



Evaluation of the effect of taurine on cisplatin-induced hepatic injury and oxidative stress in male rats

Maryam Norozi Sarkarabad*, Samad Zare

Dept. Biology, Faculty of Sciences, Urmia University, Urmia, Iran

Received: 5 Mar 2011

Accepted: 7 Aug 2011

Abstract

Introduction: The principal dose-limiting factor in the use of cisplatin as an antineoplastic drug is its hepatic toxicity. This study was designed to investigate the protective role of taurine against cisplatin-induced hepatic injury.

Methods: Male albino rats (180-220 g) were divided into 4 groups (n=8) as follows: (1) saline-treated group (2): cisplatin-treated group (10 mg/kg ip) (3): group that received taurine (200 mg/kg ip) for 1hr before cisplatin (10 mg/kg ip) administration (4): taurine treated group (200 mg/kg ip). After 7 days, the animals were sacrificed and blood samples collected from the heart as well as liver tissues were kept at -70 °C till further analyses.

Results: analyses showed that cisplatin significantly increased ALT and AST serum levels ($P<0.05$) while pre-treatment with taurine resulted in the reduction of these markers. Catalase activity in cisplatin-treated rats was significantly decreased ($P<0.05$) and taurine administration could recover this reduction. MDA content of the liver tissue was significantly increased in cisplatin-exposed animals, while taurine treatment reduced the amount of MDA in liver tissue.

Conclusion: Our data suggest that taurine prevents from cisplatin-induced hepatic injury and this effect may be due to its antioxidant properties.

Key words: Cisplatin, Taurine, Hepatic injury, Antioxidant

* Corresponding author e-mail: mery_noruzi@ymail.com
Available online at: www.phypha.ir/ppj

بررسی اثر تورین بر آسیب کبدی ناشی از سیس پلاتین و استرس اکسیداتیو در موشهای صحرایی نر

مریم نوروزی سرکار آباد*، صمد زارع

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ارومیه

پذیرش: ۱۶ مرداد ۹۰

دریافت: ۱۴ اسفند ۸۹

چکیده

مقدمه: از جمله عوامل محدود کننده در استفاده از سیس پلاتین به عنوان یک ماده آنتی نئوپلاستیک، آسیب کبدی است. در این مطالعه اثر محافظتی تورین بر آسیب کبدی القاء شده با سیس پلاتین، مورد بررسی قرار گرفته است.

روش ها: موش های صحرایی نر به ۴ گروه ۸ تایی تقسیم شدند: (۱): گروه تیمار شده با سالین (۲): گروه تیمار شده با سیس پلاتین (۱۰ mg/kg i.p) (۳): گروهی که تورین (۲۰۰ mg/kg i.p) را به مدت ۱ ساعت قبل از تزریق سیس پلاتین (۱۰ mg/kg i.p) دریافت کردند (۴): گروه تیمار شده با تورین (۲۰۰ mg/kg i.p). بعد از گذشت ۷ روز حیوانات بیهوش شده و خون گیری از قلب آنها به عمل آمد. اندام کبد جدا شده و به منظور انجام آنالیزهای بعدی در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد نگه داری شد.

یافته ها: آنالیزها نشان داد که سیس پلاتین به طور معنی دار سطح آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST) را افزایش می دهد ($p < 0.05$). پیش تیماری با تورین در مقایسه با سیس پلاتین منجر به کاهش چشمگیری در چنین مارکرهایی شد ($p < 0.05$). در موش های صحرایی تیمار شده با سیس پلاتین، فعالیت کاتالاز به طور معنی داری کاهش یافت ولی پیش تیماری با تورین این فعالیت کاهش یافته را تا حدی بهبود بخشید. محتوای مالون دی آلدهید (MDA) کبد در حیواناتی که در معرض سیس پلاتین بودند افزایش یافت ($p < 0.05$). پیش تیماری با تورین مقدار MDA را کاهش داد ولی اختلاف معنی دار نبود.

نتیجه گیری: داده های ما گزارش می کنند که پیش تیماری با تورین اثر محافظتی بر آسیب کبدی ناشی از سیس پلاتین داشته این تاثیر ممکن است به علت خواص آنتی اکسیداتیو آن باشد.

