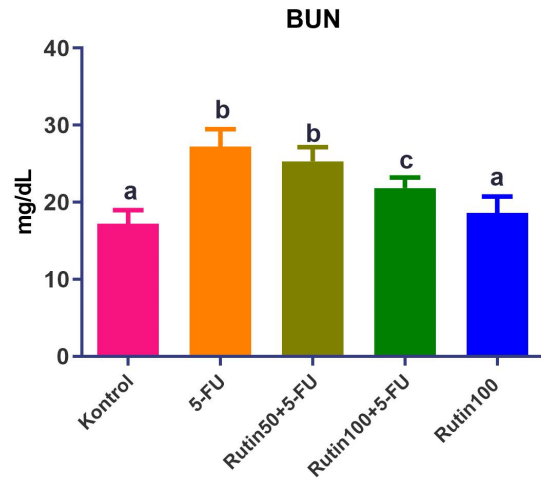
belirgin bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($P>0.05$) (Şekil 2).



Şekil 2. Deney gruplarındaki sıçanların serum Kreatinin düzeyleri (Farklı harflerle ifade edilen sütunlar arasında istatistiksel farklılık vardır. a-b: $P<0.01$).

Figure 2. Serum Creatinin levels of the rats in the experimental groups (There is a statistical difference between the columns expressed with different letters. a-b: $P<0.01$).

5-FU grubunda sıçanların serumlarındaki BUN düzeylerinin diğer gruplarla karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlendi ($P<0.01$). Rutin50+5-FU grubunda üre düzeylerinin 5-FU grubuyla karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak bir fark görülmedi ($P>0.05$). Rutin'in yüksek dozunun uygulandığı Rutin100+5-FU grubundaki ratların serum BUN düzeylerinin ise toksikasyon grubundan anlamlı düzeyde düşük olduğu ($P<0.05$) belirlendi. Yalnızca Rutin uygulanan Rutin100 grubundaki sıçanların serum BUN düzeylerinin Kontrol gruplarından farklı olmadığı ($P>0.05$), toksikasyon grubundan ise önemli düzeyde düşük olduğu görüldü ($P<0.01$) (Şekil 3).



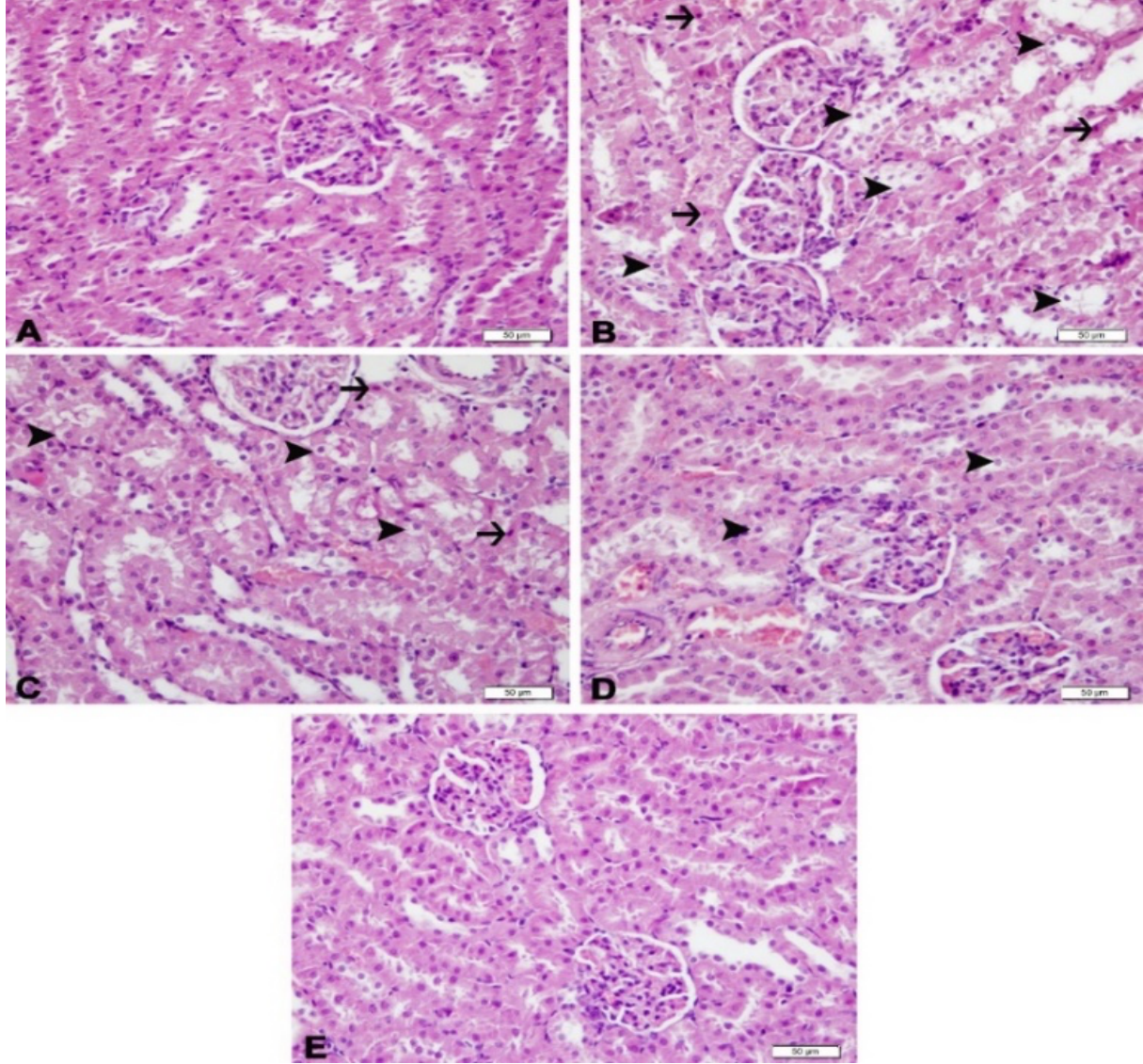
Şekil 3. Deney gruplarındaki sıçanların serum BUN düzeyleri (Farklı harflerle ifade edilen sütunlar arasında istatistiksel farklılık vardır. a,b: $P<0.01$, b,c ve c,a: $P<0.05$).

