



ARAŞTIRMA

F. Ü. Sağ. Bil. Vet. Derg.
2024; 38 (3): 192 - 197
http://www.fusabil.org

Bisfenol A ile Oluşturulmuş Deneysel Hepatorenal Toksikite Modelinde Zingeron'un Etkilerinin Araştırılması *

Mehmet GÜVENÇ^{1, a}

¹ Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Fizyoloji Ana Bilim Dalı,
Hatay, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0002-9716-0697

Bu çalışmada Bisfenol A (BPA) ile indüklenmiş deneysel hepatorenal toksikite modelinde zingeron'un etkileri araştırıldı. Bu amaçla 24 wistar albino rat rastgele 4 gruba ayrıldı. Gruplar şu şekilde oluşturuldu; Kontrol; dimetil sülfoksit (DMSO), BPA; (Bisfenol A 25 mg/kg), Zingeron (50 mg/kg), BPA+Zingeron (Bisfenol A 25 mg/kg + Zingerone 50 mg/kg). Çalışma tüm hayvanlar için 30 gün sürdürülmüştür. Çalışma sonunda hayvanların karaciğer ve böbrek dokularında biyokimyasal parametrelerden malondialdehit (MDA), redukte glutatyon (GSH), glutatyon proksidaz (GSH.Px), katalaz (CAT) ve serum biyokimyasal parametreleri aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), üre, kreatinin, C-reaktif protein (CRP) incelendi. Elde edilen verilere göre, BPA uygulaması ile birlikte karaciğer ve böbrek dokuları MDA seviyesi önemli olarak artış gösterirken ($p<0.001$), BPA+Zng grubunda ise kontrol grubuyla aynı seviyelere geldiği görüldü ($p<0.001$). Karaciğer ve böbrek dokusu GSH.Px aktiviteleri de benzer şekilde BPA uygulamasıyla azalma görülürken ($p<0.01$), BPA+Zng grubunda ise kontrol grubuyla aynı seviyelere geldiği tespit edilmiştir. Serum biyokimyasal parametreleri incelendiği zaman; BPA uygulaması ile birlikte AST ($p<0.01$), ALT ($p<0.05$), üre ($p<0.01$) ve Kreatinin ($p<0.05$) seviyeleri artış göstermiştir. Bununla birlikte BPA+Zng grubunda ise serum üre ($p<0.01$) ve kreatinin ($p<0.05$) seviyelerinin kontrol grubuyla aynı seviyelere geldiği belirlenmiştir. Sonuç olarak, BPA uygulamasının karaciğer ve böbrek dokusunda oksidatif stresi artırdığı, antioksidan etkinliği azalttığı ve serum biyokimyasal parametreleri üzerine ise olumsuz etkilerinin olduğu belirlendi. Bununla birlikte Zingeron'un oksidatif stresi azalttığı, üre ve kreatinin gibi serum biyokimyasallarında ise iyileştirici etkiler gösterdiği tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Bisfenol A, zingeron, hepatorenal toksikite lipit peroksidasyon

Investigation of the Effects of Zingeron in the Experimental Hepatorenal Toxicity Model Induced with Bisphenol A

In this study, the effects of zingerone were investigated in a Bisphenol A (BPA)-induced experimental hepatorenal toxicity model. For this purpose, 24 Wistar albino rats were randomly divided into 4 groups. The groups were assigned as follows; Control; dimethyl sulfoxide (DMSO), BPA (Bisphenol A 25 mg/kg), Zingerone (50 mg/kg), BPA+Zingerone (Bisphenol A 25 mg/kg + Zingerone 50 mg/kg). The study continued for 30 days for all animals. At the end of the study, biochemical parameters such as, malondialdehyde (MDA), reduced glutathione (GSH), glutathione peroxidase (GSH.Px), catalase (CAT) and serum biochemical parameters aspartate aminotransferase (AST), alanine transaminase (ALT), urea, creatinine, C-reactive protein (CRP) were examined in the liver and kidney tissues of the animals. Results showed that while the MDA level in liver and kidney tissues increased significantly with BPA application ($p<0.001$), in the BPA+Zng group it reached the same levels as the control group ($p<0.001$). While liver and kidney tissue GSH.Px activities similarly decreased with BPA application ($p<0.01$), it was determined that in the BPA+Zng group it reached the same levels as the control group. When serum biochemical parameters are examined; with BPA application, AST ($p<0.01$), ALT ($p<0.05$), urea ($p<0.01$) and creatinine ($p<0.05$) levels increased. However, it was determined that serum urea ($p<0.01$) and creatinine ($p<0.05$) levels in the BPA+Zng group reached the same levels as the control group. As a result, BPA application increased oxidative stress in the liver and kidney tissues, decreased antioxidant activity, and had negative effects on serum biochemical parameters. However, Zingeron reduces oxidative stress and has healing effects on serum biochemicals such as urea and creatinine.

