

PAPER DETAILS

TITLE: Ratlarda Bisphenol A ile Indüklenen Nefrotoksisitede Kidney Injury Molecule -1 Üzerine
p-Kumarik Asitin Etkileri

AUTHORS: Samet TEKİN,Yusuf DAG,Merve BOLAT,Emin SENGÜL

PAGES: 1-7

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/2456867>



**TIBBİ DENEYSEL UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**
Medical Experimental Application and
Research Center

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ / ATATÜRK UNIVERSITY
LABORATUVAR HAYVANLARI BİLİMİ VE UYGULAMALARI DERGİSİ
JOURNAL OF LABORATORY ANIMAL SCIENCE AND PRACTICES

Ratlarda Bisphenol A ile İndüklenen Nefrotoksisitede Kidney Injury Molecule -1 Üzerine p-Kumarik Asitin Etkileri

Samet TEKİN^{1a}, Yusuf DAĞ^{1b}, Merve BOLAT^{1c}, Emin ŞENGÜL^{1d✉}

1. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

ORCID: 0000-0003-4116-6720^{1a}, 0000-0003-0784-5826^{1b}, 0000-0001-5836-5529^{1c}, 0000-0003-1566-1816^{1d}

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
17.08.2021	31.08.2021	17.09.2021

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:

Tekin S, Dağ Y, Bolat M, Şengül E: Ratlarda Bisphenol A ile İndüklenen Nefrotoksisitede Kidney Injury Molecule -1 Üzerine p-Kumarik Asitin Etkileri. Lab Hayv Bil & Uyg Derg, 1(1): 1-7, 2021.

Öz: Bisfenol A(BPA); polikarbonat plastiklerin, epoksi reçinelerin ve diğer birçok polimer malzemelerin sentezinde yaygın olarak kullanılan endüstriyel bir kimyasaldır. Seri üretimleri ve yaygın kullanım alanları nedeniyle çevrede bol miktarda bulunmaktadır. BPA, birçok doku ve organda hasara yol açmaktadır. Bu çalışmada BPA ile indüklenen nefrotoksisitede kidney injury molecule-1(KİM-1) seviyesi üzerine p-kumarik asit (PCA)'in etkileri araştırıldı. Çalışmada erkek erişkin 40 adet rat kullanıldı. Her grupta 8 ratın bulunduğu 5 deney grubu oluşturuldu. Kontrol grubuna 14 gün boyunca intragastrik(i.g.) 1ml serum fizyolojik verildi. BPA(100) grubuna 14 gün boyunca 100 mg/kg dozunda i.g. BPA verildi. PCA(50)+BPA(100) ve PCA(100)+BPA(100) gruplarına 14 gün boyunca 100mg/kg BPA ile birlikte sırasıyla 50 ve 100 mg/kg dozunda i.g. PCA verildi. PCA(100) grubuna ise 14 gün boyunca 100 mg/kg dozunda PCA verildi. Deneyin 15. günü, ratlar anestezi altına alındı ve sonrasında böbrek dokuları toplandı. Böbrek dokularında KİM-1 düzeyleri analiz edildi. Sonuçlar gruplar arasında değerlendirildi. BPA(100) grubunda KİM-1 düzeylerinin kontrole göre önemli düzeyde arttığı belirlendi. PCA'nın düşük dozunun KİM-1 düzeyindeki artışı anlamlı düzeyde önleyemedi. PCA(100)+BPA(100) ve PCA(100) gruplarında KİM-1 seviyelerinin kontrol grubuna benzediği belirlendi. Bu çalışmanın sonucunda, ratlarda BPA ile indüklenen nefrotoksisitede PCA'nın özellikle yüksek dozunun koruyucu etkili olduğu ve KİM-1 düzeylerindeki artışı önemli düzeyde önlediği belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Bisfenol A, KİM-1, Nefrotoksisite, p-kumarik asit, Rat.