Figure 3. Serum BUN levels of the rats in the experimental groups (There is a statistical difference between the columns expressed with different letters. a, b: $P<0.01$, b, c and c, a: $P<0.05$).

Kontrol grubundaki hayvanlardan alınan böbrek dokuları histopatolojik olarak incelendiğinde, normal histolojik görünümde olduğu tespit edildi (Şekil 4A). 5-FU grubundaki hayvanların böbrek dokuları histopatolojik olarak incelendiğinde; tubulus epitellerinde şiddetli düzeyde dejenerasyon, nekroz, glomeruler ve interstisyel aralıklardaki damarlarda hiperemi gözlemlendi (Şekil 4B). Rutin50+5-FU uygulanan hayvanlardaki böbrek dokuları histopatolojik olarak incelendiğinde; tubulus epitellerinde orta düzeyde dejenerasyon, hafif düzeyde nekroz ve damarlarda hiperemi olduğu gözlemlendi (Şekil 4C). Rutin100+5-FU grubundaki hayvanların böbrek dokuları histopatolojik olarak incelendiğinde; tubulus epitellerinde hafif düzeyde dejenerasyon ve damarlarda hafif düzeyde hiperemi tespit edildi (Şekil 4D). 5-FU grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark ($P<0.05$) tespit edildi. Rutin 100 grubundaki hayvanların böbrek dokuları histopatolojik olarak incelendiğinde, normal histolojik görünümde olduğu belirlendi (Şekil 4E). Histopatolojik bulgular Tablo 1'de özetlendi.

Tablo 1. Böbrek dokularında histopatolojik bulguların skorlanması.**Table 1.** Scoring of histopathological findings in kidney tissues.

	Kontrol	5-FU	Rutin50+5-FU	Rutin100+5-FU	Rutin100
Tubulus epitellerinde dejenerasyon	-	+++	++	+	-
Tubulus epitellerinde nekroz	-	+++	+	-	-
Damarlarda hiperemi	-	+++	++	+	-



Şekil 4. Böbrek dokusu, Kontrol grup, normal histolojik görünüm (A), 5-FU, tubulus epitellerinde şiddetli düzeyde dejenerasyon (okbaşları), nekroz (oklar)(B), Rutin50 +5-FU, tubulus epitellerinde orta düzeyde dejenerasyon (okbaşları), hafif düzeyde nekroz (oklar), damarlarda hiperemi (C), Rutin100+5-FU, tubulus epitellerinde hafif düzeyde dejenerasyon (okbaşları), damarlarda hiperemi (D), Rutin100, normal histolojik görünüm (E), H&E, Bar: 50 µm.

