



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

Oksaliplatin Kaynaklı Testis Hasarı Üzerine Likopenin Etkilerinin Araştırılması

Sefa KÜÇÜKLER^{1a✉}, Fatih Mehmet KANDEMİR^{2a}

1. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE.

2. Aksaray Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Aksaray, TÜRKİYE.

ORCID: 0000-0002-8222-5515^{1a}, 0000-0002-8490-2479^{2a}

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
07.01.2022	10.02.2022	28.03.2022

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:
Küçükler S, Kandemir M.F.: Oksaliplatin Kaynaklı Testis Hasarı Üzerine Likopenin Etkilerinin Araştırılması. Lab Hayv Bil & Uyg Derg, 2(1): 49-55, 2022.

Öz: Oksaliplatin (Olp) ilerlemiş kolorektal kanserlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Diğer platin türevlerine göre oksaliplatin, sadece hafif bir hematolojik ve gastrointestinal toksisiteye neden olmaktadır. Domateslerde ve ürünlerinde bulunan asiklik bir hidrokarbon karotenoid olan likopen (Lcp), güçlü bir antioksidandır ve hayvan modellerinde antikanser özellikleri gösterilmiştir. Bu çalışma sıçanlarda Lcp'nin Olp ile indüklenen testis toksisitesine karşı koruyucu etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Araştırmada erkek Sprague Dawley sıçanları kullanıldı ve 5 deney grubu oluşturuldu: 1- kontrol grubu, 2- Likopen (Lcp) uygulanan grup, 3- Oksaliplatin (Olp) uygulanan grup, 4- Oksaliplatin + likopen 2 mg/kg (Olp+Lcp2) uygulanan grup ve 5- oksaliplatin + likopen 4 mg/kg (Olp+Lcp4) uygulanan grup. 1 ve 2. günler ile 5 ve 6. günler likopen uygulamasından 30 dakika sonra oksaliplatin 4 mg/kg dozunda %5 dekstroza çözülerek i.p. olarak uygulandı. Doku malondialdehit (MDA), glutatyon (GSH) düzeyleri, glutatyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (KAT) aktiviteleri biyokimyasal olarak belirlendi. Testis dokusunda oksaliplatin grubunda MDA düzeyleri yükselirken, GSH, GPx, SOD ve Kat değerleri azaldı. Likopenin oksaliplatin ile uygulanan farklı dozları ise MDA düzeyini azaltırken, GSH, GPx, SOD ve KAT aktivitelerini artırdı. Bu çalışma ile oksaliplatin ile oluşturulan testis hasarına karşı likopenin koruyucu özelliğinin olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Likopen, oksaliplatin, oksidatif Stres, rat.

Investigation Of The Effects Of Lycopene On Oxaliplatin-Induced Testicular Damage

Abstract: Oxaliplatin (Olp) is a drug widely used in the treatment of advanced colorectal cancers. Compared to other platinum derivatives, oxaliplatin causes only mild haematological and gastrointestinal toxicity. Lycopene (Lcp), an acyclic hydrocarbon carotenoid found in tomatoes and their products, is a potent antioxidant and has been shown to have anticancer properties in animal models. This study aims to evaluate the protective effects of Lcp against Olp-induced testicular toxicity in rats. Male Sprague Dawley rats were used in the study and 5 experimental groups were formed: 1- control group, 2- Lycopene (Lcp) administered group, 3- Oxaliplatin (Olp) administered group, 4- Oxaliplatin + lycopene 2 mg/kg (Olp+Lcp2) administered group. group and 5-oxaliplatin + lycopene 4 mg/kg (Olp+Lcp4) administered group. On days 1 and 2, and days 5 and 6, 30 minutes after lycopene administration, oxaliplatin is dissolved in 5% dextrose at a dose of 4 mg/kg and administered i.p. was applied as Tissue malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH) levels, glutathione peroxidase (GPx), superoxide dismutase (SOD) and catalase (Cat) activities were determined biochemically. While MDA levels increased in testicular tissue in the oxaliplatin group, GSH, GPx, SOD and CAT values decreased. Different doses of lycopene administered with oxaliplatin decreased MDA levels and increased GSH, GPx, SOD and CAT activities. In this study, it was determined that lycopene has a protective feature against testicular damage induced by oxaliplatin.

