

Araştırma Makalesi

Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2020;13(2):218-226

doi:10.26559/mersinsbd.692247

Sisplatin kardiyotoksisitesinde oksidatif ve nitrozatif stresin rolü

Ertuğrul Emre Güntürk¹, Bilal Yücel², İnanet Güntürk³, Cevat Yazıcı⁴, Kader Köse⁴

¹Niğde Ömer Halisdemir Üniv., Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, Niğde

²İzmir Konak Halk Sağlığı Laboratuvarı, Biyokimya, İzmir

³Niğde Ömer Halisdemir Üniv., Zübeyde Hanım Sağlık Yüksekokulu, Ebelik Bölümü, Niğde

⁴Erciyes Üniv Tıp Fak., Tıbbi Biyokimya AD, Kayseri

Öz

Amaç: Sisplatin solid organ tümörlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan, oldukça etkili bir kemoterapötik ajandır. Ancak klinik kullanımını sınırlayan yan etkileri mevcuttur ve bunların arasında kardiyotoksisite son yıllarda özellikle gündeme gelmiştir. Kardiyotoksisite gelişimine katkı sağlayan en önemli mekanizmaların da oksidatif ve nitrozatif stres olduğu öne sürülmektedir. Dolayısıyla kardiyotoksisitenin önüne geçilmesinde antioksidanların kullanımı ön plana çıkmaktadır. Klinikte farklı patolojilerde yaygın olarak kullanılan N-asetilsistein (NAC), doğrudan radikal yakalayıcı olarak ve/veya hücre içi redükte glutatyon düzeylerini artırarak etki gösteren güçlü bir antioksidandır. Bu çalışmada, NAC'ın ratlarda sisplatinle indüklenen kardiyotoksisite üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Bu amaçla, her grupta sekiz hayvan olmak üzere, ratlar dört gruba ayrıldı: KONT, NAC-250, CP ve CP+NAC. Sisplatin uygulaması intraperitoneal (ip) tek doz, 10 mg/kg rat ağırlığı ve NAC uygulaması ip, ardışık üç gün, 250 mg/kg rat ağırlığı şeklinde yapıldı. Kan örneklerinde CK, CK-MB, İskemi Modifiye Albümin (İMA); doku örneklerinde 4-Hidroksinonenal (4-HNE) ve 3-Nitrotirozin (3-NT) seviyeleri ölçüldü. **Bulgular:** CP grubunda kontrole göre artan CK ve CK-MB düzeyleri ile kardiyotoksisite gelişimi gösterildi. Yine CP grubunda İMA, 4-HNE ve 3-NT seviyelerinin de arttığı ortaya konuldu. Bununla birlikte sisplatin ile birlikte NAC uygulaması ile tüm parametrelerde anlamlı azalma gösterildi. **Sonuç:** Sisplatin kardiyotoksisitesi gelişiminde oksidatif ve nitrozatif stresin rol oynadığı; bu toksik tabloyu önlemede, NAC'ın etkili bir kemoprotektan ajan olarak kullanılabileceği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Rat, sisplatin, oksidatif stres, nitrozatif stres, N-asetilsistein

Yazının geliş tarihi:21.02.2020

Yazının kabul tarihi:14.05.2020

Sorumlu Yazar: Dr. Öğr. Üyesi, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Merkez Yerleşkesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, Bor Yolu Üzeri 51240 Merkez/Niğde

Tlf: 0388 225 2583, E-posta: ertugrulemre@yahoo.com,

Not: Bu çalışma Erciyes Üniv. Tıp Fak. Klinik Biyokimya AD'de 2016 yılında kabul edilen "Sisplatin nefrotoksisitesi geliştirilen ratlarda N-Asetilsistein (NAC) Kullanımının, kalp dokusu üzerindeki etkilerinin incelenmesi" başlıklı tezden üretilmiştir.