واژه های کلیدی: سیس پلاتین، تورین، آسیب کبدی، آنتی اکسیدانت

مقدمه

پلاتین است [۱۳]. سیس پلاتین (Cisplatin) با نام کامل-cis-dichlorodiammine-platinum معروف به CDDP ترکیبی سنتتیک و ضد تومور است که بطور شایع در کلینیک ها به عنوان یک داروی ضد سرطان در درمان تومورهای سخت از جمله تومورهای تخمدان، شش، سر و گردن و بیضه استفاده میشود. آسیب کلیوی ناشی از سیس پلاتین به عنوان یک فاکتور محدود کننده دوز شناخته شده است اما دوز بالای این دارو باعث ایجاد آسیب کبدی نیز می شود [۳۴ و ۲۳]. این دارو عملکرد خود را از طریق انباشتگی platinum در بافتها، استرس

شیمی درمانی یکی از روش های متداول در درمان اغلب سرطانها می باشد. از جمله داروهایی که به صورت گسترده، در درمان تعداد زیادی از سرطانها مورد استفاده قرار می گیرد، گروه پلاتینیوم ها می باشد که سردسته آن ها داروی سیس

mery_noruzi@ymail.com

www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

اکسیداتیو و افزایش دفع کارنی تین انجام می دهد [۲].

گروه تیمار شده با سیس پلاتین: سیس پلاتین با دوز i.p (۱۰mg/kg) را دریافت کردند. دوز مورد استفاده بر اساس منابع انتخاب شد [۴].

گروه تیمار شده با سیس پلاتین + تورین: تورین با mg/kg (۲۰۰ i.p) ۱ ساعت قبل از سیس پلاتین تزریق شد. گروه تیمار شده با تورین: تورین (۲۰۰mg/kg i.p) دریافت کرده اند.

تزریقات به صورت داخل صفاقی بود. ۷ روز بعد از تزریق، حیوانات با اثر بیهوش شدند. برای اندازه گیری آنزیمهای کبدی از قلب موش های صحرایی خونگیری صورت گرفت. سرنگهای مورد استفاده جهت خون گیری هپارینه شدند. بخشی از بافت کبد جهت اندازه گیری MDA و کاتالاز آماده سازی شد. بلافاصله بعد از نمونه برداری توزین بافت مورد نظر انجام گرفت. ALT و AST با استفاده از کیت های شرکت Mann (ایران - تبریز) و به روش دستی اندازه گیری شدند.

سطوح پراکسیداسیون لیپیدی بافتها با استفاده از روش (Ohkawa) واکنش تیوباری توریک اسید با بافتهای هموزنیزه شده تعیین شد. برای این منظور ۲۰۰ μl از بافت هموزنیزه به ۱۰۰ μl از سدیم دودسیل سولفات، ۷۵۰ μl از اسید استیک، ۷۵۰ μl از تیو باری توریک اسید و ۳۰۰ μl از آب مقطر اضافه شد. بعد از انکوباسیون به مدت ۱ ساعت در دمای ۹۵ درجه، نمونه های مورد سنجش در دمای اتاق سرد شد. سپس ۲.۵ ml پیرامید: بوتانول به نسبت (۱:۱۵) و ۵۰۰ μl از آب مقطر به آن ها افزوده و به مدت ۱۵ دقیقه با دور ۲۰۰۰ سانتریفوژ شدند. ۲ میلی لیتر از لایه رویی در اسپکتروفتومتر ۵۳۲ با استفاده از استاندارد 1,1,3,3-tetraethoxyprppane مورد سنجش قرار گرفت. غلظت MDA به کمک ضریب جذبی کمپلکس-TBA MDA (۱۰^{-۵} = ۱/۵۶ = ۵۳۵) محاسبه و به صورت n mol/g wet tissue بیان شد [۲۰].