Keywords: Lycopene, oxaliplatin, oxidative Stress, rat.

✉ Sefa Küçükler

Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE.

e-posta: sefa.kucukler@atauni.edu.tr

GİRİŞ

Oksaliplatin [(trans-1) 1,2-diaminosikloheksaneoksalatoplatin (II)], platin atomunun kısıtlı hareket serbestliği nedeniyle hacimli DNA konjugatları üreten platin bazlı bir kemoterapötik ajandır (Çelik ve ark., 2020). Oksaliplatin (Olp), sadece yumurtalık tümörleri gibi platine duyarlı malignitesi olan hastalarda değil (Misset ve ark., 2001), aynı zamanda hem sispatine hem de karboplatine direnci ile bilinen bir hastalık olan kolorektal kanserli hastalarda da aktivite göstermektedir (Lévi ve ark., 2000). Sispatine dirençli prelinik modellerde etkinliği nedeniyle oksaliplatin klinik olarak geliştirilen bir ilaç olarak bilinir. Olp, sisplatin tedavisi ile ilişkili nefro, miyelo ve ototoksisite oluşumundan yoksun olup; en sık gözlenen doz sınırlayıcı toksisitesi hassas periferik nöropatidir (Dunn ve ark., 1997). Fakat, Olp hızla ve enzimatik olmayan bir şekilde diğer moleküler yapılara (Jerremalm ve ark., 2006, Luo ve ark., 1999) biyo-transforme edilir ve bu yapılar sitotoksisiteye katkıda bulunabilir (Hellberg et al 2009, Mani ve ark., 2002). Sisplatin toksisitesinin biyokimyasal temelini, bu dokularda üretilen serbest radikallerle ilgili olduğuna inanılmaktadır. Sisplatinin neden olduğu testis hasarı mekanizması tam olarak anlaşılmamış olmasına rağmen yapılan çalışmalarda, sispatine maruz kalmanın, biyokimyasal oksidatif strese bağlı redoks dengesini bozduğu öne sürülmüştür (Ateşşahin ve ark., 2006; Famurewa ve ark., 2020; Yucel ve ark., 2019).

Karotenoidler, domateslerde ve ürünlerinde, bazı meyve ve sebzelerde bulunan yağda çözünen pigmentlerin bir ailesidir ve birçok çalışma oksidatif stresdeki potansiyellerini araştırmıştır. Domates karotenoidleri likopen ve diğer benzer karotenoidleri içerir (Li ve ark., 2021; Tapiero ve ark., 2004; Visioli ve ark., 2003). Bir alifatik hidrokarbon olan likopen, doğal olarak meydana gelen 600 karotenoidden biridir. Son zamanlarda, domateslerdeki likopen, etkili antioksidan özellikleri ve serbest radikal temizleme kapasitesi nedeniyle dikkat çekmiştir (Guerra ve ark., 2021; Velmurugan ve ark., 2004; Carvalho ve ark., 2021). Ayrıca likopen antioksidan

yollarda lipid peroksidasyonunu inhibe ederek lipid oksidasyonunu ve oksidatif DNA hasarını inhibe eden güçlü bir antioksidan olarak görev yapar (Albrahim ve alonazi, 2021; Cao ve ark., 2021; Sadek ve ark., 2015, Sandhir ve ark., 2010, Wang ve ark., 2016).

Bu çalışmanın amacı, testislerde Olp'nin oksidatif strese bağlı biyokimyasal değişiklikler üzerindeki etkilerini araştırmak ve Lcp'nin bu parametreler üzerindeki etkisini incelemektir.

Materyal ve Metot

Kullanılan Deneysel Hayvanları

Denyede ağırlıkları 250-300 gr, yaşları 10-12 haftalık olan erkek Sprague Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Hayvanlar 24-25 oC sabit sıcaklık ve onikişer (12 h) saatlik karanlık aydınlık siklusü (07:00-19:00 aydınlık; 19:00-07:00 karanlık) sağlanarak kontrollü bir odada, kafeslerde tutuldu. Deneme öncesinde ratların 7 gün süreyle ortama adaptasyonları sağlandı. Hayvanlara yem ve su ad libitum olarak verildi. Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı tarafından onaylandı (Karar No: 154/2019).