Effects of p-Coumaric Acid on Kidney Injury Molecule-1 in Bisphenol A- induced Nephrotoxicity in Rats

Abstract: Bisphenol A(BPA); It is an industrial chemical widely used in the synthesis of polycarbonate plastics, epoxy resins and many other polymer materials. It is abundant in the environment due to its mass production and widespread use. BPA causes damage to many tissues and organs. In this study, the effects of p-coumaric acid (PCA) on kidney injury molecule-1(KİM-1) level in BPA-induced nephrotoxicity were investigated. Forty male adult rats were used in the study. 5 experimental groups with 8 rats in each group were formed. The control group was given 1 ml of saline intragastric (i.g.) for 14 days. BPA(100) group was given 100 mg/kg i.g. PCA(50)+BPA(100) and PCA(100)+BPA(100) groups were given 100mg/kg BPA together with i.g. PCA at a dose of 50 and 100mg/kg, respectively, for 14 days. PCA(100) group was given PCA at a dose of 100 mg/kg for 14 days. On the 15th day of the experiment, the rats were anesthetized and then kidney tissues were collected. KİM-1 levels in kidney tissues were analyzed. Results were evaluated among groups. It was determined that, KİM-1 levels were significantly increased in the BPA(100) group compared to the control group. The low dose of PCA could not significantly prevent the increase in KİM-1 level. It was determined that KİM-1 levels in PCA(100)+BPA(100) and PCA(100) groups were similar to the control group. As a result of this study, it was determined that, especially high dose of PCA, had a protective effect in BPA-induced nephrotoxicity in rats and significantly prevented the increase in KİM-1 levels.

Keywords: Bisphenol A, KİM-1, Nephrotoxicity, p-Coumaric acid, Rat.

✉ Emin Şengül

Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye
e-posta: emin.sengul@atauni.edu.tr

GİRİŞ

E ndüstriyel bir kimyasal olan Bisfenol A (BPA), özellikle epoksi reçineleri ve polikarbonat plastikleri gibi çeşitli tüketim yollarıyla çevreye bulaşmaktadır (Kataria ve ark., 2015). Yapılan çalışmalarda; popülasyonun %90'ından fazlasının idrarında BPA tespit edilmiş (Trasande ve ark., 2013) ve ayrıca; mesleki olarak BPA'ya maruz kalanlarda ölçülen düzeyin, diğer çevresel maruziyeti olanlara göre 70 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Hines ve ark., 2017). Ratlarda BPA ile indüklenen hepatotoksistide BPA'nın mitokondriyal disfonksiyona sebep olduğu belirlenmiştir (Khan ve ark., 2016). BPA'nın böbrek hasarına sebep olduğu (Kobroob ve ark., 2018) ve insanlarda BPA ile kronik hastalar arasında bağlantı olduğu araştırmalarla rapor edilmiştir (Rezg ve ark., 2014). Bir başka araştırmada ise ratlarda BPA uygulamasının karaciğer ve böbrek toksisitesine sebep olduğu tespit edilmiştir (Wahby ve ark., 2017).

Çeşitli ajanlarla deneysel olarak oluşturulan nefrotoksisite modellerinde renal oksidatif stres, inflamasyon, apoptozis, DNA ve doku hasarının meydana geldiği birçok araştırma ile rapor edilmiştir. Nefrotoksisitede böbrek dokusunda görülen değişikliklerden birisi de Kidney Injury Molecule-1 (KİM-1) seviyelerindeki artıştır (Gelen ve ark., 2018; Gelen ve ark., 2021; Sengul ve ark., 2019; Sengul ve ark., 2021). Yapılan araştırmalarda BPA ile indüklenen nefrotoksisitede böbrek fonksiyonlarının değiştiği, oksidatif stresin arttığı, inflamasyon ve apoptozisin indüklendiği belirlenmiştir (Elobeid ve Zeinab, 2015; Shirani ve ark., 2019). Tip I hücre zarı glikoproteini olan KİM-1, hücrenin dış kısmında immünoglobulin ve müsin benzeri alanlar içerirken, hücrenin iç kısmında ise kısa bir alan içermektedir. Böbrekte, KİM-1'in mRNA ve protein seviyeleri, intrinsik tübüler hücrelerdeki ekspresyon artışına bağlı olarak ciddi bir biçimde artmaktadır. KİM-1, apoptotik hücreleri tanıyan ve onları lizozomlara yönlendiren bir fosfatidilserin reseptörüdür (Ichimura ve ark., 2008) ve apoptotik hücre