فعالیت کاتالاز بر اساس توانائی آن در تجزیه H₂O₂ به روش Aebi تعیین گردید. تجزیه H₂O₂ با کاهش جذب طیف جذبی ۲۴۰ نانومتر قابل بررسی است. تفاوت در جذب واحد زمان معادل با مقدار فعالیت کاتالاز است. برای این منظور از پراکسید هیدروژن ۳۰ میلی مولار بعنوان سوبسترا و از بافر فسفات ۵۰ میلی مولار با (PH= ۷) به عنوان جایگزین سوبسترا در محلول بلانک استفاده شد. محلول سنجش محتوی

انسان و حیوانات آزمایشگاهی، لازم است قبل از تیمار با آن از برخی آنتی اکسیدانها [۲۶] ebselen، ویتامین C [۶]، سلنیوم و ویتامین E برای حفاظت توکسیسیتی کبد، کلیه و تخمدان استفاده نمود [۱۹].

تورین (Taurine) یا ۲-آمینو اتان سولفونیک، در کبد انسان از سیستئین و متیونین سنتز می شود [۲۲، ۱۸]. مطالعات گوناگون عملکردهای زیستی و فیزیولوژیکی متنوعی را برای تورین گزارش کرده اند که از آن جمله میتوان به افزایش مقاومت غشاء سلولی، تنظیم اسمز سلولی، سم زدایی، اثر آنتی اکسیدانتهی، تنظیم هموستازی Ca²⁺ داخل سلولی، تحریک گیلکولیز و گیلکوژنز، تعدیل کننده آپوپتوز، تعدیل کننده سیستم نوروترانسمیتری اشاره نمود [۲۱، ۱۵، ۹، ۵]. در این تحقیق، به دلیل نقش مهم تورین در بسیاری از فعالیتهای حیاتی بدن، تاثیر آن بر روی آسیب کبدی ناشی از سیس پلاتین در موش صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها

در این مطالعه از موش های صحرایی نر نژاد ویستار (پرورش یافته در خانه حیوانات دانشگاه اورمیه) با محدوده وزنی ۱۸۰-۲۲۰ گرم استفاده شد. رژیم استاندارد آزمایشگاهی و آب بدون محدودیت در نظر گرفته شد. شرایط اتاق شامل ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی بود و دمای اتاق در ۲۲ درجه سانتی گراد نگه داشته شد. رطوبت نسبی اتاق نیز در ۲۲-۱۸ درجه سانتی گراد حدود ۵۵٪ بود. قبل از شروع تیمار، موش های صحرایی به مدت یک هفته شرایط سازش پذیری را طی کردند.

تورین و سیس پلاتین به ترتیب از شرکتهای سیگما و شیمی درمانی سبحان و کیتهای سنجش ALT و AST از شرکت Mann و مواد شیمیایی برای سنجش کاتالاز و مالون دی آلدیید از شرکت Teb Modern خریداری گردید.

حیوانات به صورت تصادفی به ۴ گروه ۸ تایی به ترتیب زیر تقسیم شدند:

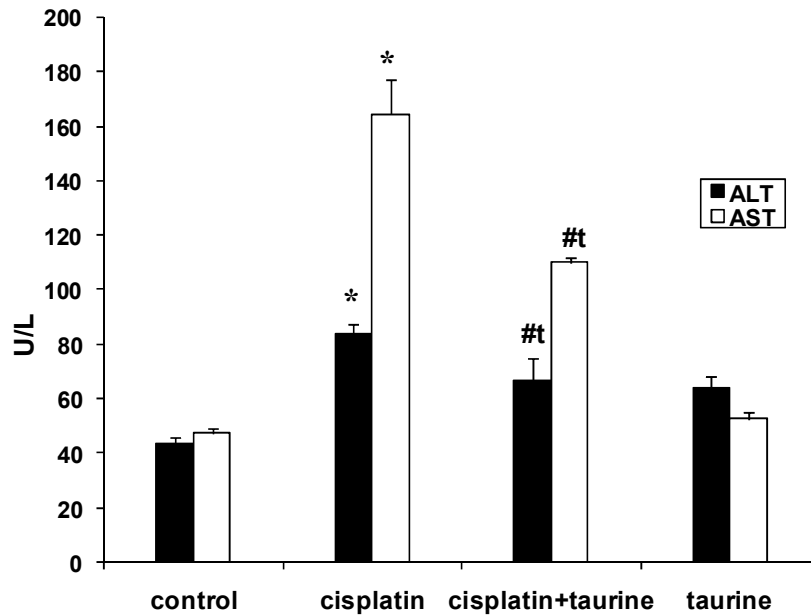
گروه کنترل: سالیین نرمال را دریافت کردند.