Çalışmada Kullanılan İlaçlar Oksaliplatin ve Likopen:

Oksaliplatin Deva ilaç'tan (İstanbul, Türkiye), Likopen ve diğer kimyasallar Sigma-Aldrich'ten (St. Louis, MO, ABD) satın alındı. Çalışmamızda kullanmış olduğumuz doz literatürde belirtildiği şekilde uygulandı (Çelik ve ark., 2020).

Deneysel Uygulamalar

Çalışmamız her bir grupta Sprague Dawley cinsi 7 adet erkek rat bulunan 5 farklı gruptan oluşmaktadır. Gruplar şu şekilde dizayn edilmiştir.

1- Kontrol Grubu: 1 ve 2. günler ile 5 ve 6. günler %5' lik glikoz çözeltisi i.p. verildi.

2- Likopen Grubu (Lcp): 1 ve 2. günler ile 5 ve 6. günler 4 mg/ kg dozda Lcp mısır yağında çözündürülerek oral olarak verildi.

3- Oksaliplatin Grubu (Olp): 1 ve 2. günler ile 5 ve 6. günler Olp %5 dektrozda çözülerek i.p. enjeksiyon yapıldı.

4- Oksaliplatin+ Likopen /2 mg Grubu (Olp+Lcp2): 1 ve 2. günler ile 5 ve 6. günler 2 mg/ kg dozda Lcp mısır yağında çözdürülerek oral olarak verilecek. Lcp uygulamasından 30 dakika sonra Olp 2 mg/kg dozunda %5 dektrozda çözülerek i.p. enjeksiyon yapıldı.

5- Oksaliplatin+ Lycopene /4 mg Grubu (Olp+Lcp4): 1 ve 2. günler ile 5 ve 6. günler 4 mg/ kg dozda lycopene mısır yağında çözdürülerek oral olarak verilecek. Lycopene uygulamasından 30 dakika sonra Olp 4 mg/kg dozunda %5 dektrozda çözülerek i.p. enjeksiyon yapıldı.

Numunelerin alınması

Son Olp uygulamasından 24 saat sonra (7.gün) ratlar sevofloran anestezisi altında dekapite edilerek testis dokusu alındı ve biyokimyasal analizler yapıncaya kadar -80 °C'de muhafaza edildi. Alınan testis dokusu sıvı azot kullanılarak TissueLyser II (Qiagen)'de öğütüldü. Yapılan analizler öncesinde testis dokularından gerekli olan miktarlarda tartıldı ve metodlarda belirtilen tamponlar ile sulandırılarak TissueLyser II (Qiagen) ile homojenizasyon yapıldı.

Biyokimyasal Analizler

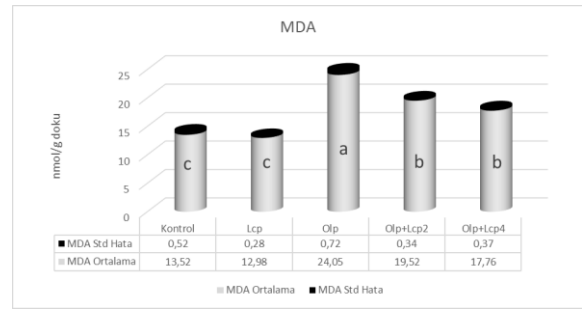
Testis dokusunda bir lipid peroksidasyon ürünü (LPO) olan malondialdehitin (MDA) ölçümü (Placer ve ark., 1966) bildirilen yöntemle göre ölçülmüştür. Glutatyon (GSH) düzeyleri (Sedlak ve Lindsay, 1968) tarafından bildirilen yöntemle göre ölçülmüştür. Glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitesinin ölçümü (Matkovics, 1988) tarafından bildirilen yöntemle göre ölçülmüştür. Hazırlanan testis dokusu homojenizatındaki süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin ölçümü, (Sun ve ark.,1988) metoduna göre ölçülmüştür. Testis dokusundaki katalaz (KAT) aktivitesi (Aebi, 1984) metoduna göre ölçülmüştür. Numunelerdeki protein konsantrasyonu, (Lowry ve ark.,1951) metoduna göre belirlendi. Biyokimyasal analizler ELISA Plate Reader (Bio-Tek, Winooski, VT, ABD) ile yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen tüm verilerin istatistiksel analizi SPSS 20.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel farklılıklar ve anlamlılık düzeyleri tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi ile belirlenmiş olup çoklu karşılaştırmalar için Tukey's HSD testi uygulandı. $P < 0.05$ seviyesindeki sonuçlar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

