

EJONS

Uluslararası Matematik, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Dergisi
International Journal on Mathematic, Engineering and Natural Sciences

Research Article

e-ISSN: 2602 - 4136

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15107018>

Sisplatin Kaynaklı Pankreas Toksisitesine Karşılık Luteinin Koruyuculuğu

Ibrahim AKTAS ^{ID}¹, Muharrem SATILMIŞ ^{ID}²

¹ Adıyaman Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Adıyaman, Türkiye

² Bakırçay Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İzmir, Türkiye

Sorumlu Yazar Email: iaktas@adiyaman.edu.tr

Makale Tarihçesi

Geliş: 01.02.2025

Kabul: 19.02.2025

Anahtar Kelimeler

Antioksidan,
Sisplatin,
Lutein,
Pankreas

Özet: Kemoterapi, kanser hücrelerini yok etmek için ilaçların kullanılmasını içerir, ancak bu tedavi normal, sağlıklı hücrelere de zarar verebilir. Bu istenmeyen yan etki, ilaca bağlı kanser tedavisindeki en önemli zorluklardan biridir. Kimyasal olarak cis-diamin dikloroplatin olarak bilinen sisplatin (C), kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada luteinin (L) (100 mg/kg, oral yoldan uygulanan) sisplatin kaynaklı hasara (10 mg/kg, intraperitoneal olarak uygulanan) karşı koruyucu etkileri araştırılmıştır. Çalışma, 9 haftalık 28 sıçan kullanılarak dört gruba ayrıldı (n=7): Kontrol, C, L ve C + L. Biyokimyasal analiz, serum lipid peroksidasyonu (LP) ve alanin aminotransferaz (AL) düzeylerinin C grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu gösterdi (p<0.05). Tersine, serum AL ve LP düzeyleri C+L grubunda C grubuna göre anlamlı olarak azaldı (p<0.05). Ek olarak, C grubu ile karşılaştırıldığında, C + L grubu, malondialdehit (MDA) seviyelerinde bir azalma ile birlikte artan glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) seviyeleri sergiledi (p<0.05). Lutein stimülasyonu ile antioksidan aktivite hem C + L hem de C gruplarına göre artmıştır. Bu bulgular, luteinin antioksidan aktiviteyi artırdığını ve sisplatin varlığında oksidatif stresi azalttığını göstermektedir. Sonuç olarak, lutein, kemoterapinin neden olduğu organ hasarı durumlarında terapötik uygulama potansiyeli ile sisplatin kaynaklı pankreas toksisitesini hafifletmede etkili görünmektedir.

Protectiveness of Lutein Against Cisplatin-Induced Pancreatic Toxicity

Article Info

Received: 01.02.2025

Accepted: 19.02.2025

Keywords

Antioxidant,
Cisplatin,
Lutein,
Pancreas

Abstract: Chemotherapy means using drugs to destroy cancer cells. This treatment can also damage normal healthy cells. This is the most important problem in drug-induced cancer treatment. Cisplatin (C) is in the structure of cis-diamine dichloroplatinum. In the study, the protection of lutein (L) (100mg/kg, oral) against damage caused by cisplatin (C) (10mg/kg, intraperitoneal (i.p.) was investigated. The study was conducted with 28 rats aged 9 weeks. Four groups were formed (n=7): Control, C, L and C + L. Biochemically, serum LP and AL levels were observed to be significantly increased in C compared to control (p<0.05). Serum AL and LP levels decreased significantly in the C + L group compared to the C group (p<0.05). In addition, an increase in glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) levels and a decrease in malondialdehyde (MDA) levels were observed when compared to the C + L, C group (p<0.05). Antioxidant activity increased with the stimulation of L when compared to the C + L, C group. As a result, L; is effective against C-originated pancreatic toxicity. It has the potential to be used successfully in cases of damage to this organ.