Key Words: Bisphenol A, zingerone, hepatorenal toxicity, lipid peroxidation

Geliş Tarihi : 03.03.2024

Kabul Tarihi : 18.07.2024

Yazışma Adresi Correspondence

Mehmet GÜVENÇ
Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Fizyoloji Ana Bilim Dalı
Hatay – TÜRKİYE

mguvenc@mku.edu.tr

Giriş

BPA, bir endokrin bozucu madde olup, polikarbonat plastik endüstrisinde sıklıkla kullanılan bir monomerdur ve ayrıca korunmuş yiyecek ve içecek kutularını kaplayan epoksi reçineleridir (1). Isıtma sırasında yiyecek veya suya karışabilir (2). Üretimde BPA kullanımının yaygınlaşması nedeniyle, hem hayvanlar hem de insanlar günlük olarak BPA tehlikeli etkilere maruz kalmaktadır (3). BPA öncelikle karaciğerde metabolize edilir (4). BPA'nın reaktif oksijen türleri (ROS) üreterek hepatik (5), renal (6), serebral (7) ve diğer organlarda hasara neden olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca BPA, ratlarda endojen antioksidan savunma mekanizmasını azaltarak hepatik dokunun lipit peroksidasyonuna yol açar (8). Moleküllerin oksidasyon ve redüksiyonunu içeren kimyasal reaksiyonlar her hücrede meydana gelebilir ve serbest radikallerin üretilmesine yol açabilir. Serbest radikaller; lipitler, proteinler ve DNA gibi organik substratlarla reaksiyona girebilir ve

* 4th International Congress on Advances of Veterinary Sciences and Techniques - ICAVST, 10-14 Temmuz 2019, Kiev / Ukrayna.

oksidasyon yoluyla normal fonksiyonlarını bozarak bu moleküllerde zarara yol açabilirler. Böylece hastalıkların bir çeşit sebebi olabilirler. Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlardan oluşan antioksidan sistem, oksidatif strese karşı koruyucu etki gösterir (9). Bir takım metabolik faaliyetler sırasında hücreler çoğunlukla serbest radikaller ve ROS üretirler. Bu serbest radikaller antioksidan koruma sistemi olarak adlandırılan, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) gibi antioksidan enzimler, vitamin A, E, C, glutatyon, ubikinson ve flavonoidler gibi enzimatik olmayan antioksidanlar tarafından nötralize edilirler. Endojen antioksidanların yeterli olmadığı durumlarda, eksojen antioksidanlara gereksinim duyulmaktadır (10, 11)

Dünya Sağlık Örgütüne göre gelişmekte olan ülkelerde yaşayan bireylerin büyük bir kısmı sağlık ihtiyaçlarını geleneksel ilaçlardan karşılamaktadır (12). Baharatlarda bulunan çeşitli fenolik bileşiklerin birçoğu antioksidan, anti-inflamatuar, anti-karsinojenik ve anti-mutajenik aktivitelere sahiptir (13). Zencefil, dünyanın birçok yerinde besinlerin lezzetini arttırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır (14). Zencefil gingerols, shogaols, paradols ve zingeron gibi aktif maddeler içerir ve bu maddeler antioksidan (15, 16), anti-inflamatuar (17), antikanser (18), antiaterosklerotik ve antiangiogenik (19) özelliklere sahiptir. Zingeron [4-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-2-butanon; (ZO)] kuru zencefil kökünün ana bileşenlerinden biridir (20). Zingiber officinale'den izole edilen zingeron, ucuz ve toksik olmayan bir bileşiktir (21), antioksidan (15), antimikrobiyal (22), anti-inflamatuar (23), antitrombotik (24), antiapoptotik ve antihiperlipidemik (23) özelliklere sahiptir. Vancomycin ile oluşturulan börek toksisitesinde azalmış olan SOD, GSH-Px ve CAT antioksidan enzim aktiviteleri Zingeron ile tedavi edilen grupta arttığı rapor edilmiştir (18). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, Zingeron'un anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle karbon tetraklorür (CCl₄) ile indüklenen nefrotoksistide TNF- α , IL-1 β ve IL-2 düzeylerini azalttığı bulunmuştur (19). Zingeron, beyin dokularını iskemi-reperfüzyon (I/R) ile indüklenen apoptoza karşı koruduğu ve caspase-3 aktivitesi ve Bax ekspresyon düzeyinde artışa neden olduğu rapor edilmiştir (20). Yine yapılan bir başka çalışmada (19) zingeron'un alkolle indüklenmiş hepatotoksistite üzerinde antihiperlipidemik ve antiapoptotik etkisinin olduğu görülmüştür. Mani ve ark. (15) etanol ile oluşturulmuş hepatotoksistide zingeron'un enflamasyonu baskıladığını rapor etmişlerdir.