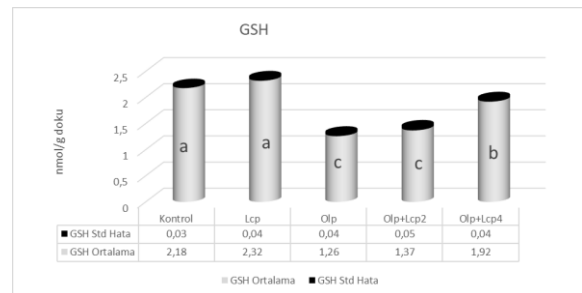
Testis dokusu MDA düzeyleri incelendiğinde (Şekil1), kontrol grubuna göre Olp uygulanan grupta MDA düzeyinin yükseldiği tespit edildi ($p < 0.05$). Kontrol ve Lcp grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlendi ($p > 0.05$). Olp grubunda yükselen MDA seviyelerinin uygulanan Lcp antioksidanı ile azaldığı tespit edildi.



Şekil 1: Testis Dokusu MDA Düzeyi

Figure 1: Testicular Tissue MDA Level

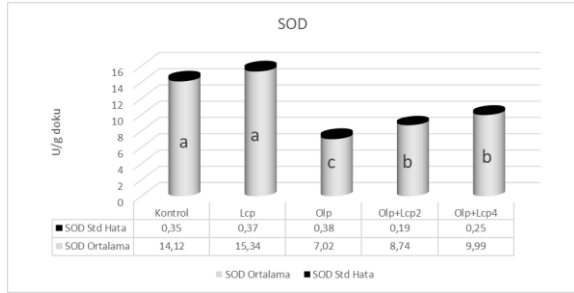
Non enzimatik antioksidan olan GSH düzeylerinde kontrol ve Lcp grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($p > 0.05$) Olp grubunda ise kontrol ve Lcp gruplarına göre GSH düzeylerinin azaldığı belirlendi (Şekil 2). Kontrol grubuna göre Olp grubunda azalan GSH düzeylerinin Lcp antioksidanın 4 mg/kg 'lık dozunda yükseldiği gözlemlendi.



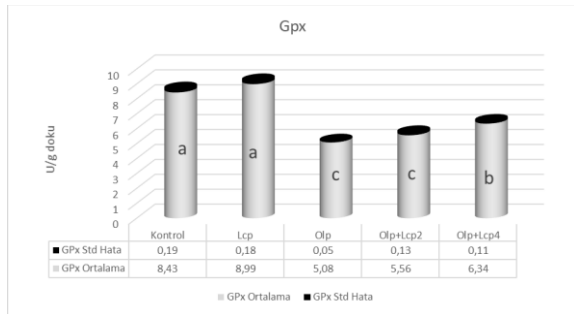
Şekil 2: Testis Dokusu GSH Düzeyi

Figure 2: Testicular Tissue GSH Level

SOD aktiviteleri incelendiğinde (Şekil 3) kontrol grubuna göre Olp grubunda aktivitenin azaldığı ($p<0.05$) güçlü bir antioksidan olduğu bilinen Lcp uygulanması ile azalan aktivitenin arttığı belirlendi.

