



INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES AND RESEARCH



10 Kasım 2017'de alındı; revize edilmiş haliyle alındı, 21 Mart 2018; kabul tarihi, 13 Mayıs 2018; 01 Ağustos 2018'de yayınlandı

FULVİK ASİTİN DOKSORUBİSİNE İLİŞKİN KALP HASTALIĞI ÜZERİNDEKİ KARDİYOKORUYUCU ETKİSİ
Sıçanlarda Oksidatif Stres

Tabassum S. Shikalgar* ve Nilofar S. Naikwade

Eczacılık Bölümü, Appasaheb Birnale Eczacılık Fakültesi, Sangli - 416416, Maharashtra, Hindistan.

anahtar kelimeler:

kalp koruyucu,
Dokso rubisin, Fulvik asit,
Antioksidan, Kardiyotoksosite

Yazara Yazışma: Tabassum S.
Shikalgar

Yardımcı Doçent,
Eczacılık Bölümü, Appasaheb
Birnale Eczacılık Fakültesi, Sangli
- 416416, Maharashtra, Hindistan.

E-posta: tabbu_shikalgar@rediffmail.com

ÖZET: Bu çalışmanın amacı, dokso rubisin kaynaklı kardiyak toksisitede fulvik asidin kardiyoprotektif aktivitesini değerlendirmektir. Mevcut araştırmada dişi/erkek wistar sıçanlar normal, kontrol, fulvik asit 100 mg/kg, fulvik asit 200 mg/kg ve fulvik asit 300 mg/kg olmak üzere beş gruba ayrıldı. Dokso rubisin 15 mg/kg normal grup dışındaki tüm hastalara 2 hafta süreyle 6 doza bölünmüş olarak uygulandı. Fulvik asit ilgili gruplara toplam 21 gün boyunca günde bir kez uygulandı, çalışmanın son gününde hayvanlara anestezi uygulanarak EKG ve BP (karotid arter kanüle edilerek) kaydedildi, karotid arterden kan alındı ve SGOT, LDH ve CK-MB tahmin edildi, kalbi izole etmek ve doku homojenatinin hazırlanması için hayvanlar öldürüldü. Antioksidan durumu, MDA içeriği, SOD, CAT, GSH aktivitesi ölçülerek analiz edilir. Doku örneği ayrıca histolojik çalışmalar için korunur. Dokso rubisin, serum kardiyak belirteçlerinde, antioksidan belirteçlerde, EKG'de ve hemodinamik ve histolojik değişikliklerde değişikliklerle kendini gösteren kardiyak hasara neden olur. 300 mg/kg fulvik asit tedavisine bağlı olarak değerlendirildi. Çalışmada elde edilen verilerle 3 haftalık fulvik asit tedavisinin rat kalbini kardiyotoksisiteden koruduğu kanısına varıldı.

GİRİŞ : Adriamycin® veya Rubex® olarak da bilinen dokso rubisin, Streptomyces peucetius'un mutasyona uğramış bir suşundan keşfedilen bir antrasiklin antibiyotiktir. Dokso rubisin, akut lösemi, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma, erken ve geç evre akciğer kanseri ve diğer birçok habis neoplazmanın tedavisinde diğer kemoterapötik ilaçlarla birlikte kullanıldığı için yararlı bir antikanser ilaçtır.

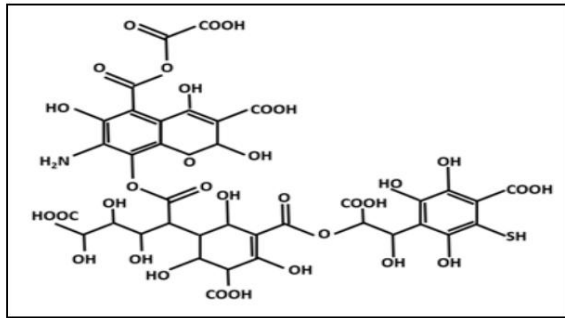
Bununla birlikte, kanser hastalarında olumsuz bir hasar bırakabilecek yan etki riski de taşımaktadır. Kemoterapinin neden olduğu kardiyotoksosite, kemoterapötik ajanların, özellikle antrasiklinlerin klinik kullanımını sınırlayan ciddi bir komplikasyondur çünkü sonunda hayatı tehdit eden kardiyomyopati gelişimi ile sonuçlanabilir.

Akut toksisiteler miyelosupresyon, bulantı, kusma ve aritmiler geri döndürülebilirken, kardiyomyopati ve kalp yetmezliği gibi kronik toksisiteler geri döndürülemez ve yönetilemez. Kesin mekanizma hala bilinmemektedir, ancak çeşitli araştırmacılar tarafından oksidatif stres oluşumu, apoptozun indüklenmesi, renin anjiyotensin sisteminin (RAAS) aktivasyonu, oksidatif stres gibi olası mekanizmalar öne sürülmüştür.

	<p>DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.9(8).3264-73</p>
	<p>Makaleye çevrimiçi olarak şu adresten erişilebilir: www.ijpsr.com</p>
<p>DOI bağlantısı: http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.9(8).3264-73</p>	

indüklenmiş DNA hasarı, lipid peroksidasyonu ve kreatinin kinaz enzim aktivitesinin bozulması⁴. Kalp, karaciğer veya böbrek gibi diğer metabolik organlardan daha az serbest radikal detoksifiye edici enzimler (süperoksit dismutaz, glutatyon ve katalazlar) içerdiğinden, serbest radikal hasarına karşı özellikle hassastır. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesi, doksorubisinin ana yan etkisidir. Hücresel düzeyde, doksorubisinin kinon formu, NADH veya NADPH oksidazları ile etkileşime girerek yarı kinona indirgenir. Semikinon, oksijen varlığında otooksidasyona uğrar ve süperoksit anyonu ve ardından serbest radikaller üretir.

Doğal olarak bulunan şifalı otların ve antioksidan maddelerin çoğu, doksorubisinin neden olduğu kardiyak strese karşı koruyucu etki üretmiş tir. Doğal olarak oluşan birçok madde, iskemi reperfüzyonu ve doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisite gibi problemlerde antioksidan yetenekleri nedeniyle kardiyoprotektif potansiyellerine sahiptirler. Polih herbal formülasyon/antioksidan bileşikler, terapötik etkinliklerini azaltmadan doksorubisin kaynaklı kardiyotoksistede koruyucu etki göstermiş tir. Ayrıca iskemi reperfüzyon ve doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisteye gibi deneylerde kardiyovasküler ilişkili sorunlara karşı koruyucu bir strateji olarak doğal antioksidanların kullanımına artan bir ilgi vardır.⁶ Probucol gibi ilaçlar bile bu modelde kardiyokoruyucu etkilerini kanıtlamış tır.⁷



İNÇİ R. 1: ORTALAMA KİMYASAL FORMÜL VE 8 FULVİK ASİTİN YAPISI

Ortalama Kimyasal formülü C₃₇H₃₃NSO₃₃'tür⁸. Fulvik asit (FA), humik asit ve humin ile birlikte humik maddeler içeren bir bileşik sınıfıdır. Organik maddelerin kimyasal ve biyolojik işlemlerle parçalanmasıyla oluşur. FA, varlığı ile yakından ilişkili karmaşık aromatik polimerlerin bir karışımından oluşur.