Bu çalışmada, BPA ile oluşturulmuş hepatorenal toksistite modelinde zingeron'un etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırma ve Yayın Etiği: Çalışma için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 2019/02-1 karar numarası ile izin alınmıştır.

Çalışma ortamı ratların günlük döngü içerisinde olacak şekilde laboratuvar hayvanlarının bakımı ve kullanımı şartlarına (12 saat aydınlık-12 saat karanlık ve 21 \pm 1°C) uygun olacak şekilde yürütüldü. Deneysel

uygulamalar süresince ratlara standart ticari yem (pelet yem) ve musluk suyu ad-libitum olarak uygulandı.

Çalışmada her grupta 6 rat olacak şekilde 4 grupta toplam 24 adet Wistar albino ırkı dişi ratlar kullanıldı. Planlanan çalışmanın temel hipotezleri dikkate alınarak yeterli güçte minimum örneklem büyüklüğünün belirlenebilmesi için ilk etapta literatür taraması yapılmıştır. Çalışma öncesinde gerekli minimum örneklem büyüklüğünün belirlenmesi için tip 1 hata olasılığı (α)= 0.05, güç (1- β)= 0.80 kriterleri kullanılarak, projede ölçülmesi planlanan biyokimyasal parametrelerin gruplar arasındaki farklılığının değerlendirileceği araştırma düzeninde etki büyüklüğü (f)=0.50 kabul edilmek üzere, toplamda minimum 24 adet Wistar Albino dişi ratın (grup başına en az 6 dişi rat olacak şekilde) çalışmada yer almasının uygun olacağı hesaplanmıştır. Güç analizinin yapılmasında PASS 11 ve G*Power Version 3.1.9.2 istatistik programlarından yararlanılmıştır.

Kontrol grubundaki hayvanlara DMSO verildi, Zingeron ve BPA etken maddeleri DMSO içinde çözdürüldü. Hayvanlara ağız yoluyla yapılan uygulamalar standart hacimde (1 mL) verildi. Uygulama bütün gruplar için toplam 30 gün sürdürüldü. Deney grupları aşağıda belirtildiği gibi oluşturuldu.

1. Grup (Kontrol): DMSO – p.o günlük
2. Grup (Bisfenol-A): BPA (25 mg/kg) - p.o günlük
3. Grup (Zingeron): Zingeron (50 mg/kg) - p.o günlük
4. Grup (Bisfenol-A + Zingeron): BPA (25 mg/kg) + Zingeron (50 mg/kg) - p.o günlük

Çalışmanın 30. gününde anestezi (ketamin (60 mg/Kg i.m) + ksilazin 10 mg/Kg i.m) altındaki ratların kuyruk veninden usulüne uygun olarak antikoagülsüz (serum) kan tüplerine kan örnekleri alındı ve alınan kan örnekleri 3000 devirde ve 15 dakika santrifüj edildi ve kan serumları hazırlandı. Hazırlanan serum örnekleri epondor tüplere konuldu ve biyokimyasal analizler yapılmaya kadar derin dondurucuda (-20°C) saklandı. Anestezi altında kan örnekleri alınan bütün ratlara dekapitasyon yöntemi kullanılarak ötanazi işlemi uygulandı ve dekapite edilerek doku örnekleri alındı. Alınan dokular laktatlı ringer solüsyonu ile yıkandı ve analizler yapılmaya kadar -20°C'de muhafaza edildi.

Serum Analizleri: Serum örneklerinde Veteriner Fakültesi Merkez Laboratuvarında bulunan otomatik biyokimya cihazı kullanılarak analizler yapıldı. Serum analizlerinde aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), üre, kreatin ve C-reaktif protein (CRP) parametreleri belirlendi.

Biyokimyasal Analizler: Derin dondurucudan çıkarılan serum örneklerinde oksidatif hasar ve antioksidan aktivite durumunu ortaya koyabilmek için spektrofotometrik olarak malondialdehit (MDA) (25) analizi, redukte glutatyon (GSH) (26) düzeyi ile glutatyon proksidaz (GSH-Px) (27) ve CAT (28) enzim aktivite analizleri yapıldı.

İstatistiksel Analizler: Çalışma sonunda elde edilen verilerde gruplara ait değerlerin normal dağılım gösterip göstermediklerini belirlemek için Shapiro-Wilk normallik analizi yapıldı ve testin sonucunda tüm parametrelerdeki değerlerin normal dağılım gösterdiği tespit edildi. Veriler varyansların homojenliği açısından Levene testi ile değerlendirildi. Homojen dağılım olduğu tespit edilip, grup ortalamalarını karşılaştırmak amacıyla Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve gruplar arası farklılıkları belirlemek amacıyla da Tukey testi yapıldı. İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS Statistics 23 paket programı kullanılarak yapıldı ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma sonunda elde edilen serum parametrelerine ait veriler Tablo 1'de, biyokimyasal analizlere ait veriler Tablo 2 ve Tablo 3'te verilmiştir.