sinyallerini tanır. KİM-1 proteini proksimal tübül hücrelerinin apikal membranında eksprese edilir (Bailly ve ark., 2002). KİM-1, böbrek proksimal epitel hücrelerini fagositlere dönüştüren ve miyeloid hücrelerde bulunmayan molekül olması bakımından önemlidir. Hayatta kalan tübüler hücreler tarafından ölü hücrelerin temizlenmesinde rolü bulunan KİM-1, akut böbrek hasarında bağışıklık tepkisini modüle eder ve apoptotik hücrelerin fagositozisinde ve proinflamatuvar immun yanıtın azaltılmasında görev alır (Gelen ve ark., 2018; Sengul ve ark., 2019). Son yıllarda yapılan araştırmalarda BPA ve organ toksisitelerine sebep olan farklı bileşiklerin toksik etkilerinin önlenmesi veya tedavi edilmesi amacıyla, antioksidan ve antiinflamatuvar etkili bileşiklerin olası etkileri yoğun bir şekilde araştırılmaktadır (Aslanturk ve Uzunhisarcikli, 2020; Haroun ve ark., 2019) Bu amaçla etkileri araştırılan bileşiklerden birisi de p-kumarik asittir (PCA) (Rafiee ve ark., 2020).

Antimikrobiyal ve antikanser aktiviteye sahip olduğu belirlenen PCA, en önemli fenolik asitlerden biridir. Kumarik asit, doğada üç farklı izomeri bulunan ve doğal olarak oluşabilen sinamik asidin bir hidroksi türevidir. En yaygın olarak bulunan formu PCA'dır. Nutrasötik ve fitokimyasal olarak sınıflandırılan PCA tahılların yanı sıra birçok meyve ve sebzede bol miktarda bulunur (Boz, 2015). PCA'nın antimikrobiyal, antioksidan, antiinflamatuvar ve antikanser etkileri birçok araştırma ile belirlenmiştir (Boz, 2015; Kiliç ve Yeşiloğlu, 2013).

Literatür bilgileri ışığında bu çalışmada ratlarda BPA ile indüklenen nefrotoksisitede renal KİM-1 seviyeleri üzerinde PCA'nın etkilerinin belirlenmesi ve literatüre katkı yapılması amaçlandı.

MATERYAL ve METOT

Kimyasallar

BPA (≥99%) (Cas No: 80-05-7) Sigma-Aldrich Co. (St Louis, MO, USA)'dan ve PCA (≥98%) ise (Cas No: 501-98-4) Acros Organics'den satın alındı. KİM-1 ticari ELISA kiti BT LAB (Bioassay Technology Laboratory)'dan alındı.

Hayvanlar

Bu çalışmamızda, 200-250 g ağırlığında 40 adet Sprague Dawley erkek rat kullanıldı. Deney hayvanları, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi (ATADEM)'nden temin edildi. Ratlar, çalışma zamanına kadar yaklaşık olarak 25°C'lik oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık-karanlık döngüsü ayarlanabilen ve havalandırması mevcut bir ortamda muhafaza edildi ve ad-libitum olarak beslendi. Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar no: 2021/184).

Deneyel Protokol

Tüm ratlar deney başlamadan önce tartıldı ve her bir grupta 8 ratın olduğu 5 farklı deney grubu oluşturuldu. Deney grupları aşağıda verilen şekilde oluşturuldu.

Kontrol: 14 gün boyunca 1ml serum fizyolojik intragastrik (i.g) olarak verildi. **BPA:** 14 gün boyunca 100mg/kg (Güleş ve ark., 2019) dozunda BPA i.g olarak verildi. **PCA50+BPA:** 14 gün boyunca PCA (50 mg/kg, i.g.) ve PCA uygulamasından bir saat sonra 100mg/kg dozunda BPA (100 mg/kg) verildi. **PCA100+BPA:** 14 gün boyunca PCA (100 mg/kg, i.g.) (Oyeleye ve ark., 2019) ve PCA uygulamasından bir saat sonra 100mg/kg dozunda BPA (100 mg/kg) verildi. **PCA100:** 14 gün boyunca PCA (100 mg/kg, i.g.) verildi.