aromatik halkalar, fenolik hidroksil, keton karbonil, kinon karbonil ve karboksil ve alkoksil grupları. Fulvik asidin olası uygulaması antimikrobiyal ve antiinflamatuar özellik için rapor edilmiş tir, aslında tarımda toprak takviyesi olarak kullanılır ve insan besin takviyesi olarak fulvik asit antioksidan aktivite açısından taranmış tir. Antioksidan özelliklere sahip olduğu için FA, sağlığa yararlı özelliklerini kısmen desteklemektedir, bu nedenle, doğal bir antioksidan kaynağı olarak ilaç veya gıda endüstrilerinde kullanılmak üzere iyi bir aday olacaktır.⁹

Fulvik asit birçok beslenme uzmanı tarafından doğal bir antioksidan olarak belirtilmektedir. Fulvik asitlerin önemli eser minerallerin biyoyararlanımını büyük ölçüde arttırdığını içeren çeşitli temeller önerilmiştir tir. Temel besinlerin hücrelerde kalma süresini yeniler ve uzatır. Ayrıca, ağır metaller ve serbest radikaller gibi hasarı veya toksik bileşikler değişir, sindirim, dolaşım ve hücre zarları için geçirgenliği artırır. Fulvik asit minerallerinin, önde gelen doğal sağlık uzmanları tarafından modern besin zincirindeki en önemli "kayıp halkalardan" biri olduğu düşünülmektedir. Tıbbi ve tarımsal araştırmalar kesin olarak bir gerçeğe işaret etmeye devam ediyor: fulvik asit mineralleri doğrudan veya dolaylı olarak dünyanın birçok sağlık sorununun anahtarını ve çözümlerini elinde tutabilir.

Fulvik mineral kompleksleri, enerji fonksiyonunu iyileştiren, asimilasyonu artıran, metabolizmayı uyarıcı, elektrokimyasal dengeyi geri kazandıran, yüksek tansiyonu düşüren, besinleri artıran ve bağışıklık sisteminin yeniden inşasına yardımcı olan dünyanın en iyi elektrolitidir. Fulvik asit, kalbe olan sağlık yararları konusunda henüz tıp camiası tarafından iyi bilinmemekte veya anlaşılmamaktadır. Son derece karmaşık bir yapıya sahiptir. Halkın sağlık yararlarını teşvik ettiğine dair çeşitli iddialar tek kelimeyle dikkate değerdir. Bu sağlık iddialarının birçoğu, doğada hastalıkları önleyici olabileceklerini ve yaşam süresini önemli ölçüde artıracabileceklerini de göstermiştir tir. Yine de şimdiki kadar fulvik asit, sağlık kuruluşunun çoğunluğu tarafından göz ardı edildi. Fulvik asit, humusta bulunan bileşiklerden biridir ve anti-tiroid ve immünomodülatör aktiviteye sahip olduğu iyi belgelenmiş tir.¹¹

Humik maddelerin ayrıca anti-enflamatuar ve ayrıca immün modülatör aktiviteye sahip olduğu bildirilmiş tir ve günde 1,8 g'a kadar güvenlidir.

Çin'de humik ve fulvik asitler, hastanelerde ve genel nüfus arasında çok çeşitli hastalıkların tedavisinde baş arıyla kullanılmış tir ve burada "altın ilaç" veya "Wu" olarak anılır.

Jin San' ¹³.

Fulvik asidin faydaları birçok literatürde muazzam bir şekilde ekilde anlatılmış tir, ancak hayvan modellerinde koruyucu etkisini ayrıntılı olarak açıklamak için bilimsel çalışmalar hala eksiktir, bu nedenle, kardiyο koruyucu aday olma yeteneğini değerlendirme girişiminde bulunduk.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: İlaçlar ve

Kimyasallar: Fulvik asit, Mana life'tan (Wanek Tıp Merkezi, Greensboro NC) satın alındı. Doksorubisin, Cipla Goa'dan bir hediye örneğiydi. Üretan (Himedia Hindistan), DTNB, heparin, n bütanol, Piridin, Sodyum dodesil sülfat, Kons.

HCL, Hidrojen peroksit, Amoyum asetat, Potasyum hidrojen fosfat, Formalin, Potasyum dihidrojen fosfat, Trichoro Asetik Asit (tümü Research-lab Fine Chem Industries Mumbai'den), Pyrogallol (Sigma Aldrich, Pvt. Ltd., Bangalore) Tiyobarbitürik asit (Loba kimyasalları) (Mumbai) Tüm kimyasallar analitik derecedeydi, serum SGOT, LDH ve CK-MB analizi için Corals klinik sistemlerinden tanı kitleri kullanıldı.

Deney Hayvanları: Her iki cinsiyetten 200 ± 30 gm ağırlığındaki Wistar albino fareleri, Sangli'deki Apppassheb Birnale Eczacılık Fakültesi'nin hayvan evinden rastgele seçildi. Pirinçkabuğu ile kaplı polipropilen kafeslerde klimalı bir odaya yerleş tirildiler. Hayvanlar geleneksel diyetlerle beslendi ve suya serbest erişimleri vardı.

Nem (%45 - %55), sıcaklık (25 ± 2 ° C) ve aydınlık/karanlık döngüsü (12 saat: 12 saat) standart koşullarında muhafaza edildi.

Deneyler, CPCSEA, Hindistan (Protokol no. ABCP/IAEC/03/2012-13) uyarınca oluşturulan Kurumsal Hayvan Etik Kurulu'ndan onay ve izin alındıktan sonra gerçekleştirildi.

İlaç Çözeltisinin Hazırlanması: Fulvik asit klorsuz suda, Doksorubisin normal salin içinde hazırlanır.

Deney Tasarımı ve Protokolü: Hayvan Gruplandırması ve Prosedürü: Toplam no. 30 hayvan, her birinde altı hayvan bulunan beş gruba ayrıldı.

Grup I: Normal olarak servis edilir, po vücut ağırlığına göre 5 ml/kg su alınır ve

Grup II: Kontrol hayvanı, doksorubisin 2,5 mg/kg vücut ağırlığı ip ile 2 hafta arayla altı kez, gün aşırı olarak tedavi edildi (7 güne kadar su + Doksorubisin , yani DXR 2,5 mg/kg ip 15 mg/kg toplam kümülatif doza ulaşmak için 8., 10., 14., 16., 18. ve 21. günlerde enjekte edilir).

Grup III: 21 güne kadar 100 mg/kg fulvik asit + Doksorubisin , yani 2,5 mg/kg ip DXR aldı 15 mg/kg toplam kümülatif doza ulaşmak için 8., 10., 13., 16., 18. ve 21. günlerde enjekte edilir).

Grup IV: 21 güne kadar 200 mg/kg fulvik asit + Doksorubisin , yani 2,5 mg/kg ip DXR aldı 15 mg/kg toplam kümülatif doza ulaşmak için 8., 10., 13., 16., 18. ve 21. günlerde enjekte edilir).

Grup V: 21 güne kadar 300 mg/kg + Doksorubisin , yani 2.5 mg/kg ip DXR, toplam 15 mg/kg kümülatif doza ulaşmak için 8. , 10., 13., 16., 18. ve 21. günlerde enjekte edildi). Tüm hayvanlar, tüm çalışma süresi boyunca görünüm, davranış , uygulama yerinde nekroz oluşumu ve ölüm oranı açısından gözlemlendi. Deney süresi bitmeden önce ve sonra vücut ağırlıkları kaydedildi. Kalp/vücut ağırlığı oranı, kalp ağırlığı/vücut ağırlığı X1000 formülü kullanılarak hesaplandı.