Tartışma

BPA, sürekli dağılım sonucu çevre kirliliğine neden olan kimyasal bir bileşiktir. Mevcut araştırma, BPA'ya maruz kalmanın karaciğer ve böbrek hasarlarına yol açıp açmayacağını değerlendirmeyi ve bu organlarda BPA'nın neden olduğu hasarlara karşı korumada zingeronun potansiyel faydalarını araştırmayı amaçlamıştır. Oral yolla BPA uygulaması karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde olumsuz etkiler göstermiştir. Ayrıca BPA uygulamasının karaciğer ve böbrek dokularında oksidatif strese sebep olduğu ve antioksidan etkinliği azalttığı görülmüştür. Bununla birlikte zingeron ile tedavi edilen ratlarda karaciğer ve böbrek dokuları oksidatif hasar ve antioksidan etkinlik belirteçlerini iyileştirici etkiler belirlenmiştir. Ayrıca serumda karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinden olan AST, ALT, üre ve kreatin parametrelerinde de benzer şekilde olumlu etkiler görülmüştür.

Karaciğer enzimleri genellikle karaciğer hastalıklarında yükselir ve en güvenilir hepatoselüler karaciğerin sitozolünde düşük konsantrasyonlarda

Tablo 1. Serum, AST, ALT, üre, kreatin ve CRP seviyeleri (Veriler Ort \pm SH şeklinde verilmiştir)

Grup/Parametreler	AST (U/L)	ALT (mg/dL)	Üre (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	CRP (ng/mL)
Kontrol	30.666 \pm 5.07 ^a	119.616 \pm 10.71 ^a	47.166 \pm 2.34 ^a	0.861 \pm 0.03 ^a	2.68 \pm 0.26
BPA	49.666 \pm 3.22 ^b	162.366 \pm 16.09 ^b	59.666 \pm 3.42 ^b	0.980 \pm 0.02 ^b	3.083 \pm 0.34
Zingeron	36.833 \pm 2.32 ^a	116.450 \pm 3.14 ^a	49.500 \pm 1.89 ^a	0.895 \pm 0.01 ^a	2.566 \pm 0.49
BPA+Zingeron	39.666 \pm 1.08 ^{ab}	143.250 \pm 3.00 ^{ab}	47.166 \pm 1.10 ^a	0.873 \pm 0.01 ^a	2.880 \pm 0.29
Önemlilik	$p < 0.01$	$p < 0.05$	$p < 0.01$	$p < 0.05$	$p > 0.05$

Sütunlardaki farklı harflendirme istatistiksel olarak anlamlı farklılık ifade etmektedir.

Tablo 2. Karaciğer, malondialdehit (MDA), redükte glutatyon (GSH) seviyeleri ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (CAT) aktiviteleri (Veriler Ort \pm SH şeklinde verilmiştir)

Grup/Parametreler	MDA (nmol/g prot)	GSH (nmol/g prot)	GSH.Px (IU/g prot)	CAT (ku/g prot)
Kontrol	4.619 \pm 0.13 ^a	3.268 \pm 0.18 ^a	153.848 \pm 5.10 ^a	101.344 \pm 4.95
BPA	5.519 \pm 0.10 ^b	2.368 \pm 0.19 ^b	122.573 \pm 6.76 ^b	82.858 \pm 4.12
Zingeron	4.345 \pm 0.14 ^a	3.075 \pm 0.21 ^{ab}	151.419 \pm 4.58 ^a	97.360 \pm 5.41
BPA+Zingeron	4.304 \pm 0.10 ^a	3.011 \pm 0.13 ^{ab}	153.848 \pm 5.10 ^a	97.311 \pm 7.00
Önemlilik	$p < 0.001$	$p < 0.05$	$p < 0.01$	$p > 0.05$

Sütunlardaki farklı harflendirme istatistiksel olarak anlamlı farklılık ifade etmektedir.

Tablo 3. Böbrek, malondialdehit (MDA), redükte glutatyon (GSH) seviyeleri ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (CAT) aktiviteleri (Veriler Ort \pm SH şeklinde verilmiştir)

Grup/Parametreler	MDA (nmol/gr prot)	GSH (nmol/gr prot)	GSH.Px (IU/gr prot)	CAT (ku/gr prot)
Kontrol	9.238 \pm 0.36 ^a	3.575 \pm 0.16	98.031 \pm 5.24 ^a	95.883 \pm 3.51
BPA	14.271 \pm 0.89 ^b	3.308 \pm 0.08	71.640 \pm 4.87 ^b	84.619 \pm 5.41
Zingeron	10.333 \pm 0.58 ^a	3.375 \pm 0.29	85.225 \pm 4.18 ^{ab}	91.779 \pm 5.61
BPA+Zingeron	10.694 \pm 0.20 ^a	3.102 \pm 0.22	82.237 \pm 3.67 ^{ab}	99.190 \pm 6.40
Önemlilik	$p < 0.001$	$p > 0.05$	$p < 0.01$	$p > 0.05$