Deneyel uygulamanın 15. günü ratlar Sevofluran anestezisi altında dekapite edildiler ve böbrek dokuları analiz gününe kadar -20°C'de muhafaza edildiler.

Böbrek Dokularının Homojenize Edilmesi ve KİM-1 Analizi

Böbrek dokusunun her bölgesinden alınan küçük kesitler eppendorf tüplerine aktarıldı. Daha sonra üzerine pH'sı 7.4'e ayarlanmış 1,5 ml buffer solüsyonundan eklendi ve MagNA Lyser cihazına yerleştirildi. Dokular 5.000 rpm'de 80 sn homojenize edildi. Homojenizasyon işlemi tamamlanan

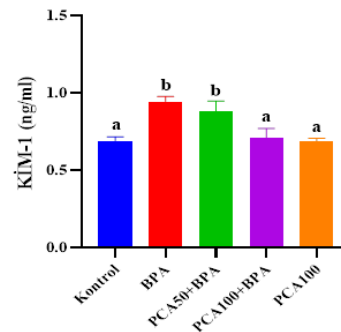
homojenatlar santrifüj cihazına aktarıldı ve 4000 rpm de 10 dk santrifüj edildi. Dokulardan elde edilen süpernatantlar ayrı bir tüpe aktarıldı. KİM-1 analizi ticari ELISA kiti ile üretici firmanın protokolüne göre yapıldı ve sonuçlar deney grupları arasında değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Gruplar arasındaki farklılıkları belirlemek amaçlı olarak tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapıldı ve sonrasında hangi gruplar arasında farklılık olduğunu belirlemek amacıyla Tukey testi uygulandı. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler GraphPad Prism programı kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmada, ratlarda BPA ile indüklenen nefrotoksisitede KİM-1 ekspresyonu üzerine PCA'nın olası etkileri araştırıldı. KİM-1 düzeyinin BPA grubunda kontrole göre önemli düzeyde arttığı belirlendi ($p < 0.05$). PCA50+BPA grubunda KİM-1 düzeyinin BPA grubundan düşük olduğu ancak istatistiksel önem arz etmediği tespit edildi. PCA'nın yüksek dozunun KİM-1 düzeyindeki BPA kaynaklı anlamlı düzeyde ($p < 0.05$) önlediği ve bu gruptaki KİM-1 düzeyinin kontrolden farklı olmadığı ($p > 0.05$) görüldü. Ayrıca PCA'nın yüksek dozunun tek başına uygulanmasının KİM-1 düzeyinde kontrole göre bir değişikliğe sebep olmadığı belirlendi ($p > 0.05$) (Şekil 1.)



Şekil 1. BPA ile indüklenen nefrotoksisitede KİM-1 seviyeleri üzerine PCA'nın etkileri (a-b: $p < 0.01$; n=8).

Figure 1. Effects of PCA on KİM-1 levels in BPA-induced nephrotoxicity (a-b: $p < 0.01$; $n = 8$).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Endüstriyel bir kimyasal olan BPA; epoksi reçineleri, polikarbonat plastikleri ve birçok polimerik materyallerde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu kadar yoğun kullanım ve gıdalara olan temaslarından dolayı çok fazla dikkat çekmektedir. Bu temaslar sonucu vücutta birçok dokuda hasara yol açmaktadır. Karaciğer, beyin, böbrek ve testis gibi organlar hasarın meydana geldiği başlıca organlar arasındadır (Behmanesh ve ark., 2018; Ishtiaq ve ark., 2021; Valokola ve ark., 2019; Valokola ve ark., 2017). Bu çalışmada ratlarda BPA ile indüklenen nefrotoksisitede KİM-1 düzeyi üzerine PCA'nın farklı dozlarının olası etkileri araştırıldı.