1. Giriş

Kemoterapi, kanser hücrelerini yok etmek için ilaç kullanılması anlamına gelir. Bu tedavi normal sağlıklı hücrelere de zarar verebilir. Bu, kemoterapi bazlı kanser tedavisinin en önemli dezavantajıdır (Alhoshani ve ark., 2017). Sisplatin (C), sis-diamin dikloroplatin yapısındadır. C, kanser tümörlerinin tedavisinde antineoplastik olarak kullanılır. C; mide, baş-boyun, testis, özofagus, mesane, akciğer, over, lenfoma, serviks kanserleri, hematolojik malignite ve osteosarkomlarda yaygın olarak kullanılır. Antineoplastik etki, C'nin yapı taşlarından biri olan platinin DNA'daki purin bazlarıyla (guanin) kovalent bağ oluşturmasıyla gelişir. Gelişen kovalent bağ G2 fazında durduğu için mitotik fonksiyon inhibe olur. Bu durum kanser hücrelerinde apoptoza neden olur (Bakir ve ark., 2018). C tedavide başarıyla uygulanmasına rağmen birçok yan etki de gözlenmiştir. Bu etkilerden bazıları kardiyotoksisite, nefrotoksisite, nörotoksisite, ototoksisite ve hepatotoksitedir. Uygulama sırasında gelişen pankreas toksisitesi kullanımını sınırlar (Bakir ve ark., 2018). C, birçok zararlı radikal üreterek oksidatif hasara neden olur. Bu, antioksidan sistem üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir (Badary ve ark., 2005). Antioksidan uygulamalarının amacı, antineoplastiklerin etkilerini azaltmadan terapötik etkinliği artırmaktır (Pérez-Rojas ve ark., 2009; Aktaş ve Sevimli, 2020).

Lutein (L); sebzelerde, çiçeklerde, meyvelerde, lahana, yumurta, havuç, ıspanak, kivi, kereviz, avokado, brokoli ve kadife çiçeğinde yaygın olarak bulunur (Katyal ve ark., 2012). L bir karotenoiddir (A vitamini içermez) ve insan vücudunda üretilemez, bu nedenle bakteri, alg ve bitkiler tarafından sağlanır (Bilgic ve ark., 2022). Hidroksil yapısıyla serbest oksijen radikalleriyle güçlü bir şekilde reaksiyona girer ve antioksidan etki gösterir. Bu yapısı nedeniyle güçlü bir serbest radikal temizleyicisidir (Ojima ve ark., 1993; Aktaş ve Armagan, 2019; Aktaş ve Bayram, 2020). Ayrıca L'nin antikanser ve anti-inflamatuar özellikleri vardır (Chucair ve ark., 2007; Krishnaswamy ve ark., 2010). Ayrıca L, gastrik ülser ve lezyonlara karşı da koruma sağlar (Jávor ve ark., 1983).

Genel olarak L'nin düşük toksisitesi onu geleneksel ilaçlar arasında öne çıkarmaktadır. C'nin pankreas toksisitesi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Antioksidan olan L'nin pankreas üzerindeki koruyucu etkisi henüz kanıtlanmamıştır. Bu konuyu incelemek araştırmamızı özgün kılacaktır. Çalışmada L'nin C'nin pankreas üzerindeki toksik etkilerini ortadan kaldırmadaki koruyucu etkisi ortaya konulmaya çalışılmıştır.

2. Materyal ve Yöntem

2.1. Kimyasallar

Çalışmada kullanılan tüm kimyasallar, C dahil, Sigma Chemical Co.'dan (St. Louis, MO) satın alındı. L, Solgar'dan (ABD) satın alındı.

2.2. Hayvanlar

Deneyde; Adıyaman Üniversitesi'nden 212-248 g ağırlığında, 9 haftalık 28 erkek (Sprague-Dawley) sıçan sağlandı. Ortam sıcaklığı $21 \pm 2^\circ\text{C}$ 'ye, nem $\%54 \pm 4$ 'e ayarlandı ve deneklere sınırsız yiyecek (ad libitum) ve su verildi. Deney; yine aynı üniversitenin DEHAM biriminden alınan 15.09.2022 tarih ve 2022/055 protokol no ile deney gerçekleştirildi.