Sütunlardaki farklı harflendirme istatistiksel olarak anlamlı farklılık ifade etmektedir.

hasar veya nekroz belirteçleridir. ALT, çoğunlukla karaciğerin sitozolünde düşük konsantrasyonlarda bulunduğu için, karaciğer hasarına daha spesifik olarak kabul edilir. Karaciğer hepatositlerinin hasar görmesi durumunda bu enzimler kana karışır ve AST ile ALT seviyelerindeki belirgin artış sitozol ve mitokondri hasarına işaret eder. Yapılan çeşitli çalışmalarda da BPA uygulamasının karaciğer enzimlerinde artışa neden olduğu bildirilmektedir (29-31). Mevcut çalışmada da benzer şekilde BPA verilen grupta AST ve ALT seviyelerinde artış görülmüştür.

Eweda ve ark. (32) yapmış oldukları çalışmada BPA uygulamasının hepatik sitoplazmik enzimlerin sızıntısına yol açması ve hücre zarı bütünlüğünün bozulması nedeniyle karaciğer hasarının artmasına neden olduğunu bildirmiştir.

Mevcut çalışmada ratlarda BPA'nın oral yoldan uygulanmasının böbrek fonksiyonu göstergeleri olan üre ve kreatinin ortalama değerinde önemli bir artışa yol açtığını ortaya çıkarmıştır. Bu sonuçlar, serum kreatinin değerlerinin önemli ölçüde arttığını gözlemleyen Pal ve ark. (33)'yla benzerlik göstermektedir. Artan serum ve kreatinin seviyeleri, böbreğin toksik metabolitleri ortadan kaldırma yeteneğinin azalmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Sangai ve ark. (34) ile Ezeonu ve ark. (35) BPA'nın kreatinin seviyesinde anlamlı bir artışa neden olduğunu ve etkinin doza bağlı olduğunu bildirmişlerdir. You ve ark. (36) ise benzer şekilde idrar kreatinin atılımında anlamlı bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Murmu ve Shrivastava (37) BPA'nın tatlı su balıklarında (*Cirrhinus mrigala*) kontrole kıyasla 15, 30 ve 60 günlük uygulamadan sonra kreatinin seviyesini arttırdığını bildirmiştir. Nefrotoksik etkiler, BPA toksik metabolitlerinin birikmesi ve böbrek yetmezliği ile açıklanmaktadır (34, 38). Nefrotoksikiteye neden olan toksik bileşikler glomerüler bazal membran yapısını bozabilir ve glomerüler filtrasyon hızını da etkileyebilir (39).

BPA uygulaması sonucu meydana gelen yüksek üre ve kreatinin düzeyleri Morgan ve ark. (40) tarafından da belirtilmiştir. BPA toksik metabolitlerinin birikmesi sonucunda bu toksik ajanların atılımı yetersiz kalarak böbrek fonksiyonları zarar görmüştür (41).

Oksidatif stres, ROS'un aşırı birikmesiyle tetiklenir ve temel hücresel süreçleri ve canlılığı değiştirebilir (42). Birçok çalışma (43-45) BPA'nın oksidatif stresi artırarak çeşitli organlar üzerindeki toksik etkisini ortaya koymuştur.

Mevcut verilerde BPA, lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA'daki artışla birlikte GSH ve GSH.Px gibi endojen enzimatik antioksidanların aktivitelerini azalttığı için hepatik oksidatif stresi ortaya çıkarmıştır. Bu sonuçlar Kabuto ve ark. (46) elde ettiği sonuçlarla uyumludur. Hepatik antioksidan enzimlerin tükenmesi ile gösterilen hepatik oksidatif streste gözlenen artış, hepatosit membranında lipid

peroksidasyonunu indükleyerek hasara neden olabilir (47).

Oluwatoyin ve ark. (31) çalışmalarında, BPA toksisitesini böbrek dokularında lipid peroksidasyonuna neden olduğunu göstermiştir. Artan MDA seviyesi, BPA tarafından indüklenen yüksek ROS oluşumunun bir sonucu meydana gelebilir. Ayrıca renal MDA düzeyinin yükselmesi, enzimatik antioksidan aktivitedeki belirgin inhibisyonunun bir sonucu olabilir. Normal hücresel koşullar altında vücutta üretilen serbest radikallerin miktarı ile CAT, SOD, GST ve GSH.Px gibi endojen antioksidan savunma sistemi arasında dinamik bir denge vardır. Endojen antioksidan savunma sistemi ile hücre ve dokular serbest radikal hasarından korunur (48, 49). Daha önceki araştırmalar, BPA tedavisinin çeşitli dokularda CAT, SOD, GST ve GSH.Px enzim aktivitelerinde azalmaya yol açtığını göstermiştir (34, 47, 50). Çalışmada da bu verilere benzer şekilde BPA uygulamasının böbrek MDA seviyelerinde artışa neden olduğu ve GSH.Px aktivitesinde de azalmaya neden olduğu görülmüştür.