تست Tukey استفاده و مقادیر با ($p < 0.05$) به عنوان تفاوت معنی دار گزارش شدند.

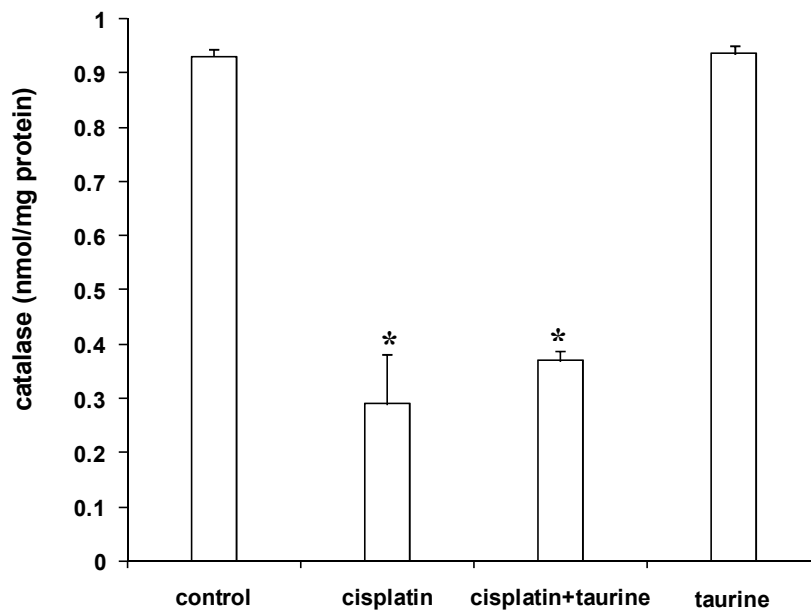
یافته ها

نتایج نشان داد که تفاوت معنی داری بین گروه پیش تیمار با تورین در مقایسه با گروه سیس پلاتین تغییرات وزن کبدی

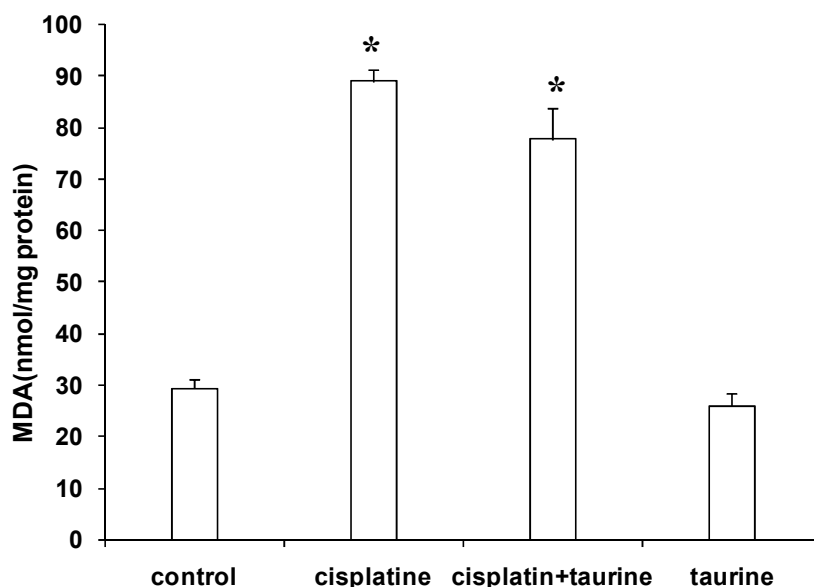
۲ میلی لیتر محلول هموژنای بافتی و ۱ میلی لیتر محلول پراکسید هیدروژن بود. سنجش با افزودن H_2O_2 شروع شد و کاهش در جذب به کمک اسپکتروفتومتر در طول موج ۲۴۰ نانومتر به مدت ۳۰ ثانیه بررسی و در پایان مقادیر برحسب U/mg protein بیان گردید [۱]. در این مطالعه نتایج به صورت $Mean \pm SEM$ بیان شده و جهت مقایسه نتایج از روش آنالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) و



شکل ۱- اثر تورین بر میزان آنزیم اسپاراتات آمینو ترانسفرازو آلانین آمینو ترانسفراز پلاسما در موش صحرایی تیمار شده با سیس پلاتین. ($p < 0.05$) در مقایسه با گروه کنترل و ($p < 0.05$) در مقایسه با گروه سیس پلاتین. نتایج به صورت میانگین \pm میانگین انحراف معیار برای ۶ حیوان ذکر شده اند.