The role of oxidative and nitrosative stress in cisplatin cardiotoxicity

Abstract

Aim: Cisplatin is a highly effective chemotherapeutic agent widely used in the treatment of solid organ tumors. However, there are side effects that limit its clinical use and among them, cardiotoxicity has been particularly on the agenda in recent years. It is suggested that the most important mechanisms that contribute to the development of cardiotoxicity are oxidative and nitrosative stress. Therefore, the use of antioxidants comes to the fore in preventing cardiotoxicity. N-acetylcysteine (NAC), widely used in different pathologies in the clinic, is a powerful antioxidant that acts as a direct radical trap and/or by increasing intracellular reduced glutathione levels. In the current study, it was aimed to investigate the effects of NAC on cisplatin-induced cardiotoxicity in rats. **Methods:** For this purpose, rats were divided into four groups, eight animals in each group: CONT, NAC-250, CP, and CP+NAC. Cisplatin administration was performed as intraperitoneal (IP) single dose, 10 mg/kg rat weight and NAC administration IP, 3 consecutive days, 250 mg/kg rat weight. In blood samples, CK, CK-MB, and Ischemia Modified Albumin (IMA) levels; in tissue samples, 4-Hydroxynonenal (4-HNE) and 3-Nitrotyrosine (3-NT) levels were measured. **Results:** in the CP group cardiotoxicity development was demonstrated with increased CK and CK-MB levels compared to the control. It was also demonstrated that IMA, 4-HNE and 3-NT levels increased in the CP group. However, NAC administration with cisplatin showed a significant decrease in all parameters. **Conclusion:** Oxidative and nitrosative stress played a role in the development of cisplatin cardiotoxicity; It can be said that NAC can be used as an effective chemoprotectant agent in preventing this toxic picture.

Keywords: Rat, cisplatin, oxidative stress, nitrosative stress, N-acetylcysteine

Giriş

Sisplatin, mesane, baş-boyun, akciğer, testis ve over gibi solid organ tümörlerinin tedavisinde kullanılan oldukça etkili bir kemoterapötiktir.¹ Majör yan etkileri arasında nefrotoksisite, nörotoksisite ve miyelosupresyon sayılabilir. Bu yan etkiler arasında her ne kadar klinik kullanımını ve antikanser etkinliğini kısıtlayan en ciddi ve doz sınırlayıcı olan nefrotoksisite² olsa da son yıllarda yapılan çalışmalarda sisplatin kullanımı sırasında ve hatta sonrasında kardiyotoksisite gelişimi önemli bir problem olarak gündeme gelmiştir.³⁻⁵

Sisplatin tedavisinde primer olarak akut kardiyotoksisitenin önemli bir problem olmasının yanısıra, kemoterapi tedavisi sırasında oluşan ancak klinik bulgu vermeyen toksik kardiyak etkilerin sonuçları, yıllar sonra da ortaya çıkabilmektedir.⁶ Sisplatin tedavisinden 20 yıl sonra bile, dolaşımda hala tespit edilebilir düzeyde sisplatin bulunması; bu geç komplikasyonun sorumlusu olarak kabul edilmiştir.⁷ Bu nedenle de

kardiyotoksisiteye neden olma olasılığı yüksek olan ilaçların kullanımında kardiyotoksisiteyi olabildiğince erken belirlemek önemlidir.

Sisplatin kemoterapisine sekonder gözlenebilen kardiyak patolojiler kalp yetmezliği, anjina, akut miyokart enfarktüsü, tromboembolik olaylar, hipertansiyon, hipotansiyon, miyokardit, perikardit, konjestif kardiyomyopati olarak sayılabilir. Bu patolojilerin nedeni olarak; vasküler endotel hasarı, koroner vasospazm, oksidatif ve nitrozatif stres, platelet fonksiyonlarında bozulma, platelet apoptozu, platelet agregasyonu, sıvı elektrolit dengesizliği, ventriküler repolarizasyon, mitokondriyal anormallikler ve artmış endoplazmik retikulum stresi gösterilmektedir.⁵ Bütün bu faktörler içerisinde oksidatif ve nitrozatif stres özellikle üzerinde durulan konulardır.³

Halen sisplatin kullanımı sırasında oluşabilecek toksik etkilere karşı kullanılacak, onaylanmış bir tedavi protokolü ve spesifik bir antidot bulunamadığından⁸, halen yoğun bir şekilde toksisite önleyici stratejiler

araştırılmaktadır. Patogenezinde, oksidatif ve nitrozatif stresin ön plana çıkması da antioksidan kullanımının yararını göz önüne sermektedir.