2.3. Deneysel protokol

Denekler 4 (n = 7) gruba ayrıldı.

1. Kontrol: 7 gün boyunca oral yoldan 1 ml tuzlu su verildi.

2. L: 7 gün boyunca 100 mg/kg/gün L, gavajla uygulandı (Katyal ve ark., 2013). 3. C: Deneyin 4. gününde, C, 10 mg/kg, tek doz i.p. uygulandı (Capasso ve ark., 1990).

4. C + L: Her ilaç yukarıda belirtilen doz ve yolla uygulandı.

Çalışma 7 gün sürdü. Sonrasında, denekler ketamin ve ksilazin ile anestezi altına alındı ve başları kesildi. Biyokimyasal çalışmalar için kan ve pankreas dokusu toplandı.

2.4. Biyokimyasal analiz

Kandaki pankreas toksisitesini belirlemek için serum biyokimyasal parametreleri AL ve LP (mg/dL) Olympus 2700 cihazı ile incelendi ve analiz Crowley (1967) 'in Reitman-Frankel kolorimetrik transaminaz yöntemi ile gerçekleştirildi.

2.5. Oksidatif stres biyobelirteçleri

Örnekler buz üzerinde 12.000 rpm'de 1-2 dakika homojenize edildi (IKA, Almanya) ve işlemler 4°C'de gerçekleştirildi. Kullanılan homojenizatların ağırlığı 0,5-1,0 g olarak hazırlandı. Pankreas dokuları protein seviyesi ve indirgenmiş glutatyon (GSH), katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD) ve malondialdehit (MDA) analizleri için hazırlandı. Protein seviyesi incelemesi Lowry ve ark. (1951) yöntemine göre belirlendi.

MDA parametresinin ölçümü Uchiyama ve Mihara (1978) yöntemine göre yapıldı. Numuneye tiyobarbiturik asit eklendi. 15 dakika boyunca pH 3 ve 95°C'de tutuldu. Daha sonra 532 nm'de yapılan ölçümlerde pembe pigment oluşumu elde edildi.

GSH parametresinin ölçümü Ellman, (1959) yöntemine göre yapıldı. 5,5'-dithiobis 2-nitrobenzoik asit (DTNB) numuneye eklendi. DTNB ve glutatyon arasındaki reaksiyonla sarı-yeşil bir renk oluştu. Değerlendirme 410 nm absorbansında bir spektrofotometre kullanılarak yapıldı.

SOD parametresinin ölçümü Marklund ve Marklund (1974) yöntemine göre yapıldı. Pirogallolün otoksidasyonunu inhibe ederek ölçüldü. Enzim aktivitesi 440 nm'de 180 saniye boyunca gerçekleştirildi ve sonuçlar U/mg Hb olarak ifade edildi.

CAT parametresinin analizi Aebi, (1984) yöntemine göre yapıldı. %10 doku homojenizatlarına %0,9 NaCl eklendi. Daha sonra pH 7,0'da hidrojen peroksit hidrolizinin analizi yapıldı. Maksimum absorbans 240 nm'de gözlemlendi ve sonuçlar nmol/mg protein olarak bildirildi.

2.6. İstatistiksel analiz

Çalışmada istatistiksel analizler SPSS yazılımı (v.21) kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren veriler Shapiro-Wilk testi ile analiz edildi. Biyokimyasal parametrik değerlendirmede grup içi ve grup içi karşılaştırmalar ANOVA ve post-hoc LSD testleri ile yapıldı. Anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlendi.