Antioksidanlar lipid, protein ve DNA molekülleri ile ROS arasındaki etkileşimden kaynaklanan hücresel hasarı azaltır. BPA'nın neden olduğu oksidatif hasara karşı antioksidanların kullanımına ilişkin birçok çalışma bulunmaktadır (31, 50). Zingeron, ROS'u temizleme ve lipid peroksidasyonunu azaltma yeteneğine sahiptir. Böylece zingeron membran bütünlüğünü korur (51-53). Daha önce yapılan araştırmalar, zingeronun çeşitli kimyasal bileşiklerin zararlı etkilerine karşı koruma sağladığını göstermiştir (17, 23, 54, 55). Zingeronun karaciğer ve böbrek dokularında koruyucu etkiler gösterdiği belirtilmiştir (56). Çalışmada da BPA uygulanan ratlara eş zamanlı zingeron verilmesi, karaciğer ve böbrek dokularında MDA düzeylerinde azalmaya yol açmıştır. Bu terapötik etki, zingeronun ROS'u temizleyerek lipid peroksidasyonunu kısıtlayarak ve böylece lipid peroksidasyonuna bağlı dejeneratif hücre zarı bütünlüğünü koruyarak gösterebilmektedir. Yine böbrek fonksiyon testlerinde gözlemlenen iyileştirici etkiler de zingeronun sahip olduğu antioksidan özellikler neticesinde olduğu düşünülebilir.

Bu çalışmanın sonucunda BPA'nın oksidatif stres nedeniyle karaciğer ve böbrek hasarına neden olduğunu göstermiştir. Artan MDA düzeyi ve azalan endojen GSH ve GSH.Px enzim aktiviteleri, BPA'nın oksidatif/antioksidan dengesizliğine yol açarak ROS oluşumunu indüklediğini ve oksidatif strese neden olduğunu göstermektedir. Zingeron takviyesi ise, ratların karaciğer ve böbrek dokusunda BPA'nın oral uygulanmasının neden olduğu artan lipid peroksidasyonunu ve azalan antioksidan enzim aktivitelerini önemli ölçüde tersine çevirebilir, ancak tam olarak ortadan kaldıramaz. Zingeronun bu koruyucu rolü, antioksidan rolleri ve ROS temizleyici olarak davranma yetenekleri ile ilişkili olabilir. Sonuç olarak zingeron potansiyel hepatorenal-toksikite önleyici ajan olarak önerilebilir. Bununla birlikte bu etkenin çeşitli doz ve sürelerde farklı modellerde araştırılması etkinliğinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