Figure 4. Kidney tissue, Control group, normal histological appearance (A), 5-FU, severe degeneration in tubulus epithelium (arrowheads), necrosis (arrows) (B), Rutin50+5-FU, moderate degeneration in tubulus epithelium (arrowheads), mild necrosis (arrows), hyperemia of the vessels (C), Rutin100+5-FU, mild degeneration in tubulus epithelium (arrowheads), hyperemia of the vessels (D), Rutin100, normal histological appearance (E), H&E, Bar: 50 µm.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Ciddi yan etkileri yüzünden terapötik kullanımı sınırlı olmasına rağmen; kemoterapi halen kanser hastaları için temel tedavi seçeneğidir. Antikanser ajanların organ toksisitelerine sebep olduğu birçok araştırma ile rapor edilmiştir (25,26). 5-FU kemoterapide sıklıkla kullanılan kemoterapötik ajanlardan birisidir. Bu çalışmada, sıçanlarda Rutin uygulamasının 5-FU kaynaklı böbrek hasarı üzerine etkinliğini araştırıldı. 5-FU uygulaması yapılan sıçanlarda Rutin'in etkileri böbrek fonksiyon testleri ve histopatolojik bulgular ile değerlendirildi.

Böbrek parametrelerinin değerlendirmesinde üre, kreatinin ve BUN sıklıkla kullanılır (27-31). BUN, böbrek fonksiyonlarının belirlenmesi için çok önemlidir. Üre ise BUN'a atıfta bulunur. Kreatinin ise hem serumda hemde idrarda tespit edilebilen oldukça önemli böbrek fonksiyon belirteçlerinden birisidir (32). 5-FU ile indüklenen böbrek hasarında açık bir şekilde BUN, üre ve kreatinin düzeyleri artmıştır (33). Bir çalışmada, 5-FU'nun sıçanlarda nefrotoksositeye neden olduğu ve serumdaki kreatinin ve BUN düzeylerinin ise ciddi oranda arttığı tespit edilmiştir (15). Bu çalışmada ise 5-FU uygulaması yapıldıktan 48 saat sonra alınan serum örneklerinde üre, kreatinin ve BUN düzeyleri ölçülmüş ve 5-FU grubundaki değerler kontrol grubuna göre önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir. Bir flavanoid olarak kullandığımız Rutin'nin 5-FU nefrotoksitesinde koruyucu etkisinin olduğu tespit edilmiş olup serum üre, kreatinin ve BUN düzeylerinin toksite grubuyla karşılaştırıldığı zaman önemli ölçüde azalttığı tespit edilirken, Rutin'nin tek kullanıldığı gruplarda ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak herhangi bir değişim meydana getirmediği görülmüştür.

Kemoterapide sıkça kullanılan 5-FU böbreklerde hasara neden olmaktadır. Kemoterapide yaygın olarak kullanılan 5-FU uygulamasının tübüler epitel hücrelerinde böbrek dokusu hasarı, dejenerasyon ve nekroza neden olduğu bildirilmiştir (34). Gelen ve ark. 5-FU uygulanan sıçanların böbrek dokularının histopatolojik değerlendirmesinde renal tübüler epitel hücrelerinde tübüler dilatasyon, glomerüler

atrofi, Bowman kapsül dilatasyonu, dejenerasyon ve nekroz bildirmişlerdir (13). Hany ve ark. 5-FU uyguladıkları hayvanların böbreklerinde histolojik olarak geniş intersitisyel kanama alanları, kan damarlarında genişleme ve tıkanmalar, peritübüler ve perivasküler alanlarda mononükleer enflamatuvar hücreler dahil olmak üzere birçok patolojik bozukluklara neden olduğunu göstermişlerdir (14). Albino ratlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada, 5-FU'nun böbrek dokularında tübüler ve glomerüler dejenerasyon meydana getirdiği tespit edilmiştir (35). Çalışmamızda 5-FU grubundaki sıçanların böbrek dokularının histopatolojik bulgularının literatürle uyumlu olduğu, tübülus epitellerinde şiddetli düzeyde dejenerasyon, nekroz, glomeruler ve interstisyel aralıklardaki damarlarda hiperemi gözlemlendi. Rutin'in düşük dozunun gruptaki hayvanların böbrek dokularında orta düzeyde dejenerasyon, hafif düzeyde nekroz ve damarlarda hiperemi olduğu gözlenirken, yüksek dozunun uygulandığı gruptaki hayvanların böbrek dokularının tübülus epitellerinde hafif düzeyde dejenerasyon ve damarlarda hafif düzeyde hiperemi tespit edildi.