شکل ۲- اثر تورین بر میزان تولید کاتالاز در بافت کبد موش صحرایی تیمار شده با سیس پلاتین. ($p < 0.05$) در مقایسه با گروه کنترل. نتایج به صورت میانگین \pm میانگین انحراف معیار برای ۶ حیوان ذکر شده اند.



شکل ۳- اثر تورین بر میزان تولید مالون دی آلدئید در بافت کبد موش صحرایی بیمار شده با سیس پلاتین. ($p < 0.05$) در مقایسه با گروه کنترل. نتایج به صورت میانگین \pm میانگین انحراف معیار برای ۶ حیوان ذکر شده اند.

وجود ندارد.

با سیس پلاتین در مقایسه با گروه کنترل از افزایش معنی داری برخوردار است ($p < 0.05$). همچنین در گروه پیش تیمار شده با تورین، اختلاف معنی داری در میزان تولید مالون دی آلدئید در مقایسه با گروه سیس پلاتین وجود نداشت.

با توجه به شکل شماره ۱، میزان ALT در گروه شیمی درمانی شده با سیس پلاتین و پیش تیماری با تورین، افزایش معنی داری در مقایسه با گروه کنترل داشت ($p < 0.05$) در گروه تیمار شده با تورین و سیس پلاتین، مقدار ALT در مقایسه با گروه سیس پلاتین از کاهش معنی داری برخوردار بود ($p < 0.05$).

همچنین با توجه به شکل شماره ۱ میزان AST پلاسما در گروه تیمار شده با سیس پلاتین و پیش تیمار شده با تورین در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی داری نشان داد ($p < 0.05$). همچنین در گروه پیش تیماری با تورین در مقایسه با گروه سیس پلاتین کاهش معنی داری وجود داشت ($p < 0.05$).

با توجه به شکل شماره ۲، بررسی تاثیرات متقابل سیس پلاتین و مولکول تورین بر میزان فعالیت آنزیم کاتالاز در بافت مطالعه حاضر، نشان داد که فعالیت کاتالاز در گروه تیمار شده با سیس پلاتین در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری کاهش یافته است ($p < 0.05$) اختلاف معنی داری در مورد میزان فعالیت آنزیم کاتالاز در بین گروه های پیش تیماری با تورین و گروه شیمی درمانی شده وجود نداشت.

با توجه به شکل شماره ۳ بررسی تاثیرات متقابل سیس پلاتین و تورین بر میزان پراکسیداسیون لیپیدی در بافت مطالعه حاضر نشان داد که میزان مالون دی آلدئید در گروه تیمار شده

بحث

میزان آسیب و سمیت کبدی ناشی از سیس پلاتین با اندازه گیری میزان فعالیت آنزیمهای سیتوپلاسمی آزاد شده به جریان خون یعنی آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST) مشخص می شود. سیس پلاتین فعالیت خود را از طریق آزاد سازی رادیکالهای آزاد بر سلولهای سرطانی اعمال نموده و اثر سوء بر عملکرد کلیه و کبد دارد اما اطلاعات کمی در باره آسیب کبدی ناشی از سیس پلاتین وجود دارد. شاید آسیب کبدی، به علت متابولیته شدن سموم در کبد و در دوز بالا ایجاد می شود [۲۳ و ۱۱]. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که میزان آنزیمهای کبدی پلاسما، از قبیل آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST) در گروههای تیمار شده با سیس پلاتین، نسبت به گروه کنترل از افزایش معنی داری برخوردار بود.