Bu nedenle bu çalışmada sisplatin ile ortaya çıkan kardiyotoksitesitenin önlenmesinde klinikte yıllardır kullanılan, yüksek dozlarda dahi ciddi yan etkisi olmayan, güçlü bir antioksidan olan NAC 'ın⁹ etkinliği araştırılmıştır.

Yöntem

Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenen (Proje no: TTU-2015-6134) ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca onaylanan (10/12/2014 tarih, karar no:14/168) bu çalışma Erciyes Üniversitesi'nde gerçekleştirildi.

Çalışma süresince, 12 saat aydınlık/karanlık döngüsünde, normal oda sıcaklığı (22±1°C) ve neminde tutulan ratlar, standart pellet yem ve musluk suyu ile beslendi. Çevreye uyumlarını sağlamak

amacıyla; ratlar, çalışmaya başlamadan en az bir hafta önce aynı deney ortamına alındı.

Çalışmada her biri sekiz rat içeren dört grup oluşturuldu: Kontrol (KONT), sisplatin (CP), NAC-250 ve CP+ NAC grubu. Hayvanlara uygulanacak olan sisplatin¹⁰ ve NAC¹¹ dozlarına literatür bilgileri ve ön çalışma sonuçları (veriler gösterilmemiştir) ışığında karar verildi.

Kontrol grubuna uygulamanın ilk günü dört saat arayla iki kez serum fizyolojik (SF) enjeksiyonu yapıldı ve ardışık iki gün daha tek doz SF ile devam edildi. CP grubuna ilk gün 10 mg/kg rat ağırlığı dozunda sisplatin (Cisplatin DBL®, 100 mg/ 100 mL) enjeksiyonu yapılırken diğer enjeksiyon zamanlarında sadece SF uygulaması yapıldı. NAC-250 grubuna üç gün süreyle 250 mg/kg rat ağırlığı NAC (Asist®, Bilim ilaç 300 mg/ 3 mL, %10) uygulandı. CP+NAC grubuna çalışmanın ilk günü, önce tek doz 10 mg/kg rat ağırlığı dozunda sisplatin; iki ajanın etkileşimini en aza indirmek adına sisplatin uygulamasının dördüncü saatinde¹² ve ardışık iki gün daha 250 mg/kg rat ağırlığı dozunda NAC uygulaması yapıldı (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma grubunu oluşturan ratların deney planı

GRUP	n	Uygulanan Maddeler ve Dozları	Uygulama Şekli: <i>ip</i>
			Süresi (Gün)
KONT	8	SF	3
CP	8	10 mg* Sisplatin	1
NAC-250	8	250 mg* N-asetilsistein	3
CP+NAC	8	10 mg* Sisplatin + 4 saat sonra ve ardışık 2 gün 250 mg* N-asetilsistein	3

*: /kg rat ağırlığı/gün

Son enjeksiyonu takiben, metabolik kafeslere alınan ratlar bir gece aç bırakıldı. Ertesi sabah, ratlar tartıldı ve ketamin (Ketalar®- Pfizer, 80 mg/kg rat ağırlığı)/ksilazin hidroklorür (Rompun®- Bayer, 10 mg/kg rat ağırlığı) anestezisi altında abdominal aortadan kanları alındı. Son kan

örnekleri alındıktan hemen sonra, ratların kalp dokuları da çıkarıldı. Kan örnekleri, +4°C'de 1500 g'de 15 dk santrifüj edilerek serumları elde edildi ve alikotlar halinde, kalp dokularıyla birlikte çalışma gününe kadar, -40°C'de saklandı.

Rutin biyokimya analizleri

Aynı gün serum örneklerinde CK ve CK-MB, düzeyleri Roche Cobas 501 otoanalizöründe, uygun ticari kitleler kullanılarak ölçüldü.

Biyokimyasal çalışma

Çalışma gününe kadar alikotlar halinde dondurularak saklanan; serum örneklerinde, iskemi modifiye albümin (İMA) düzeyleri; doku örneklerinde, 3-nitrotirozin (3-NT) ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) düzeyleri çalışıldı.

Kalp doku örneklerinin biyokimyasal ölçümlere hazırlanması

Çalışma gününe kadar -40°C'de saklanan kalp parçalarından homojenatlar hazırlandı. Homojenizasyon işlemi, teflon uçlu homojenizatör ile gerçekleştirildi. 1/10 (w/v) oranında PBS ile hazırlanan doku homojenatları 3000 g' de 20 dk santrifüj edildi. Elde edilen süpernatantlar 3-NT ve 4-HNE tayininde kullanıldı.