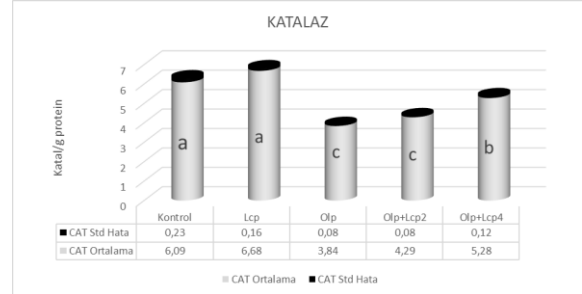
**Şekil 3:** Testis Dokusu SOD Aktivitesi**Figure 3:** Testicular Tissue SOD Activity

Şekil 4' e bakıldığında kontrol grubuna göre Olp grubunda azalan GPx aktivitesinin ($p<0.05$) uygulanan Lcp antioksidanının 2 mg/kg 'lık dozunda etkili olmadığı fakat uygulanan 4 mg/kg'lık dozunda aktivitenin yükseldiği ($p<0.05$) tespit edildi.

**Şekil 4:** Testis Dokusu GPx Aktivitesi**Figure 4:** Testicular Tissue GPx Activity

Enzimatik antioksidan olduğu bilinen katalaz aktivitesi değerlendirildiğinde (Şekil 5), kontrol ve Lcp grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$). Bu iki gruba göre Olp verilen grupta katalaz enzim aktivitesinde önemli derecede azalma olduğu ($p<0.05$) ve uygulanan

antioksidanın 4 mg/kg dozunda azalan aktivitenin yükseldiği belirlendi.

**Şekil 5:** Testis Dokusu KAT Aktivitesi**Figure 5:** Testicular Tissue CAT Activity

TARTIŞMA ve SONUÇ

Kanser, bir hücre grubunun kontrolsüz büyüme, istila ve bazen de metastaz gösterdiği bir hastalık sınıfıdır. Kemoterapi, kanser hastaları için temel tedavi yöntemlerinden biridir. Bazı yan etkilerine ek olarak, kemoterapide kullanılan antikanser ilaçların çoğu, genellikle mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun aracılık ettiği toksisiteye neden olur (Parvez ve ark., 2008; Behranvand ve ark.,2021). Mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun reaktif oksijen türleri (ROS) ürettiği, mitokondriyal ATP üretimini azalttığı, mitokondriyal deoksiribonükleik asit (DNA) mutasyonlarını arttırdığı, anormal mitokondriyal crista yapılarında artışa neden olduğu ve hücre içi kalsiyum seviyesini bozduğu iyi bilinmektedir (Reddy ve Beal 2005; Aksu ve ark. 2021). ROS'un aşırı artışı ise testis hasarının ana başlangıç bileşenidir (Turner ve ark., 1997). ROS tarafından üretilen lipit peroksidasyonunun kararlı bir son ürünü olan MDA, genellikle ROS'un dolaylı bir göstergesi olarak kullanılır (Kucukler ve ark., 2021; Aksu ve ark., 2021; Kandemir ve ark., 2021). Çalışmamızda, Olp uygulamasına bağlı artan MDA seviyeleri oksidatif stresin arttığına işaret etmektedir. Aynı zamanda mevcut çalışmada oksaliplatin, testis dokusunda GSH düzeylerinde belirgin bir azalma ile birlikte SOD, KAT ve GPx'in aktivitesinde önemli bir düşüşe neden olmuştur. Antioksidan durumundaki bu düşüş, hasarlı mitokondri tarafından toksik serbest radikallerin aşırı üretilmesine bağlanabilir

(Kawai ve ark., 2006; Özdemir ve ark., 2020; Kandemir ve ark., 2020; Rezvanfar ve ark., 2013).

Lcp'nin bir ROS temizleyici olduğu bildirilmiş olsa da (Rao ve Agarwal 1999), ROS'u temizlediği kesin mekanizma tam olarak karakterize edilememiştir. Çalışmamızda Lcp uygulamasının, Olp ile oluşturulan testis hasarına bağlı SOD, KAT ve GPx aktivitelerini anlamlı şekilde artırdığını göstermiştir. Bu sonuçlar, Lcp'nin bu antioksidan enzimlerin aktivitelerini artırarak (Aboubakr ve ark.,2021; Wang ve ark.,2021; Elsayed ve ark.,2021) ROS'u temizleyebileceğini göstermektedir. Türk ve ark. (2007) testis toksisitesi üzerine yaptıkları çalışmada likopen uygulamasının MDA düzeyindeki artışı anlamlı şekilde inhibe ettiğini ve bu durumu likopenin serbest oksijen metabolitleriyle reaksiyona girme kabiliyeti ile açıklamışlardır. Sunulan çalışmada da Olp ile oluşturulan testis toksisitesine bağlı artan MDA düzeyi Lcp uygulaması ile azalmıştır ve literatüre uyumlu bulunmuştur.