Dubskaa و همکارانش گزارش کردند که تزریق سیس پلاتین مقدار ALT و AST را به طور معنی دار افزایش

در مطالعه کنونی توانایی سیس پلاتین در تولید ROS تحت افزایش سطوح پراکسیداسیون لیپیدی کبدی با اندازه گیری TBARS مشخص گردید.

در مطالعه ای که توسط Koc و همکارانش انجام گرفت مشخص شد که تزریق سیس پلاتین با دوز ۱۰mg/kg باعث پراکسیداسیون لیپیدی و مصرف آنزیمهای ضد اکسایشی از جمله CAT می شود [۱۴]. Yilmaz و همکارانش گزارش کردند که سیس پلاتین با کمترین دوز باعث پراکسیداسیون لیپیدی نمی شود و همچنین در این مطالعه ثابت شد که فقط دوز بالای سیس پلاتین عامل تولید پراکسیداسیون لیپیدی در کبد می باشد [۲۵].

سایر مطالعات ثابت کرده اند که تولید پراکسیدهای داخل سلولی به ویژه پراکسید هیدروژن در شروع آسیب کبدی ناشی از سیس پلاتین نقش دارند. همچنین سیس پلاتین باعث آسیب شدید کبد، مانند تخریب هیپاتوسیتها و سینوزوئید می شود. با توجه به یافته های دیگران تورین اثر حفاظتی بر آسیب کبدی ناشی از تولید رادیکالهای آزاد در چندین مطالعه از جمله تیواستامید [۷] استامینوفن [۲۴] دارد. بعلاوه اثر ضد اکسایشی تورین در سایر بافتها از جمله کلیه ها [۲۱] و قلب [۱۰] نشان داده شده است.

در تحقیق حاضر نیز مشاهده گردید تزریق تورین از تخریب بافت کبد ممانعت به عمل آورد. در این تحقیق تزریق تورین همراه با سیس پلاتین در موشهای صحرایی موجب محافظت موشها از اثرات تخریبی سیس پلاتین گردید. وزن کبد، مقدار AST, ALT و میزان مالون دی آلدئید در حیواناتی که با سیس پلاتین تیمار شده بودند در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته بود که با یافته های فوق مطابقت دارند. در گروه پیش تیماری با تورین مقدار ALT و AST در مقایسه با گروه تیمار شده با سیس پلاتین و به طور معنی دار کاهش یافته بود و همچنین میزان کاتالاز در گروه پیش تیمار شده با تورین در مقایسه با گروه سیس پلاتینی افزایش یافته بود ولی اختلاف معنی دار نبود.

با این وجود تزریق تورین آسیب کبدی ناشی از سمیت سیس پلاتین را میتواند بهبود بخشد. بنابراین به دلیل نقش مهم تورین در بسیاری از فعالیتهای حیاتی بدن و اثر محافظتی

می دهد [۸]. در تعداد دیگری از مطالعات سیس پلاتین در دوزهای بالا، منجر به افزایش غیرطبیعی آنزیمهای کبدی به ویژه ALT و AST شده است. محققین پیشنهاد می کنند که آسیب کبدی ناشی از سیس پلاتین در ارتباط با دوز می باشد [۲۷]. واین آنتی تومور در دوزهای استاندارد (بالاتر از ۷/۵mg/kg) باعث آسیب کبدی می شود [۱۷]. مطالعاتی که به صورت *in vivo* انجام گرفته نشان دادند که سیس پلاتین اثرات سوء بر روی عملکرد سلولهای کبدی دارد [۱۶].

در این تحقیق نیز مشاهده گردید آنزیمهای ALT و AST در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی دار افزایش یافته بود. تخریب بافتی در کبد به صورت هیپرتروفی هیپاتوسیتها مشاهده شد، از این رو وزن کبد در گروههای شیمی درمانی شده افزایش یافته و به صورت هیپاتومگالی مشاهده گردید. ورید های مرکزی در لوبولهای کبدی دچار هیپرتروفی شده و سینوزوئیدها متسع شده بودند و فضای پورت منسحب شده و هیپاتوسیتها بدخل فضای پورت مهاجرت کرده بودند که همگی شواهدی بر تخریب بافت کبد می باشد. چنین نتایجی منطبق با گزارشات قبلی می باشد [۱۲،۳].