Sonuç olarak, bu çalışmada sıçanlara 5-FU verilmesinin serum üre, kreatinin ve BUN değerleri ile böbrek histopatolojisinde neden olduğu, özellikle 14 gün süreyle verilen yüksek rutin dozunun koruyucu bir etki sağladığı belirlenmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Gelen V., Şengül E., Gedikli S., Atila G., Uslu H., Makav M., 2017. The protective effect of rutin and quercetin on 5-FU-induced hepatotoxicity in rats. *Asian Pac J Trop Biomed*, 7, 647-653.
2. Gelen V., Şengül E., Çınar DA., 2021. The effects of rutin and quercetin on ECG parameters in 5-FU-induced cardiotoxicity rat model. *WJARR*, 9, 253-257.
3. Gedikli S., Şengül E., 2019. Ratlarda siklofosamid ile indüklenen hepatotoksite üzerine kuersetinin etkileri. *Dicle Tıp Derg*, 46, 41-50.

4. Çelebi F., Cengiz İ., Çınar A., Şengül E., 2020. Protective effects of Naringin on free radicals and antioxidants in cyclophosphamide induced rats. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg*, 15, 231-236.
5. Gelen V., Şengül E., 2020. Antioxidant, anti-inflammatory and antiapoptotic effects of Naringin on cardiac damage induced by cisplatin. *Indian j tradit knowl*, 19, 459-465.
6. Çelebi F., Cengiz İ., Cinar A., Şengül E., 2020. Siklofosfamidle İndüklenmiş Ratlarda Serbest Radikaller ve Antioksidanlar Üzerine Naringinin Protektif Etkileri. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg*, 15, 231-236.
7. Yıldırım S., 2017. Investigation by histopathological and TUNEL method of the protective effect of Resveratrol on carbon tetrachloride induced liver toxicity in rats. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg*, 12, 178-186.
8. Yıldırım S., Celikezen FC., Oto G., Sengul E., Bulduk M., Tasdemir M., Cinar DA., 2018. An investigation of protective effects of litium borate on blood and histopathological parameters in acute cadmium-induced rats. *Biol Trace Elem Res*, 182, 287-294.
9. Comba B., Çınar A., Comba A., Gencer YG., 2016. Sıçanlarda ACTH uygulamasının böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler ve hematolojik parametreler üzerine etkileri. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 63, 229-233.
10. Yıldırım S., Ekin S., Huyut Z., Oto G., Comba A., Uyar H., Cinarf A., 2018. Effect of chronic exposure to sodium fluoride and 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene on some blood parameters and hepatic, renal, and cardiac histopathology in rats. *Fluoride*, 51, 274-286.
11. Perazella MA., Izzedine H., 2015. New drug toxicities in the onco-nephrology world. *Kidney Int*, 87, 909-917.
12. Al-Asmari AK., Al-Zahrani AM., Khan AQ., Al-Shahrani HM., Ali Al Amri M., 2016. Taurine ameliorates 5-flourourasil-induced intestinal mucositis, hepatorenal and reproductive organ damage in Wistar rats: A biochemical and histological study. *Hum Exp Toxicol*, 35, 10-20.
13. Gelen V., Şengül E., Yıldırım S., Atila G., 2018. The protective effects of naringin against 5-flourouracil-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Iran J Basic Med Sci*, 21, 404.
14. Yousef HN., Aboelwafa HR., 2017. The potential protective role of taurine against 5-flourouracil-induced nephrotoxicity in adult male rats. *Exp Toxicol Pathol*, 69, 265-274.
15. Rashid S., Ali N., Nafees S., Hasan SK., Sultana S., 2014. Mitigation of 5-Flourouracil induced renal toxicity by chrysin via targeting oxidative stress and apoptosis in wistar rats. *Food Chem*, 66, 185-193.
16. Yıldırım S., Çelikezen FÇ., Belhan S., Oto G., Eser G., Şengül E., Cinar D., 2020. Investigation of protective effects of lithium borate on spermatogenesis and testes histopathology against cadmium-induced acute toxicity in rats. *Turk J Zool*, 44, 291-301.
17. Yıldırım S., Ozkan C., Huyut Z., Çınar A., 2019. Detection of Se, vit. E, vit. A, MDA, 8-OHdG, and CoQ10 levels and histopathological changes in heart tissue in sheep with white muscle disease. *Biol Trace Elem Res*, 188, 419-423.
18. Manach C., Morand C., Demigne C., Texier O., Regerat F., Remesy C., 1997. Bioavailability of rutin and quercetin in rats. *FEBS Lett*, 409, 12-16.
19. La Casa C., Villegas I., De La Lastra CA., Motilva V., Calero MM., 2000. Evidence for protective and antioxidant properties of rutin, a natural flavone, against ethanol induced gastric lesions. *J Ethnopharmacol*, 71, 45-53.
20. Selloum L., Bouriche H., Tigrine C., Boudoukha C., 2003. Anti-inflammatory effect of rutin on rat paw oedema, and on neutrophils chemotaxis and degranulation. *Exp Toxicol Pathol*, 54, 313-318.
21. Punithavathi VR., Shanmugapriya K., Prince PSM., 2010. Protective effects of rutin on mitochondrial damage in isoproterenol-induced