Elektrokardiyogram: Son doksorubisin dozundan 24 saat sonra, hayvanlara 1.25 mg/kg üretan enjekte edilerek anestezi uygulandı. ip ve ardından derivasyon II kullanılarak EKG kaydı için alındı. Bu kayıt, dijital, 4 kanallı veri toplama sistemi Biopac MP35 kullanılarak yapılır. Santa Barbara Kaliforniya ABD. EKG kayıtları, QT aralığını, ST yükselmesini ve QRS kompleks süresini içerir.

Hemodinamik Parametreler: Son doksorubisin dozundan 24 saat sonra hayvanlara 1.25 mg/kg üretan enjekte edilerek anestezi uygulandı. ip Hayvanlar daha fazla disseke edilir ve PE 50 kanül kullanılarak sol karotid kanülasyonu gerçekleştirilir. Kanül heparinize salinle (100 IU/ml) doldurulur ve

sistolik KB, diyastolik KB ve kalp atış hızı parametrelerini ölçmek için basınç dö nüş türücüyü bağlantı yapılır. Bu kayıt, dijital, 4 kanallı veri toplama sistemi Biopac MP35 kullanılarak yapılır. Santa Barbara Kaliforniya ABD.

Serum Parametreleri: Düz tüplerde karotis kanülasyonundan kan alındı. Örnekler 3000 devirde 20 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Serum numuneleri, SGOT, CK-MB; Yarı otomatik analizör (Mispa Plus) kullanan üreticinin talimatlarına göre standart kit kullanan LDH.

Antioksidan Parametreler: Hayvanlara ö tenazi uygulandı ve kalp dokusu hızla disseke edildi ve buz gibi soğuk fosfat tamponunda yıkandı, filtre kağıdı üzerinde kurutuldu ve hızlı bir şekilde ekilde tartıldı. Doku homojenizatörü kullanılarak buz soğukluğunda 0.05 M fosfat tamponunda %10 a/h doku homojenatı hazırlanır. Soğutulmuş doku homojenatı, MDA, SOD, CAT, Glutasyon ve toplam protein seviyesinin tahmini için kullanıldı.

Lipit Peroksidasyonunun Ölçümü: Tiyo barbitürik asit reaktif maddesi (malondialdehit), Okhawa yöntemiyle bir lipit peroksidasyonu belirteci olarak ölçüldü. 0.4 ml %10 doku homojenatından oluşan bir karış ıma 1.5 ml %20 asetat tamponu (pH 3.5) ve 1.5 ml %0.8 TBA solüsyonu eklendi.

Karış ım 95 °C'de 60 dakika ısıtıldı. çö zelti daha sonra oda sıcaklığına soğutulur. Soğutulduktan sonra 5 ml n-bütanol-piridin (15:1) eklendi. Karış ım iyice vortekslenir ve organik ve sulu katmanlar ayrılana kadar beklemeye bırakılır. Organik tabakanın daha fazla soğurulması, UV/Görünür spektrofotometre (Jasco V- 550) üzerinde 532 nm'de ölçülmüş tür. MDA seviyesi, 1.56×10 molar sö nme katsayısı kullanılarak hesaplandı.

$$5 M^{-1} \text{ cm}^{-1}$$

Süperoksit Dismutaz Ölçümü: SOD aktivitesi, numunenin, Geliş tirilmiş Pirogallol Otooksidasyon Yöntemi ile pirogallolün otooksidasyonunu inhibe etme kabiliyeti belirlenerek ölçülmüş tür. Bir ünite SOD aktivitesi, bir ünite SOD aktivitesi, pirogallol otooksidasyon oranını %50 oranında inhibe etmek için gerekli enzim miktarı olarak tanımlanır. pH 7,4'te, 50 uL numune çö zeltisi, 1 mM Na₂EDTA ve 50 uL

pirogallol (1 mM HCl içinde 60 mM, 37 °C) ve daha sonra 37 °C'de elle hızla çalkalanır.

Absorbans, UV görünür çift ış ınlı spektrofotometre (Jasco V 550) kullanılarak 325 nm'de 5 dakika boyunca her 30 saniyede bir Tris-HCl tamponuna karşı ölçüldü. Oksijen radikali yakalama yeteneği şu şekilde hesaplandı:

$$\frac{\{\Delta A (\text{kontrol}) - \Delta A (\text{test})\}}{T} \times \frac{\Delta A (\text{kontrol})}{T} \times 100$$

Burada ΔA (kontrol), numune olmadan karış ımın 325 nm'de Absorbansındaki artış ır ve ΔA (numune), numune ile karış ım için olandır; T = 5 dk ¹⁴.

Katalaz Aktivitesinin Ölçümü: Katalaz enzimi hidrojen peroksidi (H₂O₂) oksijen ve suya indirger. H₂O₂'nin ultraviyole absorpsiyonu 240 nm'de ölçülebilir. Katalaz varlığında, H₂O₂'nin bozunması nedeniyle emilim azalır. Küvete 0,1 ml doku homojenatı, 1,0 ml taze hazırlanmış hidrojen peroksit ve 1,9 ml fosfat tamponu ile karış tırılır. Kö r doku homojenatı olmadan benzer şekilde hazırlandı.

Testin absorpsiyonu kö re karşı 240 nm'de ölçülmüş tür. UV-görünür çift ış ınlı spektrofotometre (Jasco V- 550) kullanımı hakkında. 240 nm'de en az 3 dakika. CAT aktivitesi birim/mg protein cinsinden ifade edildi ve molar ekstinksiyon katsayısı 43.6 M⁻¹ cm⁻¹ ^{15, 16} kullanılarak hesaplandı.

Glutasyon Aktivitesinin Ölçümü: GSH, 412 nm'de maksimum absorbans veren bir kromofor Thio Nitrobenzoic asit (TNB) üretmek için Ellman reaktifi (5, 5-dithio bis Nitrobenzoic asit veya DTNB) ile reaksiyona girer. Absorbans değeri, enzim değerinin tahminini verebilir. 1 ml %10 doku homojenatı, 1 mM EDTA içeren 1 ml %20 trikloroasetik asit (TCA) ile karış tırılır ve karış ım 10 dakika 1000 rpm hızında santrifüjlenir. 1 ml süpernatanta 0.5 ml DTNB solüsyonu ve 3 ml Fosfat Tamponu eklendi. 0.2 ml süpernatant, sodyum sitrat içeren 0.3 M Fosfat tamponunda hazırlanan 1.8 ml Ellmans reaktifi (0.1 mM DTNB (5,5'-ditio bis-2-nitro benzoik asit)) içeren yeni test tüpleri setine eklenir. İyice karış tırıldı. Absorbans kö re karşı UV görünür çift ış ınlı spektrofotometre (Jasco V- 550) kullanılarak 412 nm'de ölçülür.

Glutasyon miktarı -1 cm-1 17, 16 molar sö nme katsayısı kullanılarak hesaplanmış tır. 13600 M .

Toplam Protein: Toplam protein kanuni yöntem kullanılarak tahmin edilir. 0,5 ml doku homojenatı, 0,5 ml %10 TCA ile karış tırılarak 10 dakika santrifüjlenir. Çö kelti 0.1N NaOH içinde çö zülür. Yukarıdaki solüsyondan 0.1 ml alikot, 5 ml alkali bakır reaktif ile karış tırıldı ve 10 dakika oda sıcaklığında beklemeye bırakıldı. 0.5 ml Folin's fenol reaktifi eklendi ve mavi renk oluş ması için 20 dakika bekletildi. Absorbans 640 nm'de okundu . Protein konsantrasyonu, standart sıgır serum albümini ö rneği kullanılarak hazırlanan standart eğri kullanılarak belirlendi.