بنابراین در این تحقیق تزریق تورین همراه با سیس پلاتین در موشهای صحرایی نر موجب محافظت موشها از اثرات تخریبی سیس پلاتین گردید. به طوریکه مشاهده شد مقدار ALT و AST سرم خون در موشهای صحرایی نر تیمار شده با سیس پلاتین و پیش تیماری با تورین در مقایسه با گروه کنترل بطور معنی دار افزایش یافته بود که با یافته های فوق مطابقت دارند. همچنین در حیوانات پیش تیماری با تورین مقدار ALT و AST در مقایسه با گروه تیمار شده با سیس پلاتین به طور معنی دار کاهش یافته بود. در نتیجه می توان گفت که تورین به علت خاصیت مقاوم کنندگی از تخریب غشاء جلوگیری کرده است.

پراکسیداسیون لیپیدی یک مکانیسم شیمیایی می باشد و قادر به ایجاد اختلال در ساختار و عملکرد غشایی زیستی بوده که در نتیجه حمله رادیکالهای آزاد به لیپیدها اتفاق می افتد. علت آن، کاهش میزان آنزیم کاتالاز است که منجر به افزایش H_2O_2 شده و متعاقب آن تولید ROS افزایش یافته و منجر به بروز آسیب های بافتی می شود.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از جناب آقای دکتر فیروز قادری پاکدل به خاطر حمایت های ایشان در انجام کلیه مراحل این تحقیق ابراز می دارند. هزینه های این پژوهش از محل بودجه پایان نامه کارشناسی ارشد بخش زیست شناسی دانشکده علوم دانشگاه ارومیه تامین شد.

آن در برابر سمیت بعضی داروها از این مولکول به عنوان یک آنتی اکسیدانت علیه آسیب کبدی ناشی از سمیت سیس پلاتین استفاده می شود.

با توجه به آزمایشات انجام شده مشخص شد که تورین اثر محافظتی بر مصرف کنندگان داروهای ضد توموری همچون سیس پلاتین دارد.

References

- [1] Aebi H, Catalase in vitro. *J Methods Enzymol* 105 (1984) 276-286.
- [2] Al-Majed AA, Sayed-Ahmed MM, Al-Yahya AA, Aleisa AM, Al-Rejaie SS, Al-Sabahanah OA. Propionyl-L-carnitine, prevents the progression of cisplatin-induced cardiomyopathy in a carnitine-depleted rat model. *J Pharmacol Res* 53 (2006) 278-286.
- [3] Do Amaral CL, Francescato HD, Coimbra TM, Costa RS, Darin JD, Antunes LM, Bianchi Mde L, Resveratrol attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *J Arch Toxicol* 82 (2008) 363-370.
- [4] Cetin R, Devrim E, Kilicoglu B, Avci A, Candir O, Durak L, Cisplatin causes oxidation in rat kidney tissues: possible protective roles of natural antioxidant foods. *J Appl Toxicol* 26 (2006) 42-6.
- [5] Brosnan JT, Brosnan ME, The sulfur-containing amino acids. *J Nutr* 136 (2006) 1636-1640.
- [6] Tarladacalisir YT, Kanter M, Uygun M, Protective effects of vitamin C on cisplatin induced renal damage. *J Ren Fail* 30 (2008) 1-8.
- [7] Dogru-Abbasoglu S, Kanbagli O, Balkan J, Cevikbas U, Aykac-Toker G, Uysal M, The protective effect of taurine against thioacetamide hepatotoxicity of rats. *J Hum Exp Toxicol* 20 (2001) 23-7.
- [8] Dubskaia Tlu, Vetoshkina TV, Gol'dberg VE, The mechanisms of the hepatotoxicity of complex platinum compounds. *J Eksp Klin Farmakol* 57 (1994) 38-41.
- [9] Franconi F, Bennardini F, Mattana A, Miceli M, Ciuti M, Mian M, Gironi A, Anichini R, Seghieri G, Plasma and platelet taurine are reduced in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus: effect of taurine supplementation. *Am J Clin Nutr* 61(2002) 1115-1119.
- [10] Hagar HH, El Ettr E, Arafa M, Taurine Attenuates Hypertension and Renal Dysfunction Induced by Cyclosporine in Rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 33 (2006) 189-96.
- [11] Iseri S, Ercan F, Gedik N, Yuksel M, Alican I, Simvastatin attenuates cisplatin-induced kidney and liver damage in rats. *J Toxicology* 230 (2007) 256-64.
- [12] Miyamoto Y, Shimada K, Sakaguchi Y, Miyamoto M, Cisplatin (CDDP)-induced acute toxicity in an experimental model of hepatic fibrosis. *J Toxicol Sci* 32 (2007) 311-319.
- [13] Johnson SW, Dwyer, Pharmacology of Cancer Chemotherapy. In: DeVita, Vincent T, Hellman, Samuel, Rosenberg, Steven A, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia: *Lippincott Williams and Wilkins*, 2005, p. 344-58.
- [14] Koc A, Duru M, Ciralik H, Akcan R, Sogut S, Protective agent, erdosteine, against cisplatin-induced hepatic oxidant injury in rats. *J Mol Cell Biochem* 278 (2005) 79-84.
- [15] Mankovskaya IN, Serebrovskaya TV, Swanson RJ, Vavilova GL, Kharlamova ON, Mechanisms of taurine antihypoxic and antioxidant action. *J High Alt Med Biol* 1(2000) 105-10.
- [16] Martins NM, Santos NA, Curti C, Bianchi ML, Santos AC, Cisplatin induces mitochondrial oxidative stress with resultant energetic metabolism impairment, membrane rigidification and apoptosis in rat liver. *J Appl Toxicol* 28 (2008) 337-44.
- [17] Iraz M, Ozerol E, Gulec M, Tasdemir S, Idiz N, Fadillioglu E, Naziroglu M, Akyol O, Protective effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) administration on cisplatin-induced oxidative damage to liver in rat. *J Cell Biochem Funct* 24 (2006) 357-361.
- [18] Nath KA, Norby SM, Reactive oxygen species and acute renal failure. *J Am Med* 109 (2000) 665-78.