Kaynaklar

- Schechter A, Malik N, Haffner D, et al. Bisphenol a (BPA) in US food. *Environmental Science & Technology* 2010; 44: 9425-9430.
- Le HH, Carlson EM, Chua JP, Belcher SM. Bisphenol A is released from polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons. *Toxicology Letters* 2008; 176: 149-156.
- Rubin BS. Bisphenol A: an endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2011; 127: 27-34.
- Knaak JB, Sullivan LJ. Metabolism of bisphenol A in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1966; 8: 175-184.
- Kourouma A, Quan C, Duan P, et al. Bisphenol A induces apoptosis in liver cells through induction of ROS. *Advances in Toxicology* 2015; 2015.
- Krieter DH, Canaud B, Lemke HD, et al. Bisphenol A in Chronic Kidney Disease. *Artificial Organs* 2013; 37: 283-290.
- Kabuto H, Amakawa M, and Shishibori T. Exposure to bisphenol A during embryonic/fetal life and infancy increases oxidative injury and causes underdevelopment of the brain and testis in mice. *Life Sciences* 2004; 74: 2931-2940.
- Abdel-Wahab WM. Thymoquinone attenuates toxicity and oxidative stress induced by bisphenol A in liver of male rats. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBs* 2014; 17: 1152-1160.
- Somogyi A, Rosta K, Pusztai P, Tulassay Z, Nagy G. Antioxidant measurements. *Physiological Measurement* 2007; 28: R41.
- Meshnick S. Free radicals and antioxidants. *Lancet* (London, England) 1994; 344: 1441-1442.
- Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology* 2003; 189: 41-54.
- Gautam M, Goel S, Ghatule R, et al. Curative effect of Terminalia chebula extract on acetic acid-induced experimental colitis: role of antioxidants, free radicals and acute inflammatory marker. *Inflammopharmacology* 2013; 21: 377-383.
- Shukla Y, Singh M. Cancer preventive properties of ginger: a brief review. *Food and Chemical Toxicology* 2007; 45: 683-690.
- Tohma H, Gülçin İ, Bursal E, et al. Antioxidant activity and phenolic compounds of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) determined by HPLC-MS/MS. *Journal of Food Measurement and Characterization* 2017; 11: 556-566.
- Mani V, Arivalagan S, Siddique AI, Namasivayam N. Antioxidant and anti-inflammatory role of zingerone in ethanol-induced hepatotoxicity. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2016; 421: 169-181.
- Ahmad B, Rehman MU, Amin I, et al. A review on pharmacological properties of zingerone (4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-butanone). *The Scientific World Journal* 2015; 2015.
- Çağlayan C, Kandemir FM, Yıldırım S, et al. Zingerone ameliorates cisplatin-induced ovarian and uterine toxicity via suppression of sex hormone imbalances, oxidative stress, inflammation and apoptosis in female wistar rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2018; 102: 517-530.
- Coppola G, Novo S. Statins and peripheral arterial disease: effects on claudication, disease progression, and prevention of cardiovascular events. *Archives of Medical Research* 2007; 38: 479-488.
- Mani V, Arivalagan S, Siddique AI, Namasivayam N. Antihyperlipidemic and antiapoptotic potential of zingerone on alcohol induced hepatotoxicity in experimental rats. *Chemico-biological Interactions* 2017; 272: 197-206.
- Taslimi P, Çağlayan C, Gülçin İ. The impact of some natural phenolic compounds on carbonic anhydrase, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, and α -glycosidase enzymes: An antidiabetic, anticholinergic, and antiepileptic study. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 2017; 31: e21995.
- Singh G, Kapoor I, Singh P, et al. Chemistry, antioxidant and antimicrobial investigations on essential oil and oleoresins of *Zingiber officinale*. *Food and Chemical Toxicology* 2008; 46: 3295-3302.
- Hemalatha K, Prince PSM. Anti-inflammatory and anti-thrombotic effects of zingerone in a rat model of myocardial infarction. *European Journal of Pharmacology* 2016; 791: 595-602.
- Safhi MM. Nephroprotective Effect of zingerone against CCl₄-Induced renal toxicity in swiss albino mice: Molecular mechanism. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2018; 2018.
- Kandemir FM, Yıldırım S, Kucukler S, et al. Therapeutic efficacy of zingerone against vancomycin-induced oxidative stress, inflammation, apoptosis and aquaporin 1 permeability in rat kidney. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2018; 105: 981-991.
- Placer ZA, Cushman LL, Johnson BC. Estimation of product of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biochemical systems. *Analytical Biochemistry* 1966; 16: 359-364.
- Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analytical Biochemistry* 1968; 25: 192-205.
- Lawrence RA, Burk RF. Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1976; 71: 952-958.
- Goth L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range. *Clinica Chimica Acta* 1991; 196: 143-151.
- Abbas MAM, Elmetwally SAF, Mokhtar Abo-Elfotouh MA. Effect of Oral Exposure to Bisphenol A on the Liver and Kidney of Adult Male Albino Rats. *International Journal of Medical Arts* 2021; 3: 930-937.
- Poormoosavi SM, Najafzadehvarzi H, Behmanesh MA, Amirgholami R. Protective effects of *Asparagus officinalis*