Tip-1 transmembran glikoproteini olan KİM-1, 38.7 kDa ağırlığında, hücre dışında immunglobulin benzeri bir alana sahiptir (Ichimura ve ark., 1998). Transmembran proteini olmasından dolayı hücre içinde de bir kısa bölgesi bulunmaktadır (Medic ve ark., 2016). Bu bölge tirozin fosforlanması için oldukça önemlidir (KİM-1b) (Bailly ve ark., 2002). KİM-1, sağlıklı bir böbrekte çok düşük düzeylerde bulunmaktadır. Ancak böbreklerdeki, iskemi-reperfüzyon hasarlarında (Valokola ve ark., 2019) ve farmakolojik ajanlarla indüklenen böbrek hasarlarında (Amin ve ark., 2004; Prozialeck ve ark., 2007) ciddi düzeyde arttığı belirlenmiştir. KİM-1 esas olarak nefronun proksimal tübüllerinde bulunmaktadır (Ichimura ve ark., 2004). İdrarda KİM-1 seviyesi hastalıklarla ve yaşlanmaya bağlı olarak artmaktadır (Pennemans ve ark., 2013). KİM-1'in proksimal tübüllerde meydana gelen proliferasyon ve rejenerasyon ile ilgili bir parametre olduğu da bilinmektedir (Ichimura ve ark., 2012). KİM-1 bir fosfatidilserin reseptörü olarak hizmet eder ve bundan dolayı iskemi sonrası böbrekteki apoptotik hücrelerin fagositozuna aracılık eder (Bonventre, 2009).

Fayi ve ark. (2020) yaptıkları bir çalışmada ratlarda sisplatin ile indüklenen nefrotoksisitede

KİM-1 seviyesinin kontrole göre ciddi bir şekilde arttığını rapor etmişlerdir (Al ve ark., 2020). Yine Al-Kuraishy ve ark. (2019) ratlarda gentamisin ile indüklenen nefrotoksisitede KİM-1 seviyesinin ciddi düzeyde arttığını belirlemişlerdir (Al-Kuraishy ve ark., 2019). Ayrıca Sengul ve ark. (2021) ratlarda deneysel olarak akrilamid ile indüklenen nefrotoksisite modelinde KİM-1 seviyesinin anlamlı düzeyde arttığını tespit etmişlerdir (Sengul ve ark., 2021). Sonuçlarımızın literatürle uyumlu olduğu ve ratlarda BPA uygulamasının renal KİM-1 seviyelerini anlamlı düzeyde artırdığı belirlendi.

Fenolik yapıda bir hidroksisünamik asit olan PCA, birçok bitki materyalinden elde edilmektedir (Rafiee ve ark., 2020). PCA'nın metal iyonlarına bağlanması, reaktif oksijen ve nitrojen radikallerini temizlemesi ve endojen antioksidan enzimleri yeniden düzenlemesi yönünden oldukça önemli bir bileşiktir (Sahindokuyucu ve ark., 2021). Sabitha ve ark. (2019)'nın yılında yapmış oldukları bir çalışmada ratlarda etanol ile uyarılan böbrek hasarında PCA'nın antiinflamatuvar etkili olduğu ve renal hasarı azalttığı belirlenmiştir (Sabitha ve ark., 2019). Yine Akdemir ve ark. (2017) yaptıkları çalışmada wistar ratlarda sisplatin ile indüklenen akut karaciğer ve böbrek hasarında PCA'nın koruyucu etkilerini rapor etmişlerdir (Akdemir ve ark., 2017). Çalışmamızda BPA'nın renal hasar belirtici olan KİM-1 seviyesinde artışa sebep olduğu ve PCA'nın doza bağımlı olarak BPA kaynaklı hasarı önleyerek KİM-1 seviyesindeki artışı önlediği belirlendi.

Sonuç olarak bu çalışmada, ratlarda BPA ile indüklenen nefrotoksisitede BPA'nın renal hasara sebep olarak KİM-1 düzeylerini anlamlı düzeyde artırdığı ve PCA'nın ise KİM-1 düzeylerindeki artışı doza bağlı olarak önlediği tespit edildi.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Akdemir FNE., Albayrak M., Çalik M., Bayir Y., Gülçin İ., 2017. The protective effects of p-