3. Bulgular

3.1. Serumdaki biyokimyasal parametreler

LP ve AL düzeyleri pankreas fonksiyonunun normal olup olmadığını değerlendirmek için ölçüldü. Bu iki parametre C grubundaki sıçanlarda L ve kontrol gruplarına kıyasla önemli ölçüde arttı ($p<0,05$). C+L grubunda C grubuna kıyasla LP ve AL düzeylerinde önemli bir azalma gözlemlendi ($p<0,05$). Bu sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

3.2. Dokudaki biyokimyasal parametreler

Pankreastaki oksidatif stres MDA, GSH, SOD, CAT parametreleri ölçülerek değerlendirildi. L ve kontrol gruplarının doku MDA parametre sonuçları benzerdi. C grubunun MDA düzeyi L ve kontrol gruplarına kıyasla önemli ölçüde arttı ($p<0,05$). C+L grubunda C grubuna kıyasla MDA düzeyinde önemli bir azalma vardı ($p<0,05$). L ve kontrol gruplarının GSH, CAT ve SOD parametre sonuçları benzerdi. C grubu L ve kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında bu parametrelerde anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0,05$). C+L grubunun

pankreas dokusundaki GSH, CAT ve SOD düzeyleri C grubuna göre anlamlı şekilde arttı ($p<0,05$). Doku biyokimyasal sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Serum biyokimyasal ve pankreas dokusu oksidatif stres biyobelirteçleri

	Control	L	C	C + L
Serum biyokimyasal biyobelirteçleri				
AL ml/dL	374.13 ± 21.46	294.57±38.48	2586.55 ± 351.23a	403.32 ± 47.24b
LP ml/dL	37.73 ± 1.85	38.94±0.83	158.61 ± 4.87a	52.61 ± 4.68b
Pankreas dokusu oksidatif stres biyobelirteçleri				
SOD (U/g)	14,46 ± 1,56 ^{c,d}	13.54±0.23 ^{c,d}	7,63 ± 1,33 ^{a,b,d}	12.56±0.24 ^{a,b}
CAT (μmol H ₂ O ₂ /g)	298.01 ± 1,85 ^d	296.18±0.10 ^{c,d}	185.02 ± 3,45 ^{a,b,d}	290.02±0.08 ^{a,b,c}
GSH (μmol/g)	11.45 ± 1,35 ^{c,d}	11.40±0.13 ^{c,d}	7,57 ± 1,35 ^{a,b,d}	10.20±0.14 ^{a,b,c}
MDA (nmol/g)	23.21±0.85 ^{c,d}	22.21±0.04 ^{c,d}	74,84 ± 1,42 ^{a,b,d}	25.15±0.02 ^{a,b,c}

Veriler ortalama ± SEM, n = 7'dir. L, lutein; C, sisplatin; LP, Lipaz; AL, Amilaz; SOD, süperoksit dismutaz; CAT, katalaz; MDA, malondialdehit; GSH, glutatyon. a Kontrolde anlamlı fark, b L'den anlamlı fark, c C'den anlamlı fark, d C + L'den anlamlı fark.

4. Tartışma

C, kanser tedavisinde kullanılan bir kemoterapötiktir. C'nin renal, kemik iliği, ototoksisite, periferik nöropati ve gastrointestinal gibi birçok yan etkisi vardır. Aynı zamanda C, hayvanlarda ve insanlarda pankreas hasarına neden olur. C'den kaynaklanan pankreas toksisitesinin doz sınırlayıcı bir yan etkisi vardır. Çalışmamızda, L tedavisi ile sıçan pankreasında C toksisitesine karşı korumayı belirlemeyi amaçladık. C uygulaması, kemik iliği baskılanması ve sekonder kansere yol açabilen genotoksisite oluşumu ile sınırlıdır. Ayrıca, C uygulaması sonucunda DNA hasarı açısından genotoksisitede doza bağlı bir artış olmuştur. Hücre için toksik bir ajan olan C, DNA sentezine müdahale eder ve hücre döngüsü ilerlemesini düzenleyen DNA çapraz bağlanmasına neden olur. Sonuç olarak, gelişen tümör hücrelerinin apoptozunu indükler (Bakır ve ark., 2018). Ayrıca C, indirgenmiş glutatyonu sülfhidrillere bağlayarak serbest oksijen radikallerinin temizlenmesini azaltır. Bir diğer olay ise sisplatin-sülfidril yapısıdır; enzim fonksiyonlarına ve hücre zarına zarar vererek sonuçta mitokondri hasarına ve lipid peroksidasyonuna neden olur (Lau, 1999). Birçok çalışmada antioksidanların C kaynaklı pankreas hasarında inflamasyonu ve oksidatif stresi önlediği gözlemlenmiştir.