18

Kalp Histolojisi: Kalp dokuları eksize edildi ve gece boyunca %10 tamponlu formalin içine yerleş tirildi. Dehidrasyon ve daha fazla emdirme parafin mumunda gerçekleş tirilir. Örnek ince kesitler halinde kesildi ve hematoksilin ve eosin ile boyandı.

Kesitler, diestrene ftalat ksilen ile monte edildi. Slaytlar profesyonel teknik olarak uzman kiş iler tarafından hazırlanmış tır. Kalp kesitleri ayrıca enflamatuar hücrelerin infiltrasyonu, nekroz ve diğer enflamatuar değış iklikler açısından değerlendirildi. Slayt mikrografları, Saglo araş tırma ekipmanları Pvt. Ltd., Hindistan.

İstatistiksel Analiz: Veriler ortalama \pm SEM olarak ifade edildi. İstatistiksel analiz, Windows için grafik pedi prizma 7 yazılımı (GraphPad yazılımı, San Diego CA, ABD) kullanılarak Sidak'ın çoklu karış ılaş tırma testi tarafından takip edilen tek yönlü varyans analizi ile gerçekleş tirildi. P değeri < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Kronik doksorubisin uygulamasının neden olduğu kardiyak toksisite ve fulvik asit uygulamasının etkileri, kardiyak biyobelirteçenzimleri ve endojen antioksidan seviyeleri analiz edilerek gösterildi. Sonuçlar, histoloji ve hemodinamik çalış malarla ilgili ek bulgularla desteklenmektedir. Çalış ma süresi boyunca tüm hayvan gruplarının genel görünüşleri kaydedildi.

Kalp Ağırlığının Vücut Ağırlığına Oranı: Tablo 1 , vücut ağırlığında, kalp ağırlığında ve ölüm yüzdesinde doksorubisin kaynaklı değış iklikler üzerinde fulvik asit tedavisinin etkisini göstermektedir. Kontrol grubu sıçanlarda anlamlı (p<0.05) bir değış iklik görüldü.

normal grupla karış ılaş tırıldığında kalp-vücut ağırlığı oranı. 21 günlük bir süre boyunca 200 mg/kg fulvik asit ve 300 mg/kg ile tedavide, doksorubisin kontrol grubu ile karış ılaş tırıldığında kalp-vücut ağırlığı oranını önemli ölçüde artırırken, 100 mg/kg fulvik asit ile tedavi, doksorubisin grubu ile karış ılaş tırıldığında.

TABLO 1: FULVİK ASİT İLE TEDAVİNİN ETKİSİ
DOXORUBICIN ÜZERİNE - VÜCUTTA OLUŞ AN DEĞİŞ İKLİKLER
AĞIRLIK, KALP AĞIRLIĞI VE ÖLÜM YÜZDELERİ

Gruplar	Vücut ağırlığı	Kalp ağırlığı	Kalp/Vücut ağırlığı %	Ölüm oranı % 0
Normal	208 \pm 1,99	0,745 \pm 0,0165	3,52 \pm 0,103	
Kontrol	227 \pm 2,63##	0,635 \pm 0,0154#	2,94 \pm 0,0949#	17
Fülvik asit	232 \pm 6,1	0,126 \pm 0,0171*	0,0541**	0
100 mg/kg Fülvik Asit	232 \pm 2,86	0,0333* Veriler ortalaması (n=6) olarak ifade edildi.	0,0143*	0
200 mg/Kg Fülvik asit	233 \pm 2,7	yönlü ANNOVA ve Sidak'tan farklılık gösteren çoklu karış ılaş tırma testi	0,0143*	0
300mg/Kg				

edilmiş tir,* P <0,05, **P<0,01, ***p<0,001, ****p<0.0001, pozitif P <0.05, ##P<0.01, ###p<0.001, ####p<0.0001 kontrol grubu ile karış ılaş tırıldığında, normal grupla karış ılaş tırıldığında.

Elektrokardiyografik Değış iklikler ve Hemodinamik Değış iklikler: Tablo 3 , farklı gruplarda fulvik asidin elektrokardiyografik değış iklikler üzerindeki etkisini göstermektedir. Kontrol grubu ST voltajında, QRS süresinde ve QT aralığında normale göre anlamlı artış gösterdi. Fulvik asit 300 mg/kg ile tedavi, değerde önemli bir değış iklik üretti.

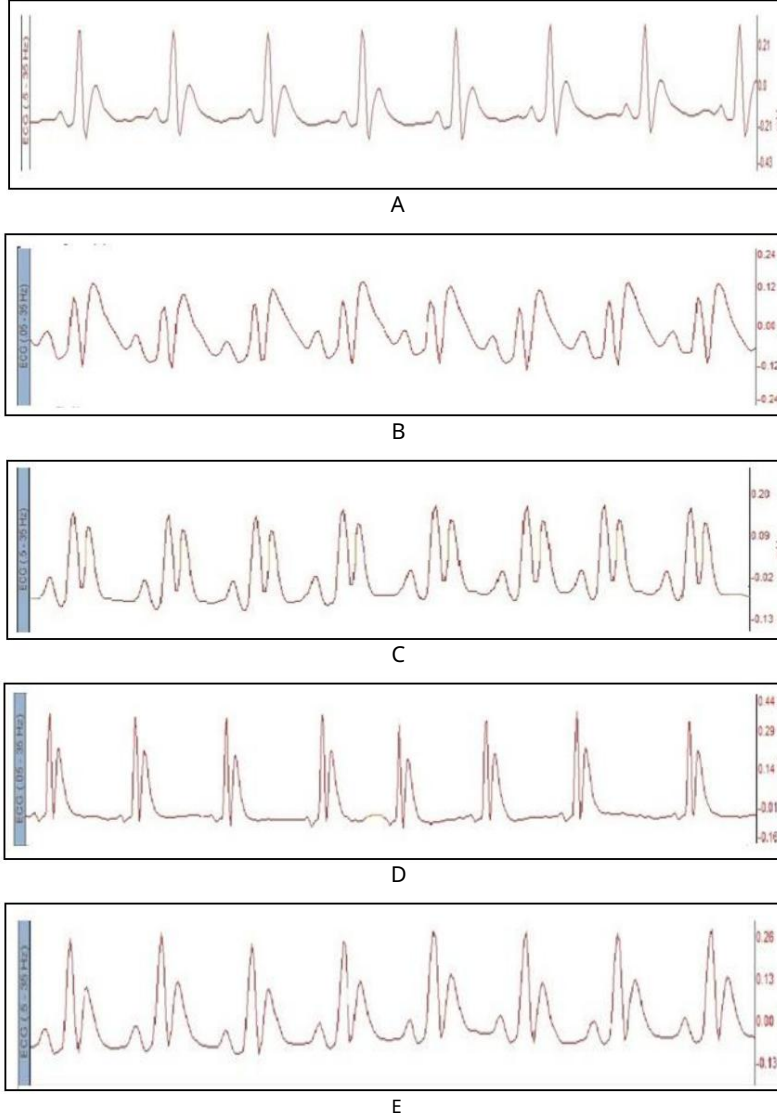
Ş ekil 2 (E) ayrıca 300 mg/kg fulvik asit ile iş leme bağlı sapmaların restorasyonunu da yansıtır, 200 mg/kg fulvik asit ve 100 mg/kg fulvik asit ile tedavi, kontrol ile karış ılaş tırıldığında değerlerde önemli değış iklikler üretmedi. Ancak Ş ekil 2 (C) ve 2(D) , tedaviye bağlı ST elevasyonundaki hafif değış iklikleri yansıtmaktadır.