Doku protein tayini

Ratların kalp dokularında protein seviyeleri, Lowry metoduyla tayin edildi.¹³

İskemi modifiye albümin tayini

Serum İMA düzeyleri, albüminin metal bağlama kapasitesinin, Co⁺² iyonlarının albümine bağlanma derecesi üzerinden gösterilmesine dayanan albümin kobalt bağlama (ACB®) testi ile ölçüldü.¹⁴

3-Nitrotirozin tayini

Doku süpernatantlarında 3-NT tayini, Yehua marka (Katalog No:YHB0011Ra) ELISA kiti kullanılarak yapıldı.

4-HNE Tayini

Doku süpernatantlarında 4-HNE tayini, Yehua marka (Katalog No:YHB0012Ra) ELISA kiti kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma gruplarından elde edilen verilerin değerlendirilmesinde, "IBM SPSS

Statistics 22" paket programları kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin özet istatistikleri aritmetik ortalama ± standart sapma (X±SD) olarak verildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması, "Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)" ve fark çıkan grupların çoklu karşılaştırılması da post ANOVA ile yapıldı. Tüm istatistiki karşılaştırmalarda, anlamlılık düzeyi p< 0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Kardiyotoksosite gelişimini destekler şekilde, CK ve CK-MB değerlerinin sisplatin uygulaması ile anlamlı şekilde arttığı; sisplatine ilave NAC uygulamasının ise, her ne kadar CK değerleri hala kontrol düzeylerine göre anlamlı yüksek olsa da, hem CK hem CK-MB değerlerini anlamlı şekilde azalttığı görülmüştür. Bununla birlikte, NAC grubunda, CK değerlerinin kontrol ve CP grubuna göre; CK-MB değerlerinin ise CP grubuna göre anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (Tablo 2).

Tablo 3' e bakıldığında, 4-HNE düzeyleri tüm gruplarda KONT grubuna göre anlamlı olarak artmış olmakla birlikte en belirgin artış CP grubunda izlenmektedir. Sisplatin uygulaması ile birlikte NAC uygulanan grupta ise CP grubuna göre anlamlı bir azalma görülmüştür. 3-NT düzeyleri açısından, kontrole göre NAC grubunda fark gözlenmezken, CP ve CP+NAC grubunda anlamlı artışlar izlenmiştir. Bununla birlikte CP+NAC grubunda hala kontrolle farklı olsa da CP grubuna göre anlamlı azalma vardır. İMA düzeyleri sisplatin grubunda kontrole göre anlamlı olarak artmış; CP+NAC grubunda ise sadece sisplatin verilen gruba göre kontrolle fark vermeyecek şekilde azalmıştır. Tek başına NAC uygulanan grupta ise kontrol ve CP grubuna göre anlamlı bir azalma görülmüştür (Tablo 3).

Tablo 2. Ratların rutin analiz sonuçları

Grup	n	CK	CK-MB
KONT	8	730.37±291.62	154.14±57.14
CP	8	1959.62±507.13*	412.32±118.87*
NAC-250	8	418.37±146.24 ^a	109.65±23.25 ^a
CP+NAC	8	1192.25±327.60 ^{a,b}	212.25±17.60 ^{a,b}

İstatistiki karşılaştırma: Gruplar arası karşılaştırmalarda ANOVA ve post-ANOVA test uygulandı. (Anlamlı bulgular: *:KONT grubu ile ^a: CP grubu ^b: NAC-250 grubu ile diğer grupların karşılaştırılması sonucu elde edildi; p< 0.05).

Tablo 3. Ratların biyokimyasal çalışma sonuçları

Grup	n	4-HNE (ng/ g protein)	3-NT (nmol/ g protein)	IMA (% ABS)
KONT	8	48.34±6.23	379.64±48.22	0.32±0,03
CP	8	90.67±11.30*	711.19±81.27*	0.50±0,05*
NAC-250	8	59.98±4.80 ^a	348.71±26.28 ^a	0.27±0.02 ^a
CP+NAC	8	70.70±4.50 ^{a,b}	471.01±55.43 ^{a,b}	0.33±0.04 ^{a,b}

İstatistiki karşılaştırma: Gruplar arası karşılaştırmalarda ANOVA ve post-ANOVA test uygulandı. (Anlamlı bulgular: *:KONT grubu ile ^a: CP grubu ^b: NAC-250 grubu ile diğer grupların karşılaştırılması sonucu elde edildi; p< 0.05).