- extract against Bisphenol A-induced toxicity in Wistar rats. *Toxicology Reports* 2018; 5: 427-433.
31. Ojo OO, Imhansuomon PT, Nwaechefu OO. Green hen weed (*Petiveria alliacea*) protects against bisphenol A-induced toxicity in the hepato-renal system. *Comparative Clinical Pathology* 2023; 1-9.
 32. Eweda SM, Newairy ASA, Abdou HM, Gaber AS. Bisphenol A-induced oxidative damage in the hepatic and cardiac tissues of rats: The modulatory role of sesame lignans. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2020; 19: 33-44.
 33. Pal S, Sarkar K, Nath PP, et al. Bisphenol S impairs blood functions and induces cardiovascular risks in rats. *Toxicology Reports* 2017; 4: 560-565.
 34. Sangai NP, Verma RJ, Trivedi MH. Testing the efficacy of quercetin in mitigating bisphenol A toxicity in liver and kidney of mice. *Toxicology and Industrial Health* 2014; 30: 581-597.
 35. Ezeonu F, Oguazu C, Ubaaji K, Anajekwu B. Bisphenol a causes blood electrolyte imbalance and upsets kidney functions in albino wistar rats. *J Pharm Sci Bioscientific Res* 2015; 5: 547-550.
 36. You L, Zhu X, Shrubsole MJ, et al. Renal function, bisphenol A, and alkylphenols: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2003–2006). *Environmental Health Perspectives* 2011; 119: 527-533.
 37. Murmu S, Shrivastava VK. Vitamin-C work as an antidote against bisphenol-A toxicity in freshwater fish *Cirrhinus mrigala* (Ham.). *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences, B. Zoology* 2014; 6: 83-87.
 38. Shi R, Liu Z, Liu T. The antagonistic effect of bisphenol A and nonylphenol on liver and kidney injury in rats. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 2021; 43: 527-535.
 39. Manikkam M, Tracey R, Guerrero-Bosagna C, Skinner MK. Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations. *PLoS One* 2013; 8: e55387.
 40. Morgan AM, El-Ballal SS, El-Bialy BE, El-Borai NB. Studies on the potential protective effect of cinnamon against bisphenol A-and octylphenol-induced oxidative stress in male albino rats. *Toxicology Reports* 2014; 1: 92-101.
 41. Yıldız N, Barlas N. Hepatic and renal functions in growing male rats after bisphenol A and octylphenol exposure. *Human & Experimental Toxicology* 2013; 32: 675-686.
 42. El-Missiry MA, Othman AI, Al-Abdan MA, El-Sayed AA. Melatonin ameliorates oxidative stress, modulates death receptor pathway proteins, and protects the rat cerebrum against bisphenol-A-induced apoptosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2014; 347: 251-256.
 43. Aboul Ezz HS, Khadrawy YA, Mourad IM. The effect of bisphenol A on some oxidative stress parameters and acetylcholinesterase activity in the heart of male albino rats. *Cytotechnology* 2015; 67: 145-155.
 44. Avci B, Bahadır A, Tuncel OK, Bilgici B. Influence of α -tocopherol and α -lipoic acid on bisphenol-A-induced oxidative damage in liver and ovarian tissue of rats. *Toxicology and Industrial Health* 2016; 32: 1381-1390.
 45. Elswefy SES, Abdallah FR, Atteia HH, Wahba AS, Hasan RA. Inflammation, oxidative stress and apoptosis cascade implications in bisphenol A-induced liver fibrosis in male rats. *International Journal of Experimental Pathology* 2016; 97: 369-379.
 46. Kabuto H, Hasuike S, Minagawa N, Shishibori T. Effects of bisphenol A on the metabolisms of active oxygen species in mouse tissues. *Environmental Research* 2003; 93: 31-35.
 47. Hassan ZK, Elobeid MA, Virk P, et al. Bisphenol A induces hepatotoxicity through oxidative stress in rat model. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2012; 2012.
 48. Kumar SS, Karrunakaran C, Rao M, Balasubramanian M. Inhibitory effects of *Indigofera aspalathoides* on 20-methylcholanthrene-induced chemical carcinogenesis in rats. *Journal of Carcinogenesis* 2011; 10: 1.
 49. İlçe F, Gök G, Pandir D. Acute effects of lipopolysaccharide (LPS) in kidney of rats and preventive role of vitamin E and sodium selenite. *Human & Experimental Toxicology* 2019; 38: 547-560.
 50. Aslanturk A, Uzunhisarcikli M. Protective potential of curcumin or taurine on nephrotoxicity caused by bisphenol A. *Environmental Science and Pollution Research* 2020; 27: 23994-24003.
 51. Türk E, Güvenç M, Cellat M, et al. Zingerone protects liver and kidney tissues by preventing oxidative stress, inflammation, and apoptosis in methotrexate-treated rats. *Drug and Chemical Toxicology* 2022; 45: 1054-1065.
 52. Gungor H, Ekici M, Onder Karayigit M, et al. Zingerone ameliorates oxidative stress and inflammation in bleomycin-induced pulmonary fibrosis: modulation of the expression of TGF- β 1 and iNOS. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2020; 393: 1659-1670.
 53. Motamedi R, Aminzadeh S, Khodayar MJ, Khorsandi L, Salehchah M. Protective Effects of Zingerone on Oxidative Stress in Doxorubicin-Induced Rat Hepatotoxicity. *Reports of Biochemistry and Molecular Biology* 2024: 575-585.
 54. Soliman AF, Anees LM, Ibrahim DM. Cardioprotective effect of zingerone against oxidative stress, inflammation, and apoptosis induced by cisplatin or gamma radiation in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2018; 391: 819-832.
 55. Güvenç M, Kutlu T. Siçanlarda asetik asit ile oluşturulmuş deneysel ülseratif kolitis modelinde Zingeron'un etkilerinin araştırılması. 2019.
 56. Amin I, Hussain I, Rehman MU, et al. Zingerone prevents lead-induced toxicity in liver and kidney tissues by regulating the oxidative damage in Wistar rats. *Journal of Food Biochemistry* 2021; 45: e13241.