Doksorubisin ile tedavi edilen hayvanlar, araçkontrol grubu Tablo 2 ile karış ılaş tırıldığında sistolik BP'de önemli azalma (P<0.001) ve diyastolik BP'de anlamlı olmayan azalma gösterdi. ve diyastolik BP'de anlamlı olmayan artış . 200 mg/kg ve 100 mg/kg ile tedavi edilen diğer grup da sistolik ve diyastolik BP düzeyinde anlamlı olmayan artış a neden olurken.

Kontrol grubunda kalp atım hızı önemli ölçüde azaldı ($p<0,05$) (Tablo 2) normal grubun aksine, fulvik asit 100 mg/kg ile tedavi edilen grup kalp hızında anlamlı olmayan artış sağlarken, grup 200 mg/kg ve 300 mg/kg kalp hızında anlamlı artış (sırasıyla $P<0.05$ ve $P<0.001$) üretti.

Serum Parametrelerinin Değerlendirilmesi: Tablo 3 , fulvik asidin kardiyak belirteçler, kontrol üzerindeki etkisini göstermektedir .

grup, normal gruba göre serum SGOT, LDH ve CK-MB düzeylerinde anlamlı değişiklik ($p<0.0001$) gösterdi. 200 mg/kg ve 300 mg/kg fulvik asit ile oral tedavi, bu belirteçenzimin yüksek seviyesini önemli ölçüde azaltır ($P<0.001$). Fulvik asit 100 mg/kg da önemli ölçüde ($p<0.05$) kardiyak belirteçlerin seviyesini düşürürken, ancak fulvik asit 200 mg/kg ve 300 mg/kg ile tedavi edilen gruplara göre nispeten daha az yordundur.



Ş EK. 2: NORMAL, KONTROL VE FULVİK ASİTLE TEDAVİ EDİLEN GRUPLARIN EKG DEĞİŞ İKLİNİ GÖSTERİR (A) Normal EKG, (B) kontrol EKG, (C) 100 mg/kg fulvik asitle tedavi edilen hayvanın EKG'si, fulvik asitle tedavi edilen Grubun EKG'si 200 mg/kg, fulvik asit 300 mg/kg ile tedavi edilen hayvanın EKG'si.

TABLO 2: FULVİK ASİTİN EKG PARAMETRELERİ VE BP ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Gruplar	ST yüksekliği (mv)	QRS kompleksi (ms)	QT aralığı	Sistolik KB	Diyastolik KB	Kalp hızı
Normal	33,7 ± 0,422	75,5 ± 0,342	0,1292 ± 0,004108	108,09 ± 0,0913	70,13 ± 0,0377	94,7
Kontrol	117 ± 2,373	132 ± 0,2558	108,09 ± 0,0913	90,8 ± 0,63	65,4 ± 0,0651	90,8
Fulvik asit 100 mg/Kg	135 ± 2,058	158 ± 2,68	108,09 ± 0,0913	90,8 ± 0,63	65,4 ± 0,0651	90,8
Fulvik asit 200 mg/Kg	135 ± 2,058	158 ± 2,68	108,09 ± 0,0913	90,8 ± 0,63	65,4 ± 0,0651	90,8
Fulvik asit 300 mg/Kg	135 ± 2,058	158 ± 2,68	108,09 ± 0,0913	90,8 ± 0,63	65,4 ± 0,0651	90,8

Veri ortalama ± SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak testi karşılaştırılarak karşılaştırılmıştır. * $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p<0,0001$ karşılaştırıldığında pozitif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında. ## $P<0,05$, ### $P<0,01$, #### $p<0,001$ karşılaştırıldığında.

TABLO 3: FULVİK ASİTİN SERUM ÜZERİNDEKİ ETKİSİ
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER Gruplar

Gruplar	SGOT μ /L	LDH μ /L	BUN μ /L	Kreatinin μ /L	Ureya μ /L	Gliserol 3-Pozitif
Normal	17,273 ± 1,90	117,273 ± 1,90	117,273 ± 1,90	117,273 ± 1,90	117,273 ± 1,90	117,273 ± 1,90
Kontrol	17,273 ± 1,90	117,273 ± 1,90	117,273 ± 1,90	117,273 ± 1,90	117,273 ± 1,90	117,273 ± 1,90
Fülvik asit 100 mg/kg	7,057***	15,7***	10,5379*	10,5379*	10,5379*	10,5379*
Fülvik asit 200 mg/kg	10,5379*	10,5379*	10,5379*	10,5379*	10,5379*	10,5379*
Fülvik asit 300 mg/kg	10,5379*	10,5379*	10,5379*	10,5379*	10,5379*	10,5379*

Veriler ortalama \pm SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak'ın çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir, * P <0.05, **P<0.01, ***p<0.001, ****p<0.0001 pozitif kontrol grubuyla karşılaştırıldığında <0,05, ##P<0,01, ###p<0,001, ####p<0,0001 Normal grupla karşılaştırıldığında. #P

Antioksidan Parametrelerin Değerlendirilmesi:

Malondialdehit (MDA): Doksorubisin grubunda lipid peroksidasyonunda artış oldu ve bu da Malondialdehit (MDA) düzeylerinde anlamlı (p<0.0001) artışa neden oldu. Fulvik asit 300 mg/kg, 200 mg/kg, 100 mg/kg ile tedavi, bu artan MDA seviyesini önemli ölçüde azalttı (p<0.0001).

TABLO 4: FULVİK ASİTİN DOKU MALONDİALDEHİT, GLUTASYON REDÜKTAZ, KATALAZ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ, SÜPEROKSİT DİZMUTAZ

Gruplar	Malondialdehit (uMol MDA/g doku)	Glutasyon (nMol/g doku)	Katalaz (birim /mg protein)	Süperoksit dismutaz (birim /mg protein)
Normal	30,3 \pm 1,22	36,5 \pm 0,987	34,9 \pm 4,08	245 \pm 14,2
Kontrol	88,6 \pm 4,74####	17,2 \pm 1,62	9,37 \pm 1,2####	173 \pm 9,83####
Fülvik asit 100 mg/kg	52,9 \pm 2,85****	23,3 \pm 1,65 **	21,2 \pm 1,87ns	191 \pm 6,46 ns
Fülvik asit 200 mg/kg	42,3 \pm 3,86****	28,4 \pm 0,846**	29,9 \pm 5,38***	237 \pm 11,9***
Fülvik asit 300 mg/kg	1,45****	1,58**		

Veriler ortalama \pm SEM (n=6) olarak ifade edilir ve tek yönlü ANNOVA ve ardından Sidak çoklu karşılaştırma testi ile analiz edilir, *P <0.05, P <0.05, ##P<0.01, ***p<0.001, ****p<0.0001 ile karşılaştırıldığında pozitif kontrol grubu, normal grup ##P<0.001, ### #p<0.0001 ile karşılaştırıldığında **P<0.01,

TARTIŞ MA: Bu araştırma, doksorubisin kaynaklı kardiyak strese fülvik asidin etkisini ortaya koymaktadır.