AL, tükürük bezinde az miktarda ve büyük oranda pankreas tarafından üretilen bir sindirim enzimidir. Bu enzim ince bağırsakta karbonhidratları parçalar ve emilime hazırlar. LP, yağları yapı taşlarına ayırır ve vücutta kullanılabilir hale getirir. Bu enzim sayesinde yağlar sindirim sisteminde trigliserit olarak vücuda alınır ve gliserol ve yağ asitlerine dönüştürülür. Akut pankreatitte serum LP ve AL düzeyleri artar (Yadav, 2019). Çalışmamızda serum LP ve AL düzeyleri C grubunda artmıştır. Bu artış Bakır ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmanın sonuçlarıyla tutarlıdır. C+L uygulaması ile bu artış kontrol grubuna yaklaşmıştır (Bakır ve ark., 2018).

Çalışmada, C kökenli lipid peroksitlerin birikmesiyle MDA düzeyi artarken, CAT, SOD ve GSH antioksidan enzimleri tükenmiştir. MDA, C kökenli pankreas toksisitesinde oksidatif stresin kritik rolünü göstermektedir. Benzer çalışmalar da C'nin pankreasın antioksidan kapasitesini azalttığını ve MDA düzeyini artırdığını, pankreas epitel hücrelerinde lipid peroksidasyonuna neden olduğunu kanıtlamıştır (Bakır ve ark., 2018; Yadav, 2019). Bu durum pankreasın toksik lipid peroksitleri (hidrojen peroksit) vücuttan uzaklaştırma yeteneğinde azalmaya neden olabilir (Bakır ve ark., 2018). Ayrıca L uygulaması ile C+L grubunda antioksidan kapasitede artış ve MDA düzeylerinde azalma gözlemlenmiştir. Bu sonuca göre L, sıçanlarda C kökenli pankreas hasarına karşı koruma sağlamıştır. Daha önce yapılan çalışmalara göre antioksidan etkiye sahip birçok ajan, antikanser (C, paklitaksel) ilaçlarının hedef dışı dokularda oluşturduğu hasarı önlemek amacıyla başarıyla kullanılmıştır (Alhoshani

ve ark., 2017). Bu etkisi ile antioksidan etkiye sahip olan L, C'nin oksidatif stresi artırıcı etkilerini önlemiş ve pankreas dokusunu oksidatif stresin zararlı etkilerinden korumuştur.

5. Sonuçlar

L, güçlü antioksidan etkisiyle antioksidan savunma sistemini harekete geçirdi ve serbest radikalleri temizledi. L'nin C ile birlikte uygulanması, C'nin pankreas dokusu üzerindeki istenmeyen etkilerini azalttı. Sonuç olarak, L uygulaması kanser tedavisinin etkili ve kesintisiz bir şekilde devam etmesini sağlayabilir.