- coumaric acid on acute liver and kidney damages induced by cisplatin. *Biomedicines*, 5(2), 18.
2. Al FM., Otifi H., Alshyarba M., Dera AA., Rajagopalan P., 2020. Thymoquinone and curcumin combination protects cisplatin-induced kidney injury, nephrotoxicity by attenuating NFkB, KIM-1 and ameliorating Nrf2/HO-1 signalling. *J Drug Target*, 28(9), 913-922.
 3. Al-Kuraishy HM., Al-Gareeb Al., Rasheed HA., 2019. Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcumin contribute into attenuation of acute gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Asian J Pharm Clin Res*, 12(3), 466-468.
 4. Amin RP., Vickers AE., Sistare F., Thompson KL., Roman RJ., Lawton M., Afshari CA., 2004. Identification of putative gene based markers of renal toxicity. *Environ Health Perspect*, 112, 465-479.
 5. Aslanturk A., Uzunhisarcikli M., 2020. Protective potential of curcumin or taurine on nephrotoxicity caused by bisphenol A. *ESPR*, 27(19), 23994-24003.
 6. Bailly V., Zhang Z., Meier W., Cate R., Sanicola M., Bonventre JV., 2002. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J Biol Chem*, 277(42), 39739-39748.
 7. Bailly V., Zhang Z., Meier W., Cate R., Sanicola M., Bonventre JV., 2002. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J Biol Chem*, 277, 39739-48.
 8. Behmanesh MA., Najafzadehvarzi H., Poormoosavi SM., 2018. Protective Effect of Aloe vera Extract against Bisphenol A Induced Testicular Toxicity in Wistar Rats. *Cell J*, 20(2), 278.
 9. Bonventre JV., 2009. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant*, 24, 3265-8.
 10. Boz H., 2015. p-Coumaric acid in cereals: presence, antioxidant and antimicrobial effects. *Int J Food Sci*, 50.11, 2323-2328.
 11. Elobeid MA., Zeinab KH., 2015. Bisphenol-A induced oxidative stress and apoptosis in kidney of male rats. *J Environ Biol*, 36.3, 685.
 12. Gelen V., Şengül E., Yıldırım S., Atila G., 2018. The protective effects of naringin against 5-fluorouracil-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Iran J Basic Med Sci*, 21, 404-410.
 13. 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*, 1-10.
 14. Güleş Ö., Kum Ş., Yıldız M., Boyacıoğlu M., Ahmad E., Naseer Z., Eren Ü., 2019. Protective effect of coenzyme Q10 against bisphenol-A-induced toxicity in the rat testes. *Toxicol. Ind. Health*, 35(7), 466-481.
 15. Haroun MR., Zamzam IS., Metwally ES., EL-Shafey RS., 2019. Effect of vitamin c on bisphenol a induced hepato& nephrotoxicity in albino rats. *EJFSAT*, 16(Supplement), 57-85.
 16. Hines CJ., Jackson MV., Deddens JA., Clark JC., YeX., Christianson AL., Meadows JW., Calafat AM., 2017. Urinary Bisphenol A (BPA) Concentrations among Workers in Industries that Manufacture and Use BPA in the USA. *Ann Work Expo Health*, 61, 164-182.
 17. Ichimura T., Asseldonk EJ., Humphreys BD., Gunaratnam L., Duffield JS., Bonventre JV., 2008. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest*, 118(5), 1657-1668.
 18. Ichimura T., Bonventre JV., Bailly V., Wei H., Hession CA., Cate RL., Sanicola M., 1998. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem*, 273, 4135-42.
 19. Ichimura T., Brooks CR., Bonventre JV., 2012. KIM-1/Tim-1 and immune cells: shifting sands. *Kidney Int*, 81, 809-11.