Fülvik asit, bitki materyallerinin nemlendirme işleminden elde edilen doğal ürünlerdir. Mevcut araştırmada kullanılan fülvik, çeşitli tıbbi uygulamalara sahip olduğu bildirilen ve önerilen bir turba türüdür. Fülvik asit, farklı literatürlerde mucize molekül olarak anılmakta, yaşa bağlı kayıp halkalarından biri olarak kabul edilmektedir. ¹⁹

Prof. Dr. Renate Klocking ve arkadaşları tarafından yazılan bir makale, fülvik asidin antiviral, kemik oluşumunu destekleyen yeteneklerinden bahsettikleri farklı tıbbi uygulamalarını özetlemektedir. Ayrıca in vitro antioksidan aktivitesi de rapor edilmiştir. ²⁰

Glutasyon Redüktaz: Tablo 4 Doksorubisin ile tedavi edilen kontrol grubunda normal grup ile karşılaştırıldığında glutasyon seviyelerinde anlamlı bir azalma (P<0.0001) vardı. Ancak fülvik asit 300 mg/kg, 200 mg/kg, 100 mg/kg ile tedavi (sırasıyla****p<0.0001, **P<0.01, **P<0.01) bu seviyeleri önemli ölçüde artırır.

Süperoksit Dismutaz: Doksorubisin tedavisine bağlı olarak önemli düzeyde süperoksit dismutaz artışı olmuştur. SOD düzeylerinde anlamlı olmayan artış 100 mg/kg ve 200 mg/kg ile tedavi edilen grupta bulunurken, fülvik asit 300 mg/kg ile tedavi edilen grupta SOD düzeyinde anlamlı artış (p<0.001) gösterildi. kontrol.

Katalaz: Kontrol grubu, doksorubisin tedavisine bağlı olarak katalaz seviyesinde önemli azalma göstermektedir. Bununla birlikte, 300 mg/kg fülvik asit ile tedavi, azalan enzim seviyesini önemli ölçüde artırırken, 200 mg/kg ve 100 mg/kg ile tedavi edilen gruplar, katalaz seviyesinde anlamlı bir artış göstermedi.

Doksorubisin, kardiyotoksisteye neden olan bir ilaç olarak bildirilmiştir. Kardiyomiyosit hasarı ve oksidatif stres birçok araştırmacı tarafından doğrulanmıştır. Kontrol grubuna doksorubisin 2 hafta içinde 2.5 mg/kg ip olarak altı doza bölünmüş olarak verildi. Doksorubisin ile tedavi çeşitli fizyolojik, biyokimyasal ve histolojik değişikliklerle sonuçlandı.

Deney hayvanlarında çoklu, uzun DOX uygulamasıyla ilişkili vücut ağırlığının azaltılması, çok faktörlü olarak kabul edilir. Doksorubisin kardiyotoksisteyi indükledi ve bu hayvanların tüylerinin kirli olmasının yanı sıra vücut ağırlığını, kalp ağırlığını, kalp/vücut ağırlığı oranını önemli ölçüde azalttığı gösterildi.

Gıda alımının azalmasına bağlanabilir, DOX ayrıca miyofibrillerin kaybı ve miyokardiyal nekroz nedeniyle kalp ağırlığında ve kalp/vücut ağırlığı oranında önemli bir azalmaya neden olabilir. kardiyak hasarın teşhisini.

Doksorubisinin neden olduğu kardiyomiyosit hasarı, doksorubisine bağlı kalp hasarını yansıtan yüksek SGOT, LDH, CK-MB seviyeleri ile kendini gösterdi. tarafından yapılan daha önceki bulgularla tutarlıydı. VS Warpe ve diğ., Fulvik asit 100 mg/kg, 200 mg ve 300 mg/kg ile tedavi, enzim düzeylerindeki artış önemli ölçüde engelledi. Bu, fulvik asidin kardiyomiyositten enzim sızıntısını azaltma olası yeteneğini gösterir. En yüksek restorasyon fulvik asit 300 mg/kg ile tedavi edilen grup tarafından elde edildi.

Doksorubisin, kardiyotoksisite ürettiği bilinen bir antikanser ilacıdır. Doksorubisin, demir ile bir etkileşim, kalsiyum homeostazını bozma, hücre içi veya intramitokondriyal oksidan enzimlerin aktivitesini değiştirme ve işlev bozukluklarını teşvik eden topoizomerazlara bağlanma dahil olmak üzere farklı moleküler mekanizmalarla çeşitli seviyelerde çalışır. Hücre toksisitesinin ana yolu, hücre içi radyal oksijen türlerinde doksorubisin kaynaklı artışlardır. Doksorubisin ile tedaviden sonra görülen erken başlangıçlı kardiyomiyopatinin kısmen kardiyomiyositlerde oksidatif stres ve mitokondriyal işlev bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bu yöntem ile DOX ile ilişkili kardiyotoksisitede oksidatif stresin temel olduğu düşünüldü ve bu nedenle kalp dokusu homojenatından MDA içeriği (lipid peroksidasyon yaygınlığını ölçmek için), SOD, CAT ve GSH seviyeleri gibi farklı antioksidan belirteçlerin seviyeleri de araştırıldı. Tablo 4, kontrol grubunun, Chakraborty Manodeep ve diğerleri tarafından bildirilen daha önceki çalışmalarla korelasyon içinde, SOD, CAT, GSH'de azalmaya karşılık MDA düzeyinde anlamlı artışa neden olduğunu gösterdi.

Bu bulgular, DOX'un oksidatif stresi arttırmaktan ve hücre hasarına neden olmaktan sorumlu olduğunu göstermektedir. Tablo 4'te sunulan veriler, 'endojen antioksidan rezervinde' iyileşmeyi açıkça göstermektedir.

fulvik asit tedavisi SOD, CAT, GSH aktivitesini artırırken MDA içeriğini düşürdüğü için. Aktiviteler, 300 mg/kg dozunda en yüksek seviyededir; bu, fulvik asidin, bir antioksidan olan kardiyak miyositlerde serbest radikal aracılı hasarı önleyebildiğini gösterir.

Araştırmanın önemli bir parçası olduğu için bu çalışmada EKG değişimlikleri izlendi. EKG'deki değişimlikler klinik kardiyotoksisite ile paraleldir. Normal hayvanlardan farklı olarak ST'de yükselme, QT aralığında uzama ve QRS kompleksi gözlemleniyoruz. Benzer değişimlikler Naiya ve arkadaşları tarafından da rapor edilmiştir, 24. Gözlenen değişimlikler ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyondaki kusurları yansıtır.

300 mg/kg ile fulvik asit tedavisi, bu EKG değişimliğini Şekil 2E'de gözlemleyebileceğimiz önemli bir düzeye geri getirdi, hesaplanan değer de normale çok yakıncan, FA 200 mg/kg ve FA 100 mg/kg tamamen değil. bu değişimlikleri önleyin (Şekil 2C, D). Kan basıncı değişimlikleri de belgelenmiştir; Kontrol grubundaki doksorubisin tedavisi, sistolik kan basıncında ve kalp atım hızında anlamlı azalma ve Diyastolik kan basıncında anlamlı olmayan azalma sağlandı. Kalp atım hızındaki, sistolik ve diyastolik BP'deki azalma, kalp pillerinin ve kardiyak iletim sisteminin diğer hücrelerinin uyarılabilirliğini azaltan kalsiyum homeostazındaki bozukluklara bağlı olabilir.