Tartışma

Kanser tedavisinde son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiş; çoklu ilaç rejimleri ve farklı yöntemler, hastalarda mortalite oranlarını azaltmış ve beş yıllık yaşam süresi oranlarını artırmıştır.⁷ Ancak, antikanser ajanlara bağlı olarak meydana gelen kardiyotoksitesite, son dönemde kardiyologlar tarafından sıkça karşılaşılan klinik bir sorun haline gelmiştir. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve kalp yetmezliği meydana getirdikleri en önemli problemler arasında sayılsa da, neden olan ajana bağlı olarak, klinik tablo ve prognoz çok farklı karakterde olabilir.¹⁵

Sisplatin, çeşitli kanser türlerinde ilk akla gelen ve birçoğunda alternatifsiz bir

kemoterapötiktir.¹ Bununla birlikte sisplatin gibi birçok kemoterapötüğün oksidatif stres nedeniyle kardiyotoksitesiteye neden olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bu ilaçlar kemoterapi esnasında serbest oksijen radikalleri (SOR) üretimini artırabildiği gibi, SOR'a karşı savaşta vücutta üretilen ya da dışarıdan alınan antioksidan seviyelerinin hem plazma hem de doku düzeylerinde azalmasına neden olmaktadır.^{3,15}

Bu çalışmada sisplatin uygulanan ratlarda kardiyotoksitesite gelişimi kontrol grubuna göre yaklaşık 2-3 kat artan CK ve CK-MB düzeyleri ile gösterilmiştir. Daha önceki çalışmalarda da gösterilen artan CK ve CK-MB seviyeleri lipid peroksidasyonu sonucu hasarlı kardiyomiyositlerden dolaşıma geçen miktardaki artışla

ilişkilendirilmiştir.^{16,17} Bu sonuçlarla uyumlu olacak şekilde yine bu çalışmada lipit peroksidasyonunun kantitatif olarak en önemli ürünlerinden biri olan 4-HNE¹⁸ düzeylerinin kardiyak markerlarla paralel olarak arttığı ortaya konulmuştur. Literatürde her ne kadar sisplatin uygulaması ile kalp dokularında 4-HNE seviyelerindeki değişimi gösteren bir çalışmaya rastlanılmamış olsa da sisplatin nefrotoksitesisi geliştirilen modellerde böbrek dokularında artan 4-HNE düzeyleri rapor edilmiştir.^{19,20} Ayrıca kalp dokularında da yine lipit peroksidasyonunu destekler şekilde malondialdehit^{10,21} ve tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS)⁴ düzeylerinde artış da farklı çalışmalarla ortaya konulmuştur.

İMA; hipoksi, asidoz, SOR hasarı veya Fe/Cu iyonlarına maruziyet sonucu serum albüminin N terminal bölgesinin, geçiş metallerini bağlama özelliğini kaybetmesi ile oluşur.²² İMA düzeyleri özellikle iskemik hastalarda artmış olarak gösterilmiş ve geri dönüşümsüz kardiyak hasarın ortaya çıkışından önce myokardiyal iskeminin erken tanısında bir biyomarker olarak ortaya konmuştur.²³ Sisplatin toksisitesinde İMA düzeylerinin ölçüldüğü tek çalışma Yuluğ ve ark.²⁴ tarafından yapılmış ve İMA düzeyleri açısından kontrol grubuna göre anlamlı bir fark gösterilememiştir. Ancak bu çalışmada İMA düzeyleri CP grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durumun nedeni, Yuluğ ve ark.'nın²⁴ kullandıkları sisplatin dozunun daha düşük olması; dolayısıyla kardiyotoksitesinin tam olarak gelişmemesi olabilir. Bununla birlikte, Güneş²⁵, siklofosfamid ile indükledikleri kardiyotoksitede İMA düzeylerinin CK-MB düzeyleri ile birlikte artış gösterdiğini rapor etmişlerdir.