Sonuç olarak, Olp kaynaklı oksidatif stresin testis dokularında hasarlara yol açtığını ve Lcp'nin bu zararlar üzerinde potansiyel koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, oksidan/antioksidan dengenin bozulmasına yol açan Olp kaynaklı hasarları önlemek için Lcp'nin özellikle 4 mg/kg lık kullanılması yararlı olabilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Aebi H., 1984. Catalase in vitro. *Meth Enzymol*, 105, 121-126.
2. Albrahim T., Alonazi M.A., 2021. Lycopene corrects metabolic syndrome and liver injury induced by high fat diet in obese rats through antioxidant, anti-inflammatory, antifibrotic pathways. *Biomed Pharmacother*, 141, 111831.
3. Aksu E.H., Kandemir F.M., Küçükler S., 2021. Ameliorative effect of hesperidin on streptozotocin-diabetes mellitus-induced testicular DNA damage and sperm quality degradation in Sprague–Dawley rats. *J Food Biochem*, 45, 10: e13938.
4. Aksu E.H., Kandemir, F.M., Küçükler, S., 2021. The effects of hesperidin on colistin-induced reproductive damage, autophagy, and apoptosis by reducing oxidative stress. *Andrologia*, 53, e13900.
5. Aboubakr M., Elshafae S.M., Abdelhieb E.Y., Fadl S.E., Soliman A., Abdelkader A., Abdeen A., 2021. Antioxidant and anti-inflammatory potential of thymoquinone and lycopene mitigate the chlorpyrifos-induced toxic neuropathy. *Pharmaceuticals*, 14, 940.
6. Ateşşahin A., Şahna E., Türk G., Çeribaşı A.O., Yılmaz S., Yüce A., Bulmuş Ö., 2006. Chemoprotective effect of melatonin against cisplatin-induced testicular toxicity in rats. *J Pineal Res*, 41, 21-27.
7. Behranvand N., Nasri F., Zolfaghari Emameh R., Khani P., Hosseini A., Garssen J., Falak R., 2021. Chemotherapy: a double-edged sword in cancer treatment. *Cancer Immunol Immunother*, 1-20.
8. Cao C., Sun S., Li J., Song C., Meng Q., Shi B., Shan A., 2021. Lycopene modulates lipid metabolism in rats and their offspring under a high-fat diet. *Food Funct*, 12, 8960-8975.
9. Carvalho G.C., de Camargo B. A. F., de Araújo J. T. C., Chorilli M., 2021. Lycopene: From tomato to its nutraceutical use and its association with nanotechnology. *Trends Food Sci Technol*, 118, 447-458.
10. Celik H., Kucukler S., Ozdemir S., Comakli S., Gur C., Kandemir F. M., Yardim A., 2020. Lycopene protects against central and peripheral neuropathy by inhibiting oxaliplatin-induced ATF-6 pathway, apoptosis, inflammation and oxidative stress in brains and sciatic tissues of rats. *Neurotoxicology*, 80, 29-40.
11. Dunn T, Schmoll H, Grünwald V, Bokemeyer V, Casper JJInd., 1997. Comparative cytotoxicity of oxaliplatin and cisplatin in non-seminomatous germ cell cancer cell lines. *Invest New Drugs*, 15: 109-14.
12. Elsayed A., Elkomy A., Elkammar R., Youssef G.,