Bu EKG değişimliklerinin, aksiyon potansiyeli süresinin uzamasıyla ilişkili olduğu ve DOX'un, hücre zarı boyunca tercihen Ca²⁺ hareketlerini etkileyerek transmembran aksiyon potansiyelinin iyileşme fazını güdü bir şekilde etkileyebileceği belgelenmiştir. Ek olarak, DOX'un aslında kalsiyum homeostazını değiştirdiği bildirilmiştir, önceki birkaç çalışmada, in-vivo ve in-vitro DOX kaynaklı kardiyotoksisitede Ca²⁺ bozukluklarının rolünü göstermiştir.

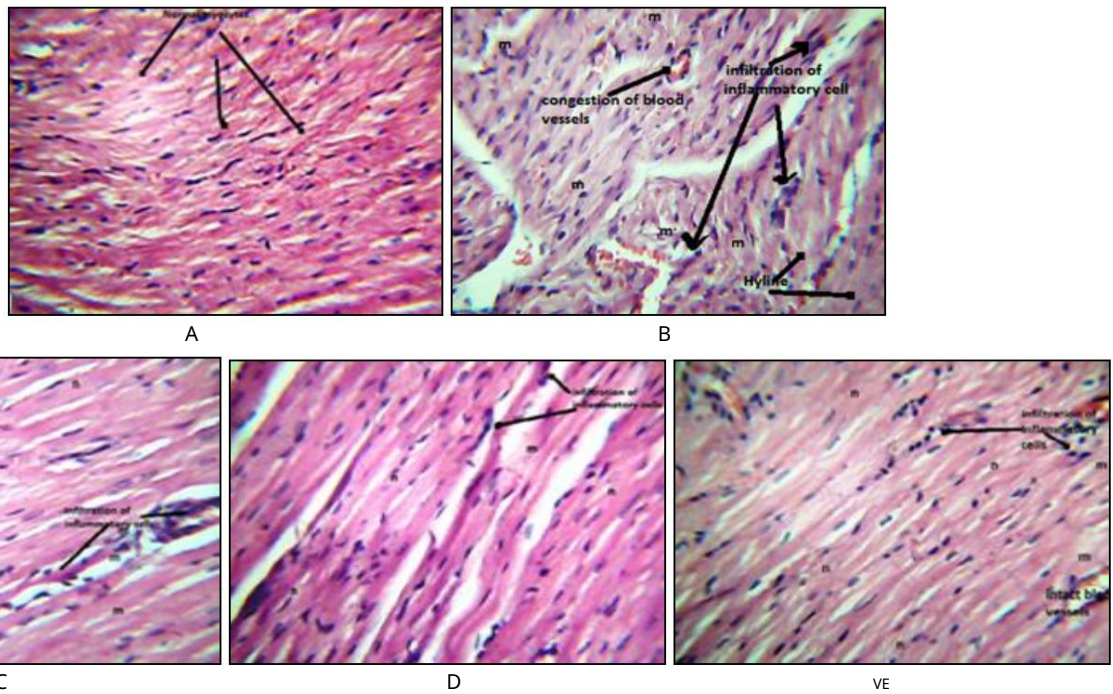
Histolojik Bulgular: Normal bir hayvanın kalbinin histolojisi, enflamatuar hücrelerin infiltrasyonunun olmadığını ve miyositleri gösterdi; doksorubisine bağlı kontrol hayvanları, çoğu bölgede nekrozun yanı sıra enflamatuar değişimin hücresel infiltrasyonunu gösterdi ve belirli bir seviyede biz de hiyalin değişimi gözlemleniyoruz. , kontrol lamında hiperemi.

100 mg/kg ve 200 mg/kg ile tedavi edilen grup, görsel olarak gözlemlendiğinde daha az inflamatuvar değiş iklik ve nekroz oluş umu gösterdi. 300 mg/kg fulvik asit, miyositolizi ve enflamatuvar hücre infiltrasyonunu azaltmış tır, kardiyotoksik ajan doksorubisine maruz kalmasına rağmen oğu tarafta normal hücresel yapı korunmuş tur.

Kontrol grubunun histolojik gözlemi (Ş ekil 3B), enflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu, miyo sitolizini (M) ve kan damarlarında konjesyon gösterdi; bu bulgular, Vikas Warpe ve diğerleri tarafından bildirilen bulguya uygundur, 25. Fulvik asit 300 mg /kg (Ş ekil 3E) tedavisi mositolizi azaltır ve

inflamatuvar hücre infiltrasyonunda genel azalma.

Bu, hücresel nekrozu azalttığı ve miyokardiyumu doksorubisine bağlı hasardan koruduğu için kardiyoprotektif potansiyelini gösterir. Fulvik asidin bu kardiyoprotektif etkisinin mekanizması muhtemelen antioksidanlar olan glutasyon, süperoksit dismutaz ve ayrıca katalazın korunmasını içerir. Oksidatif stresin, lipid peroksidasyonunu ve oę itli kardiyak belirtilerin kardiyomiyositlerden sızmasını azaltır. Kardiyak hücre hasarının önlenmesi, doksorubisine bağlı olarak meydana gelen fonksiyonel ve histolojik değiş ikliği de geri kazandırmış tır.



Ş EK. 3: NORMAL, KONTROL VE TEDAVİ EDİLEN GRUPLARDA HİSTOLOJİK BULGULARI GÖSTERİN H ve E ile boyanmış kalp kası dokusunun ış ık mikroskopik fotoğrafı, 100X orijinal büyütme. (A) (n) normal kalp kası yapısını gösterir, (B) kontrol kalp kası yapısını gösterir, (m) miyositoz, hiyalin değiş ikliği, nekroz, (C) fulvik asit 100 mg/kg ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısını gösterir, (D) 200 mg/kg ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısını gösterir, (E) 300 mg/kg ile tedavi edilen grupta kalp kası yapısını gösterir.

SONUÇ: Çalış manın sonucu, fulvik asidin 300 mg/kg dozunda, kardiyak biyobelirteğerde (SGOT, LDH, CK-MB) yükselmeye, dokunun antioksidan durumunda azalmaya (Glutasyon, SOD ve CAT aktivitesi) neden olan patolojik değiş ikliği düzelttiğini özetler.) doksorubisinin neden olduğu elektrokardiyografik değiş iklikler (ST yükselmesi, QRS aralığı, QT aralığı), KB, kalp hızı ve histopatoloji modifikasyonu.

Mevcut çalış manın bu bulguları, doksorubisin kaynaklı kardiyotoksistide fulvik asidin kardiyoprotektif etkisini yansıtmaktadır.

TEŞ EKKÜR: Yazarlar, küçük araş tırma projesi kapsamındaki soruş turmaya mali yardım sağladığı için UCG'ye teş ekkür eder. Yazarlar ayrıca araş tırma için olanaklar sağladığı için Müdür Prof. DD Chougule'ye teş ekkür eder.

ÇIKAR ÇATIŞ MASI: Herhangi bir çkar çatiş mamız olmadığını beyan ederiz.

REFERANSLAR:

1. Mity MA ve Edwards GA: Doksorubisin kaynaklı kalp yetmezliği: Fenotip ve moleküler mekanizmalar. Inter-

Ulusal Kardiyoloji Kalp ve Damar Dergisi. 2016; 10: 17-24.