Sisplatin kardiyotoksitesinin patogenezinde temelde oksidatif stresin yer aldığı öne sürülse de nitrozatif stresin de önemli bir payı olduğu farklı çalışmalarla gösterilmiştir.^{10,16} Bu çalışmada nitrozatif stresin varlığı 3-NT düzeylerindeki artış ile gösterilmiştir. 3-NT, nitrik oksit (NO) ve peroksinitrit, peroksinitröz asit ve nitrojen dioksit radikali gibi NO kaynaklı radikaller aracılığı ile L-tirozin ve/veya proteinlerde bulunan tirozin rezidüleri üzerinde meydana

gelen bir post-translasyonel modifikasyondur.²⁶ Her ne kadar literatürde sisplatin uygulaması sonucu kalp dokularında 3-NT düzeylerindeki değişimi gösteren bir çalışmaya rastlanılmamışsa da Trujillo ve ark.²⁷ ve Chirino ve ark.²⁸ tarafından sisplatin uyguladıkları ratların böbrek dokularında artmış 3-NT düzeyleri rapor edilmiştir.

L-sisteinin asetillenmiş prekürsörü olan NAC mukolitik bir ajan olarak ve asetaminofen intoksikasyonu, doxorubisin kaynaklı kardiyotoksitesite, stabil anjina pektoris, akut respiratuvar distres sendromu, kemoterapi kaynaklı toksitesite ve psikiyatrik bozuklar gibi durumlarda klinikte uzun süredir kullanılmaktadır.²⁹

Çeşitli radikaller tarafından okside edilebilen ve aynı zamanda da bir nükleofil olarak görev yapan NAC^{29,30}, bu özelliklerinden dolayı proteinlerdeki disülfid bağlarını indirgeyebilir, serbest radikal yakalayıcısı olarak rol oynayabilir ve metal şelasyonu yapabilir.³⁰ Proinflamatuvar transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa-B 'yi inhibe ederek anti enflamatuvar ve anti apoptotik özellikler de sergilemektedir.³¹ Ayrıca doğrudan etkilerinin yanısıra redükte glutatyon (GSH) düzeylerinin artışı ile de etkisini göstermektedir.^{29,30}

Sisplatin kaynaklı kardiyotoksitesite mekanizması tam olarak anlaşılammış olsa da özellikle oksidatif/nitrozatif stres, enflamasyon ve apoptotik yolların katıldığı bir kaskadın sorumlu tutulması³², tüm bu faktörlere etkisi bilinen bir ajan olan NAC'ın kullanımının fayda sağlayacağını düşündürmektedir.

Literatürde NAC'ın sisplatin ile ortaya çıkan renal toksitesite üzerine olan etkileri farklı yollar üzerinden değerlendirilmiştir. Sisplatin uygulaması sonucu gösterilen apoptoz indüklenmesi ve kaspaz aktivasyonu^{11,33}, oksidatif stres^{11,34} ve enflamasyon^{11,35} gibi parametrelerin NAC ile düzeltilebildiği gösterilmiştir. Doğrudan kardiyotoksik etkide NAC'ın etkinliğini araştıran ise sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Bu çalışmada tek başına NAC uygulamasının, CK ve İMA düzeylerinde azalmaya; aksine 4-HNE düzeylerinde ise artmaya neden olduğu görülmüştür. Bununla birlikte Rosic ve ark.⁴, da tek başına NAC uygulamasının CK ve LDH seviyelerine doğrudan etki etmediğini ancak, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da TBARS düzeylerinde azalmaya neden olduğunu bildirmişler ve bu durumu NAC'ın antioksidan ve anti apoptotik etkinliği ile açıklamışlardır. Bu çalışmada uygulanan NAC doz ve süresinin (250 mg/kg/rat vücut ağırlığı; 3 gün) Rosic ve ark.'nın⁴ çalışması (500 mg/kg/ rat vücut ağırlığı; 5 hafta) ile karşılaştırıldığında çok daha düşük olması sonuçlardaki bu farklılığın nedeni olabilir.