20. Ichimura T., Hung CC., Yang SA., Stevens JL., Bonventre JV., 2004. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 286, F552–63.
21. Ishtiaq A., Ali T., Bakhtiar A., Bibi R., Bib K., Mushtaq I., Murtaza I., 2021. Melatonin abated Bisphenol A-induced neurotoxicity via p53/PUMA/Drp-1 signaling. *ESPR*, 28(14), 17789-17801.
22. Kataria A., Trasande L., Trachtman H., 2015. The effects of environmental chemicals on renal function. *Nat Rev Nephrol*, 11, 610–625.
23. Khan S., Beigh S., Chaudhari BP., Sharma S., Aliul Hasan Abdi S., Ahmad S., Ahmad F., Parvez S., Raisuddin S., 2016. Mitochondrial dysfunction induced by Bisphenol A is a factor of its hepatotoxicity in rats. *Environ. Toxicol*, 31, 1922–1934.
24. Kiliç I., Yeşiloğlu Y., 2013. Spectroscopic studies on the antioxidant activity of p-coumaric acid. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 115, 719-724.
25. Kobroob A., Peerapanyasut W., Chattipakorn N., Wongmekiat O., 2018. Damaging Effects of Bisphenol A on the Kidney and the Protection by Melatonin: Emerging Evidences from In Vivo and In Vitro Studies. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 3082438.
26. Medic B., Rovcanin B., Vujovic KS., Obradovic D., Duric D., Prostran M., 2016. Evaluation of novel biomarkers of acute kidney injury: the possibilities and limitations. *Curr Med Chem*, 23, 1981–97.
27. Oyeleye SI., Adefegha SA., Dada FA., Okeke BM., Obboh G., 2019. Effect of p-coumaric acid on the erectogenic enzyme activities and non-protein thiol level in the penile tissue of normal and doxorubicin-induced oxidative stress male rat. *Andrologia*, 51(6), e13281.
28. Pennemans V., Rigo JM., Faes C., Reynders C., Penders J., Swennen Q., 2013. Establishment of reference values for novel urinary biomarkers for renal damage in the healthy population: are age and gender an issue?. *Clin Chem Lab Med*, 51, 1795–802.
29. Prozialeck WC., Vaidya VS., Liu J., Waalkes MP., Edwards JR., Lamar PC., Bonventre JV., 2007. Kidney injury molecule-1 is an early biomarker of cadmium nephrotoxicity. *Kidney Int*, 72, 985–93.
30. Rafiee Z., Moaiedi MZ., Gorji AV., Mansouri E., 2020. p-Coumaric acid mitigates doxorubicin-induced nephrotoxicity through suppression of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Arch. Med. Res*, 51(1), 32-40.
31. Rezg R., El-Fazaa S., Gharbi N., Mornagui B., 2014. Bisphenol A and human chronic diseases: Current evidences, possible mechanisms, and future perspectives. *Environ Int*, 64, 83–90.
32. Sabitha R., Nishi K., Gunasekaran VP., Annamalai G., Agilan B., Ganeshan M., 2019. p-Coumaric acid ameliorates ethanol-induced kidney injury by inhibiting inflammatory cytokine production and NF-κB signaling in rats. *Asian Pac J Trop Biomed*, 9(5), 188.
33. Sahindokuyucu KF., Erdemli KSB., Erol Z., Garlı S., 2021. The protective effect of p-coumaric acid on toluene-induced hepatotoxicity, nephrotoxicity and neurotoxicity in rats. *RECIA*, 13(1), e843-e843.
34. Sengul E., Gelen V., 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(3), 116-122.
35. Sengul E., Gelen V., Yildirim S., Tekin S., Dag 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(1), 173-181.
36. Shirani M., Alizadeh S., Mahdavinia M., Dehghani MA., 2019. The ameliorative effect of quercetin on bisphenol A-induced toxicity in mitochondria isolated from rats. *ESPR*, 26(8), 7688-7696.
37. Trasande L., Attina TM., Trachtman H., 2013.

- Bisphenol A exposure is associated with low-grade urinary albuminexcretion in children of the United States. *Kidney Int*, 83, 741–748.
38. Valokola MG., Karimi G., Razavi BM., Kianfar M., Jafarian AH., Jaafari MR., Imenshahidi M., 2019. The protective activity of nanomicelle curcumin in bisphenol A-induced cardiotoxicity following subacute exposure in rats. *Environ*, 34(3), 319-329.
39. Wahby MM., Abdallah ZM., Abdou HM., Yousef MI., Newairy ASA., 2017. Mitigating potential of Ginkgo biloba extract and melatonin against hepatic and nephrotoxicity induced by Bisphenol A in male rats. *EJBAS*, 4(4), 350-357.