2. Hayder MA, Ali IA ve Hany AA: Doksorubisin kaynaklı kardiyotoksiste: Geleneksel ilaçlar ve doğal ürünlerle moleküler mekanizma ve koruma. Uluslararası Klinik Onkoloji ve Kansere Araştırma Dergisi. 2017; 2(3): 31-44.

[PubMed] [Çapraz Referans] 3. Angsutar P, Luanpitpong S ve Issaragrisil. Kemoterapiye bağlı kardiyotoksiste: oksidatif stresin rollerine genel bakış. Oksidatif tıp ve hücre uzun ömür. 2015; Makale numarası 795602, 13 sayfa.

4. Abdalla AN, Almaliki1 WH, Mukhtar MH, Anwar F, Shahid I, Menshawi SA ve Alsulimani TS: Diyet Tarihlerinin Doksorubisin Kaynaklı Kardiyak Toksikite Üzerinde İyileştirici Etkisi. Eczacılık ve Eczacılık. 2016; 7: 343-3

5. Karunasree CP, Prasad P, Reddy VJ ve Madakka M: wistar albino sıçanlarda doksorubisin kaynaklı kardiyotoksiste üzerinde sklera litospermanin kardiyoprotektif etkisi. Biyolojide Yıllık Araştırma ve İnceleme 2015; 8(6): 1-9.

6. Koti BC, Vishwanathswamy AHM, Waghavade J ve Thippeswamy AH: Albino sıçanlarda doksorubisin kaynaklı miyokardiyal toksisiteye karşı lipstatin kardiyoprotektif etkisi. Hint Deneysel Biyoloji Jou'su. 2009; 47: 41-46.

7. Singal PK, Siveski-Iliskovic N, Hill M, Thomas TP ve Li T: Probukol ile kombinasyon tedavisi, adriamisin kaynaklı kardiyomyopatiyi önler. Moleküler ve Hücre Kardiyoloji Dergisi. 1995; 27(4): 1055-63.

8. Alvarez RA, Valenzuela-Calahorra C ve Garrido JJ: Fulvik asit yapısı üzerine teorik çalışma, doğrulama ve agregasyon, bir moleküler modelleme yaklaşımı. Toplam Çevre Bilimi. 2006; 358: 243-254.

9. Rodríguez NC, Urrutia EC, Gertrudis BH, Chaverri JP ve Mejía GB: Fulvik asidin antioksidan aktivitesi: Canlı maddeden türetilen bir biyoaktif bileşik. Gıda Tarım ve Çevre Dergisi. 2011; 9(4): 123-127. 10. www.supremefulvic.com: Fulvik Asit: İnsan Sağlığı İçin Hayati Bir Madde [13 Şubat 2016'da alıntılanmış tır] Şu adresten erişilebilir: http://www.supremefulvic.com/documents/html/fulvic_acid.php#edn57 11. Vučkits AV, Hullár I, Bersényi A, Andrásófszky E, Kulcsár M ve Szabó J: Fulvik ve hümkik asitlerin etkisi

sıçanlarda performans, bağışıklık tepkisi ve tiroid fonksiyonu üzerine. Journal of Animal Physiology Animal Nutrition (Berl) 2010; 94(6): 721-28.

12. Rensburg CE: Hümkik Maddelerin Antienflamatuar Özellikleri: Küçük Bir İnceleme. Fitoterapi Araştırması. 2015; 29(6): 791-795. 13. www.thegoodlyco.com: Fulvik Asit: Doğanın Mükemmel İlacı. [güncellendi 2014 alıntı 2016 Şubat 02] Mevcut

<http://thegoodlyco.com/fulvic-acid-natures-perfect-Medicine/adresinden>

14. Xican L: Geliştirilmiş Pyrogallol Otoksidasyon Yöntemi: Tüm antioksidanlar için uygun, güvenilir ve ucuz bir süperoksit yakalama testi. Tarım ve Gıda Kimyası Dergisi. 2012; 60: 6418-6424.

15. Aebi H: Katalaz. Enzimatik analiz yöntemlerinde 1974; 2: 673-684.

16. Abbas N, Naz M, Alyousef L, Ahmed ES ve Begum A: Sisplatin kaynaklı hepatotoksisteye karşı Cuminum cyminum, Phyllanthus emblicus meyveleri ve silymarin tarafından üretilen hepatoprotektif etkinin karşılaştırılması. Uluslararası Farmasötik Bilimler Dergisi ve Araştırma. 2017; 8(5): 2026-2032.

17. Ellman GL: Doku sülfidril grubu. Arch Biochem Biophys. 1959; 82: 70-77.

18. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL ve Randall RJ: Folins-fenol reaktifi ile protein ölçümü. Biyolojik Kimya Dergisi. 1951; 193: 265-75. 19. www.siselinternational.com: Fulvik asit referansları, [alıntı tarihi: 11 Mayıs 2017] Şu adresten erişilebilir: https://content.siselinternational.com/sisel-int/science-pdfs/Fulvic_Acid_References.pdf

20. Löcking R ve Helbig R: Hümkik maddelerin tıbbi yönleri ve uygulamaları. İnceleme: Biyopolimerler. Lignin, hümkik maddeler ve kömür. Hofrichter M ve Steinbüchel A (editörler, Wiley-VCH, Weinheim 2001; 1: 379-392.

21. Maulik SK, Banerjee SK, Maulik M, Dinda AK ve Talwar KK: Sarımsağın neden olduğu akut adriamisin kaynaklı kardiyotoksisteye karşı koruma: Endojen antioksidanların rolü ve TNF-α ekspresyonunun inhibisyonu. BMC Farmakoloji 2003; 3: 16.

22. Warpe VS, Mali VR, Arulmozi S ve Bodhankar SL: Wistar farelerinde doksorubisin kaynaklı kardiyotoksiste üzerinde ellagik asidin kardiyoprotektif etkisi. Akut Tıp Dergisi. 2015; 5: 1-8.

23. Chakraborty M, Bhattacharjee A ve Kamath JV: ursolik asidin doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisteye karşı kardiyoprotektif etkisi. Hint Uyuşurucu. 2016; 53(11): 65-71.

24. Naira A, Elbalky A, Azza A ve Raeesa AA: Sıçanlarda doksorubisin kaynaklı oksidatif kardiyotoksiste üzerinde simvastatinin kardiyoprotectif etkisi. Temel ve Uygulamalı Bilimler Dergisi 2010; 1(1): 29-38.

25. Razmaraii N, Babaei H, Nayebi AM, Assadnassab G, Helan JA ve Azarmi Y: Wistar sıçanlarında kronik doksorubisin kaynaklı kardiyak toksiste üzerinde üzüm çekirdeği ekstraktının kardiyoprotektif etkisi. İleri İlaç Bülteni 2016; 6(3): 423-433.

Bu makaleden nasıl alıntı

yapılır: Shikalgar TS ve Naikwade NS: Sıçanlarda doksorubisin kaynaklı kardiyak oksidatif stres üzerinde fulvik asidin kardiyoprotektif etkisi. Uluslararası Eczacılık Bilimi Araştırması 2018; 9(8): 3264-73. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.9(8).3264-73.

Tümü © 2013 International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research'e aittir. Bu Dergi, Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 Unported Lisansı altında lisanslanmış tır.

Bu makale ANDROID OS tabanlı mobil cihazlara indirilebilir. Cep telefonunuzdan Kod/Çubuk Tarayıcı kullanarak QR Kodunu tarayın. (Tarayıcılar Google Playstore'da mevcuttur)