Bu çalışmada sisplatin uygulaması ile artan oksidatif ve nitrozatif stres belirteçlerinin, NAC uygulaması sonucunda istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde azaldığı görüldü. Bu bulgular genel olarak sisplatin toksitesitesi üzerine NAC'ın etkinliğini gösteren benzer çalışmalarla uyumlu görünmektedir. Rosic ve ark.⁴, sisplatin ve NAC'ı birlikte uyguladıkları ratların kalp dokularında GSH düzeylerinde herhangi bir artış yokken; H₂O₂ ve süperoksit seviyelerindeki azalmanın gözlenmesi sonucu, NAC'ın koruyucu etkisinin doğrudan NAC'ın içerdiği -SH gruplarından kaynaklanan antioksidan özelliği ile ilgili olduğunu öne sürmüşlerdir.

Bu çalışmada da oksidatif ve nitrozatif stresin NAC ile azaltıldığının gösterilmesi ve bununla birlikte kardiyak markırlardaki iyileşme göz önüne alındığında, sisplatin ile ortaya çıkacak kardiyak hasarın klinikte zaten uzun yıllardır güvenle kullanılagelen NAC ile önlenileceği söylenebilir.

Yazar Katkıları: Ertuğrul Emre Güntürk makalenin tasarımına, veri analizine ve yorumuna ve makalenin hazırlanmasına katkıda bulunmuştur. Bilal Yücel deneylerin gerçekleştirilmesine, veri analizi ve yorumlamasına katkıda bulunmuştur. İnalet Güntürk deneylerin gerçekleştirilmesine, makalenin tasarımına, veri analizi ve yorumlanmasına katkıda bulunmuştur.

Cevat Yazıcı makalenin tasarımına, veri analizine ve yorumuna katkıda bulunmuştur. Kader Köse makalenin tasarımına ve makalenin eleştirel revizyonuna katkıda bulunmuştur.

Çıkar çatışması: Yazarların çıkar çatışması yoktur.

Mali destek: Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2015-6134 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol* 2014;740:364-378.
2. Perše M, Večerić-Haler Ž. Cisplatin-induced rodent model of kidney injury: characteristics and challenges. *Biomed Res Int*. 2018 Sep 12;2018:1462802. doi: 10.1155/2018/1462802. eCollection 2018.
3. Demkow U, Stelmaszczyk-Emmel A. Cardiotoxicity of cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;187(1):64-67.
4. Rosic G, Selakovic D, Joksimovic J, Srejavic I, Zivkovic V, Tatalovic N, Orescanin-Dusic Z, Mitrovic S, Ilic M, Jakovljevic V. The effects of N-acetylcysteine on cisplatin-induced changes of cardiodynamic parameters within coronary autoregulation range in isolated rat hearts. *Toxicol Lett* 2016;242:34-46.
5. Patanè S. Cardiotoxicity: cisplatin and long-term cancer survivors. *Int J Cardiol* 2014;175(1):201-202.
6. Vincent DT, Ibrahim YF, Espey MG, Suzuki YJ. The role of antioxidants in the era of cardio-oncology. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;72(6):1157-1168.
7. O'Hare M, Sharma A, Murphy K, Mookadam F, Lee H. Cardio-oncology Part I: chemotherapy and cardiovascular toxicity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13(5):511-518.