- Abdelhiee E.Y., Abdo W., Aboubakr M., 2021. Synergistic protective effects of lycopene and N-acetylcysteine against cisplatin-induced hepatorenal toxicity in rats. *Sci Rep*, 11, 1-10.
13. Famurewa A.C., Ekeleme-Egedigwe C.A., Onwe C.S., Egedigwe U.O., Okoro C.O., Egedigwe U.J., Asogwa N.T., 2020. Ginger juice prevents cisplatin-induced oxidative stress, endocrine imbalance and NO/iNOS/NF- κ B signalling via modulating testicular redox-inflammatory mechanism in rats. *Andrologia*, 52, e13786.
14. Guerra A.S., Hoyos C.G., Molina-Ramírez C., Velásquez-Cock J., Vélez L., Gañán P., Zuluaga R., 2021. Extraction and preservation of lycopene: A review of the advancements offered by the value chain of nanotechnology. *Trends Food Sci Technol*, 116, 1120-1140.
15. Hellberg V, Wallin I, Eriksson S, Hernlund E, Jerremalm E, Berndtsson M, Eksborg S, Arnér S.J., Shoshan M, Ehrsson H, Laurell G., 2009. Cisplatin and oxaliplatin toxicity: importance of cochlear kinetics as a determinant for ototoxicity. *J Natl Cancer Inst*, 101, 37-47.
16. Holmes J, Stanko J, Varchenko M, Ding H, Madden VJ, Bagnell Cr, Wyrick SD, Chaney SG., 1998. Comparative neurotoxicity of oxaliplatin, cisplatin, and ormaplatin in a Wistar rat model. *46*, 342-51.
17. Jerremalm E, Wallin I, Yachnin J, Ehrsson HJEjops., 2006. Oxaliplatin degradation in the presence of important biological sulphur-containing compounds and plasma ultrafiltrate. *Eur J Pharm Biopharm*, 28, 278-83.
18. Kandemir F.M., Caglayan C., Darendelioglu E., Kucukler S., İzol E., Kandemir Ö., 2021. Modulatory effects of carvacrol against cadmium-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity by molecular targeting regulation. *Life Sci*, 277, 119610.
19. Kandemir F.M., Yıldırım S., Kucukler S., Caglayan C., Darendelioglu E., Dörtbudak M.B., 2020. Protective effects of morin against acrylamide-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity: A multi-biomarker approach." *Food Chem Toxicol*, 138, 111190.
20. Kawai Y., Nakao T., Kunimura N., Kohda Y., Gemba MJJops., 2006. Relationship of intracellular calcium and oxygen radicals to cisplatin-related renal cell injury. *J Pharmacol Sci*, 0601120013-13.
21. Küçükler S., Çomaklı S., Özdemir S., Çağlayan C., Kandemir F. M., 2021. Hesperidin protects against the chlorpyrifos-induced chronic hepatorenal toxicity in rats associated with oxidative stress, inflammation, apoptosis, autophagy, and up-regulation of PARP-1/VEGF. *Environ Toxicol*, 36, 1600-1617.
22. Lévi F., Metzger G., Massari C., Milano GJCP., 2000. Oxaliplatin. *Drugs*, 38, 1-21.
23. Li N., Wu X., Zhuang W., Xia L., Chen Y., Wu C., Zhou Y., 2021. Tomato and lycopene and multiple health outcomes: Umbrella review. *Food Chem*, 343, 128396.
24. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J., 1951. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*, 193, 265-275.
25. Luo F.R., Wyrick S.D., Chaney S.G., 1999. Pharmacokinetics and biotransformations of oxaliplatin in comparison with ormaplatin following a single bolus intravenous injection in rats. *Cancer Chemother Pharmacol*, 44, 19-28.
26. Mani S., Graham M.A., Bregman D.B., Ivy P., Chaney SG., 2002. Oxaliplatin: a review of evolving concepts. *Cancer Invest*, 20, 246-63.
27. Matkovics B., 1988. Determination of enzyme activity in lipid peroxidation and glutathione pathways. *Laboratoriumi Diagnosztika*, 15, 248-250.
28. Misset J., Chollet P., Vennin P., Laplaige P., Lucas V., Gamelin E., Laademet A., Otero J., 2001. Multicenter phase II—III study of oxaliplatin plus cyclophosphamide vs. cisplatin plus cyclophosphamide in chemo-naïve advanced ovarian cancer patients. *Ann Oncol*, 12, 1411-1415.
29. Özdemir S., Kucukler S., Çomaklı S., Kandemir F.