- cardiotoxic rats: an in vivo and in vitro study. *Cardiovasc Toxicol*, 10, 181-189.
22. Chen SS., Gong J., Liu FT., Mohammed U., 2000. Naturally occurring polyphenolic antioxidants modulate IgE-mediated mast cell activation. *Immunology*, 100, 471-480.
 23. Sengul E., Gelen V., Gedikli S., 2021. Cardioprotective activities of quercetin and rutin in sprague dawley rats treated with 5-fluorouracil. *J Anim Plant Sci*, 31, 423-431.
 24. Gelen V., Şengül E., Yıldırım S., Çelebi F., Çınar A., 2018. Effects of Rutin on bladder contractility and histopathology in cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in rats. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg*, 13, 337-346.
 25. Şengül E., Gelen V., Gedikli S., Özkanlar S., Gür C., Çelebi F., Çınar A., 2017. The protective effect of quercetin on cyclophosphamide-Induced lung toxicity in rats. *Biomed*, 92, 303-307.
 26. Bülbül GY., Mis L., Şengül E., Yıldırım S., Çelebi F., Çınar A., 2018. Protective effects of Naringin on liver enzymes (AST, ALT, ALP) and histopathology in Cyclophosphamide-induced rats. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg*, 13, 182-190.
 27. Dağ Y., Şengül E., Selçuk M., Yıldırım S., Çelebi F., Çınar A., 2018. Ratlarda Cyclophosphamide ile indüklenen nefrotoksisitede bazı hematolojik parametreler ve böbreğin histopatolojisi üzerine naringinin protektif etkileri. *Atatürk Üniversitesi Vet Bil Derg*, 13, 219-228.
 28. Sengul E., Gelen SU., Yıldırım S., Çelebi F., Çınar A., 2019. Probiotic bacteria attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity through modulation of oxidative stress, inflammation and apoptosis in rats. *Asian Pac J Trop Biomed*, 9, 116.
 29. Sengul E., Gelen V., Yıldırım S., Tekin S., Dağ Y., 2021. The effects of selenium in acrylamide-induced nephrotoxicity in rats: roles of oxidative stress, inflammation, apoptosis, and DNA damage. *Biol Trace Elem Res*, 199, 173-184.
 30. Gelen V., Şengül E., Yıldırım S., Senturk E., Tekin S., Kükürt A., 2021. The protective effects of hesperidin and curcumin on 5-fluorouracil-induced nephrotoxicity in mice. *Environ Sci Pollut Res Int*, 28, 47046-47055.
 31. Gelen V., Şengül E., 2021. Protective effects of resveratrol on kidney function tests and renal histopathology in carbon tetrachloride-induced renal toxicity in rats. *WJARR*, 10, 156-161.
 32. Salazar JH., 2014. Overview of urea and creatinine. *Lab Med*, 45, e19-e20.
 33. Ikemura K., Oshima K., Enokiya T., Okamoto A., Oda H., Mizuno T., Okuda M., 2017. Co-administration of proton pump inhibitors ameliorates nephrotoxicity in patients receiving chemotherapy with cisplatin and fluorouracil: a retrospective cohort study. *Cancer Chemother. Pharmacol*, 79, 943-949.
 34. Adikwu E., Biradei I., Ogungbaike TO., 2019. Therapeutic benefit of resveratrol in 5-fluorouracil-induced nephrotoxicity in rats. *Biomed Res J*, 6, 72.
 35. Badawoud MH., Elshal EB., Zaki Al., Amin HA., 2017. The possible protective effect of L-arginine against 5-fluorouracil-induced nephrotoxicity in male albino rats. *Folia Morphol*, 76, 608-619.