- [19] Naziroglu M, Karaoglu A, Aksoy AO, Selenium and high dose vitamin E administration protects cisplatin-induced oxidative damage to renal, liver and lens tissues in rats. *J Toxicology* 195 (2004) 221-30.
- [20] Ohkawa H, Orishi N, Yagi K, Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *J Anal Biochem* 95 (1979) 351-58.
- [21] Saaed SY, Al-Rikabi AC, Protection effects of taurine supplementation against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *J Chemotherapy* 48 (2002) 42-8.
- [22] Wesseling S, Koeners MP, Joles JA, Taurine: Red Bull or Red Herring? *J Hypertension* 53(2009) 909-911.
- [23] Tikoo K, Bhatt DK, Gaikawad AB, Sharma V, Kabra DG, Differential effects of tannic acid on cisplatin induced nephrotoxicity in rats. *J FEBS Lett* 581 (2007) 2027-35.
- [24] Waters E, Wang JH, Redmond HP, Wu QD, Kay E, Bouchier-Hayes D, Role of taurine in preventing acetaminophen-induced hepatic injury in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 280 (2001) 1274-9.
- [25] Yilmaz HR, Sogut S, Ozyurt B, Ozugurlu F, Sahin S, Isik B, Uz E, Ozyurt H, The activities of liver adenosine deaminase, xanthine oxidase, catalase, superoxide dismutase enzymes and the levels of malondialdehyde and nitric oxide after cisplatin toxicity in rats: Protective effect of caffeic acid phenethyl ester. *J Toxicol Ind Health* 21 (2005) 67-73.
- [26] Lynch ED, GU R, Pierce C, Kil J, Combined oral delivery of ebselen and allopurinol reduces multiple cisplatin toxicities in rat breast and ovarian cancer models while enhancing anti-tumor activity. *J Anticancer Drugs* 16 (2005) 569-79.
- [27] Lu Y, Cederbaum AI. Cisplatin-Induced Hepatotoxicity is Enhanced by Elevated Expression of Cytochrome P450 2E1. *Toxicol Sci* 89 (2005) 515-23.