- M., 2020. The protective effect of Morin against ifosfamide-induced acute liver injury in rats associated with the inhibition of DNA damage and apoptosis. *Drug Chem Toxicol*, 1-10.
30. Placer Z.A., Cushman, L.L., Johnson B.C., 1966. Estimation of product of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biochemical systems. *Anal Biochem*, 16, 359-364.
31. Parvez S., Tabassum H., Banerjee B.D., Raisuddin S.J.B., 2008. Taurine prevents tamoxifen-induced mitochondrial oxidative damage in mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 102, 382-87.
32. Rao A., Agarwal S.J., 1999. Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases: a review. *Nutr Res Rev*, 19, 305-23.
33. Reddy PH, Beal M.F., 2005. Are mitochondria critical in the pathogenesis of Alzheimer's disease? *Brain Res Rev*, 49, 618-32.
34. Rezvanfar M.A., Rezvanfar M.A., Shahverdi A.R., Ahmadi A., Baeri M., Mohammadirad A., Abdollahi M., 2013. Protection of cisplatin-induced spermatotoxicity, DNA damage and chromatin abnormality by selenium nanoparticles. *Toxicol Appl Pharmacol*, 266, 356-65.
35. Sadek K., Abouzed T., Nasr S.J., 2015. Lycopene modulates cholinergic dysfunction, Bcl-2/Bax balance, and antioxidant enzymes gene transcripts in monosodium glutamate (E621) induced neurotoxicity in a rat model. *Can J Physiol Pharmacol*, 94, 394-401.
36. Sandhir R., Mehrotra A., Kamboj S.S., 2010. Lycopene prevents 3-nitropropionic acid-induced mitochondrial oxidative stress and dysfunctions in nervous system. *Neurochem Int*, 57, 579-87.
37. Sedlak J., Lindsay, R. H., 1968. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal. Biochem*, 25, 192-205.
38. Sun Y. I., Oberley L. W., Li Y., 1988. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem*, 34, 497-500.
39. Tapiero H., Townsend D., Tew K.J.B., Pharmacotherapy., 2004. The role of carotenoids in the prevention of human pathologies. *Biomed Pharmacother*, 58, 100-10.
40. Turner T., Tung K.S., Tomomasa H., Wilson L.W., 1997. Acute testicular ischemia results in germ cell-specific apoptosis in the rat. *Biol Reprod*, 57, 1267-74.
41. Türk G., Ateşşahin A., Sönmez M., Yüce A., Çeribaşı A.O., 2007. Lycopene protects against cyclosporine A-induced testicular toxicity in rats. *Theriogenology*, 67, 778-85.
42. Velmurugan B., Santhiya S.T., Nagini S.J., 2004. Protective effect of S-allylcysteine and lycopene in combination against N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced genotoxicity. *Pol J Pharmacol*, 56, 241-46.
43. Visioli F., Riso P., Grande S., Galli C., Porrini M.J., 2003. Protective activity of tomato products on in vivo markers of lipid oxidation. *Eur J Nutr*, 42, 201-06.
44. Yucel C., Arslan F. D., Ekmekci S., Ulker V., Kisa E., Yucel E. E., Uçar M., İlbey Y.O., Celik O., Basok B.i., Kozacioglu, Z., 2019. Protective effect of all-trans retinoic acid in cisplatin-induced testicular damage in rats. *World J Mens Health*, 37, 249-256.
45. Wang Y., Zhao H., Liu Y., Li J., Nie X., Huang P., Xing, M., 2021. Environmentally relevant concentration of sulfamethoxazole-induced oxidative stress-cascaded damages in the intestine of grass carp and the therapeutic application of exogenous lycopene. *Environ Pollut*, 274, 116597.
46. Wang Z., Fan J., Wang J., Li Y., Xiao L., Duan D., Wang Q., 2016. Protective effect of lycopene on high-fat diet-induced cognitive impairment in rats. *Neurosci Lett*, 627, 185-91.