8. Florea A-M, Büsselberg D. Cisplatin as an anti-tumor drug: Cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects. *Cancers* 2011;3(1):1351-1371.
9. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardiooncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(1):14-25.
10. Hussein A, Ahmed AA, Shouman SA, Sharawy S. Ameliorating effect of DL- α -lipoic acid against cisplatin-induced nephrotoxicity and cardiotoxicity in experimental animals. *Drug Discov Ther* 2012;6(3):147-156.
11. Luo J, Tsuji T, Yasuda H, Sun Y, Fujigaki Y, Hishida A. The molecular mechanisms of the attenuation of cisplatin-induced acute renal failure by N-acetylcysteine in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(7):2198-2205.
12. Muldoon LL, Wu YJ, Pagel MA, Neuwelt EA. N-acetylcysteine chemoprotection without decreased cisplatin antitumor efficacy in pediatric tumor models. *J Neurooncol* 2015;121(3):433-440.
13. Lowry HO, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193(1):265-275.
14. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19(4):311-315.
15. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol* 2010;7(10):564-75.
16. El-Sawalhi MM, Ahmed LA. Exploring the protective role of apocynin, a specific NADPH oxidase inhibitor, in cisplatin-induced cardiotoxicity in rats. *Chem Biol Interact* 2014;207:58-66.
17. Xing JJ, Hou JG, Liu Y, Zhang RB, Jiang S, Ren S, Wang YP, Shen Q, Li W, Li XD, Wang Z. Supplementation of saponins from leaves of panax quinquefolius mitigates cisplatin-evoked cardiotoxicity via inhibiting oxidative stress-associated inflammation and apoptosis in mice. *Antioxidants (Basel)* 2019;8(9). pii: E347. doi: 10.3390/antiox8090347.
18. Castro JP, Jung T, Grune T, Siems W. 4-Hydroxynonenal (HNE) modified proteins in metabolic diseases. *Free Radic Biol Med* 2017;111:309-315.
19. Sahin K, Tuzcu M, Gencoglu H, Dogukan A, Timurkan M, Sahin N, Aslan A, Kucuk O. Epigallocatechin-3-gallate activates Nrf2/HO-1 signaling pathway in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Life Sci* 2010;87(7-8):240-245.
20. Razo-Rodríguez AC, Chirino YI, Sánchez-González DJ, Martínez-Martínez CM, Cruz C, Pedraza-Chaverri J. Garlic powder ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress. *J Med Food* 2008;11(3):582-586.
21. Topal İ, Özbek Bilgin A, Keskin Çimen F, Kurt N, Süleyman Z, Bilgin Y, Özçiçek A, Altuner D. The effect of rutin on cisplatin-induced oxidative cardiac damage in rats. *Anatol J Cardiol* 2018;20(3):136-142.
22. Collinson PO, Gaze DC. Ischaemia-modified albumin: clinical utility and pitfalls in measurement. *J Clin Pathol* 2008;61(9):1025-1028.
23. Coverdale JPC, Katundu KGH, Sobczak AIS, Arya S, Blindauer CA, Stewart AJ. Ischemia-modified albumin: Crosstalk between fatty acid and cobalt binding. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2018;135:147-157.
24. Yuluğ E, Türedi S, Yıldırım Ö, Yenilmez E, Aliyazıcıoğlu Y, Demir S, Özer-Yaman S, Menteşe A. Biochemical and morphological evaluation of the effects of propolis on cisplatin induced kidney damage in rats. *Biotech Histochem* 2019 ;94(3): 204-213.
25. Güneş S, Sahinturk V, Karasati P, Sahin IK, Ayhanci A. Cardioprotective effect of selenium against cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in rats. *Biol Trace Elem Res* 2017;177(1):107-114.
26. Ahsan H. 3-Nitrotyrosine: A biomarker of nitrogen free radical species modified proteins in systemic autoimmunogenic

- conditions. *Hum Immunol* 2013;74(10):1392-1399.
27. Trujillo J, Molina-Jijón E, Medina-Campos ON, Rodríguez-Muñoz R, Reyes JL, Loredó ML, Tapia E, Sánchez-Lozada LG, Barrera-Oviedo D, Pedraza-Chaverri J. Renal tight junction proteins are decreased in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Toxicol Mech Methods* 2014;24(7):520-528.
28. Chirino YI, Pedraza-Chaverri J. Role of oxidative and nitrosative stress in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Exp Toxicol Pathol* 2009;61(3):223-242.
29. Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim Biophys Acta* 2013;1830(8):4117-4129.
30. Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-Acetylcysteine--a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7(4): 355-359.
31. Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2003;60(1):6-20.
32. Oun R, Moussa YE, Wheate NJ. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. *Dalton Trans* 2018;47(19):6645-6653.
33. Wu YJ, Muldoon LL, Neuwelt EA. The chemoprotective agent N-acetylcysteine blocks cisplatin-induced apoptosis through caspase signaling pathway. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;312(2):424-431.
34. Nematbakhsh M, Pezeshki Z. Sex-Related Difference in Nitric Oxide Metabolites Levels after Nephroprotectant Supplementation Administration against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Wistar Rat Model: The Role of Vitamin E, Erythropoietin, or N-Acetylcysteine. *ISRN Nephrol.* 2013;2013:612675.
35. Huang S, You J, Wang K, Li Y, Zhang Y, Wei H, Liang X, Liu Y. N-Acetylcysteine attenuates cisplatin-induced acute kidney injury by inhibiting the C5a receptor. *Biomed Res Int* 2019;2019:4805853.