Kaynaklar

- Aebi, H., 1984. Catalase in vitro. *Method Enzymology*, 105: 121-6.
- Aktaş, İ., Armagan, İ., 2019. Investigation of the positive effects of silymarin on valproic acid-induced liver damage in rats. *Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(2): 1445-1458
- Aktaş, İ., Sevimli, M., 2020. Protective Effects of Silymarin on Brain Injury in Rats. *Van Veterinary Journal*, 31(2).
- Aktaş, İ., Bayram, D., 2020. Investigation of the effects of silymarin on valproic acid-induced kidney damage in rats. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 9(1): 42-48.
- Alhoshani, A.R., Hafez, M.M., Husain, S., Al-Sheikh, A.M., Alotaibi, M.R., Al Rejaie, S.S., ...Al-Shabanah OA., 2017. Protective effect of rutin supplementation against cisplatin-induced Nephrotoxicity in rats. *BMC Nephrol*, 18(1): 194.
- Badary, O.A., Abdel-Maksoud, S., Ahmed, W.A., Owieda, G.H.I., 2005. Naringenin attenuates cisplatin nephrotoxicity in rats. *Life Science*, 76: 2125-2135.
- Badreldin, H.A., Al Moundhri, M.S., 2006. Agents ameliorating or augmenting the nephrotoxicity of cisplatin and other platinum compounds: a review of some recent research. *Food Chemistry Toxicology*, 44: 1173-1183.
- Bakir, M., Geyikoglu F., Koc, K., Cerig, S., 2018. Therapeutic effects of oleuropein on cisplatin-induced pancreas injury in rats. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 14(3): 671-678.
- Bilgic, S., Aktas, I., 2022. Investigation of protective effects of misoprostol against paclitaxel-induced ovarian damage in rats. *Annals Medical Research*, 29: 233-239.
- Capasso, G, Giordano, D.R., de Tommaso, G., De Santo, N.G., Massry, S.G., 1990. Parathyroidectomy has a beneficial effect on experimental cisplatin nephrotoxicity. *Clinical Nephrology*, 33(4): 184-191.
- Chucair, A.J., Rotstein, N.P., Sangiovanni, J.P., During, A., Chew, E.Y., 2007. Politi LELutein and zeaxanthin protect photoreceptors from apoptosis induced by oxidative stress: relation with docosahexaenoic acid. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(11): 5168-5177.
- Crowley, L.V., 1967. The Reitman-Frankel colorimetric transaminase procedure in suspected myocardial infarction. *Clinical Chemistry*, 13(6): 1-7.
- Ellman, G.L., 1959. Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 82:70-77.
- Jávor, T., Bata, M., Lovász, L., Morón, F., Nagy, L., Patty, I., ... Mózsik, G., 1983. Gastric cytoprotective effects of vitamin A and other carotenoids. *International Journal of Tissue Reactions*, 5(3): 289-296.

- Katyal, T., Singh, G., Budhiraja, R.D., 2013. SachdevaEffect of lutein in development of experimental diabetic nephropathy in rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 7: 2953-9.
- Krishnaswamy, R., Devaraj, S.N., Padma, V.V., 2010. Lutein protects HT-29 cells against deoxynivalenol-induced oxidative stress and apoptosis: prevention of NF-kappa B nuclear localization and down regulation of NF-kappa B and cyclo-oxygenase-2 expression. *Free Radical Biology and Medicine*, 49: 50-60.
- Lau, A.H., 1951. Apoptosis induced by cisplatin nephrotoxic injury. *Kidney International*, 56: 1295-1298.
- Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., Randall R.J., 1951. Protein measurement with the folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 193: 265-275.
- Marklund, S., Marklund, G., 1974. Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *European Journal Biochemistry*, 47: 469-474.
- Ojima, F., Sakamoto, H., Ishiguro, Y., Terao, J., 1993. Consumption of carotenoids in photosensitized oxidation of human plasma and plasma low-density lipoprotein. *Free Radical Biology and Medicine*, 15: 377-384.
- Pérez-Rojas, J.M., Cruz, C., García-López, P., Sánchez-González, D.J., Martínez-Martínez, C.M., Ceballos, ... Pedraza-Chaverri, J., 2009. Renoprotection by alpha-Mangostin is related to the attenuation in renal oxidative/nitrosative stress induced by cisplatin nephrotoxicity. *Free Radical Research*, 43(11): 1122-1132.
- Uchiyama, M., Mihara, M., 1978. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Analytical Biochemistry*, 86: 271-278.
- Yadav, Y.C., 2019. Effect of cisplatin on pancreas and testes in Wistar rats: biochemical parameters and histology. *Heliyon*, 5(8): e02247.