

Histopathological Investigation of Liver, Kidney and Heart Tissues in Paclitaxel Treated Mice

Oya KORKMAZ¹, Sadık KÜÇÜKGÜNAY², Ali Erdem ÖZTÜRK³, Halime TOZAK YILDIZ⁴, Mustafa Numan BUCAK⁵

¹Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Malatya Turgut Özal University, Malatya, Türkiye

²Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Kırşehir Abi Evran University, Kırşehir, Türkiye

³Department of Reproduction and Artificial Insemination, Faculty of Veterinary Medicine, Erciyes University, Kayseri, Türkiye

⁴Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Kırşehir Abi Evran University, Kırşehir, Türkiye

⁵Department of Reproduction and Artificial Insemination, Faculty of Veterinary Medicine, Selçuk University, Konya, Türkiye

ABSTRACT

Paclitaxel (PTS) is a widely used chemotherapy drug for various types of cancer, but it often causes significant toxicity in multiple organ systems. The aim of this study was to investigate the deleterious effects of PTS on liver, kidney and heart in an experimental animal model. Male Balb/c mice aged 8-10 weeks were included in the study. Mice were divided into two groups as control (n:5) and PTS (n:5). On the 1st, 3rd and 5th days, saline was administered intraperitoneally to control group mice and 2 mg/kg PTS to PTS group mice. Animals were sacrificed on day 7 and liver, kidney and heart tissues were collected and histopathological examinations (Hematoxylin Eosin and Masson Trichrome staining) were performed. While the liver tissue of the control group showed a normal histological appearance, marked damage such as apoptotic cell increase, congestion, sinusoidal dilatation, epithelial vacuolisation, central vein dilatation and mononuclear cell infiltration were observed in the PTS group (p<0.001). In the PTS group, atrophy of tubules and renal corpuscles, loss of brushy edge, tubular dilatation, interstitial oedema and vascular congestion were observed (p<0.001). Myocardial necrosis, abnormal arrangement of fibres, oedema and increased mononuclear cell infiltration were observed in cardiac tissue in the PTS group. Our findings indicate that PTS has a damaging potential on liver, kidney and heart.

Key words: Heart, Kidney, Liver, Paclitaxel

Paklitaksel Uygulanmış Farelerde Karaciğer, Böbrek ve Kalp Dokularının Histopatolojik Olarak İncelenmesi

ÖZ

Paklitaksel (PTS), çeşitli kanser türleri için yaygın olarak kullanılan bir kemoterapi ilacıdır, ancak genellikle birden fazla organ sisteminde önemli toksisiteye neden olur. Bu çalışmada, deneysel bir hayvan modelinde karaciğer, böbrek ve kalp üzerine PTS'nin zararlı etkilerinin ortaya konulması amaçlandı. Çalışmaya 8-10 haftalık erkek Balb/c fareler dahil edildi. Fareler, kontrol (n:5) ve PTS (n:5) olmak üzere iki gruba ayrıldı. 1., 3. ve 5. günlerde intraperitoneal olarak kontrol grubu farelerine serum fizyolojik, PTS grubu farelerine ise 2 mg/kg PTS uygulandı. Hayvanlar, 7. gün sakrifiye edilerek karaciğer, böbrek ve kalp dokuları toplandı ve histopatolojik incelemeler (Hematoksilen Eozin ve Masson Trikrom boyamalar) yapıldı. Kontrol grubunun karaciğer dokusu normal bir histolojik görünüm gösterirken, PTS grubunda apoptotik hücre artışı, konjesyon, sinüzoidal dilatasyon, epitelyal vakuolizasyon, santral vende genişleme ve mononükleer hücre infiltrasyonu gibi belirgin hasarlar gözlemlendi (p<0,001). PTS grubunda böbrek dokusunda tübüllerde ve renal korpüsküllerde atrofi, fırçamsı kenar kaybı, tübüler dilatasyon, interstisyel ödem ve vasküler konjesyon gözlemlendi (p<0,001). PTS grubunda kalp dokusunda miyokardiyal nekroz, liflerin anormal düzenlenmesi, ödem ve mononükleer hücre infiltrasyonu artışı gözlemlendi. Bulgularımız, PTS'nin karaciğer, böbrek ve kalp üzerinde zarar verici potansiyele sahip olduğunu işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Böbrek, Kalp, Karaciğer, Paklitaksel

To cite this article: Korkmaz O, Küçükğünay S, Öztürk AE, Tozak Yıldız H, Bucak MN. Histopathological Investigation of Liver, Kidney and Heart Tissues in Paclitaxel Treated Mice. Kocatepe Vet J (2025) 18(4):393-404

Submission: 21.04.2025 Accepted: 28.10.2025 Published Online: 08.12.2025

ORCID: OK: 0000-0003-2923-5869, SK: 0009-0005-7520-6788, AEÖ: 0000-0002-3053-4615, HTY: 0000-0003-4310-6238, MNB: 0000-0002-2955-8599

*Corresponding author e-mail: oya.korkmaz@ozal.edu.tr

GİRİŞ

Kanser insidansı günümüzde artış göstermekte olup, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), dünya genelinde yıllık yaklaşık 14 milyon yeni kanser vakası bildirildiğini ve bu sayının 2030 yılına kadar %50 oranında artarak yılda 21,6 milyona ulaşacağını öngörmektedir (DSÖ, 2017). Kanser tedavisinde cerrahi, radyoterapi, biyolojik tedaviler, kemoterapi ve hormon tedavisi gibi çeşitli yaklaşımlar bulunmaktadır. Cerrahi tedavi son yıllarda daha fazla tercih edilmekle birlikte, tek başına kanseri tamamen ortadan kaldırmada yetersiz kalmaktadır. Mevcut kanser tedavi ajanları yüksek maliyetli olup ciddi yan etkilere neden olabilmektedir. Bu bağlamda, daha az yan etkiye sahip yeni terapötik ajanlara olan gereksinim giderek artmaktadır. Bu nedenle, alternatif biyolojik moleküller, immün aracılı tedaviler ve yeni terapötik ilaçların geliştirilmesine yönelik araştırmalar kanser tedavisinde önemli bir ilgi odağı haline gelmiştir.

Son yıllarda, çeşitli farmakolojik özellikleri nedeniyle tıbbi bitkilerden elde edilen biyolojik ürünler terapötik amaçlarla yaygın olarak kullanılmaktadır. Mikrotübüller üzerinde etkili kemoterapötik ajanlar, farklı kanser türlerine karşı antineoplastik aktivite göstermektedir. Taksanlar, tübülüne bağlanarak mikrotübülleri stabilize etmek suretiyle antikanser etkilerini ortaya koyar; böylece mikrotübül parçalanmasını engelleyerek apoptoz ve hücre ölümüyle sonuçlanan mekanizmaları tetikler.

Yaygın olarak kullanılan hidrofobik bir kemoterapötik ajan olan Paklitaksel (PTS), çeşitli kanserlerin tedavisinde önemli bir ilaç olarak kullanılmakta olup, Cremophor EL ve dehidrate alkol (1:1, v/v) içeren bir formülasyonla Taxol adı altında ticari olarak sunulmaktadır. PTS, Pasifik porsuk ağacı (*Taxus brevifolia*)'nın kabuğu ve odunundan izole edilen aktif bir antitümör ajanıdır. Meme, akciğer, over, kolon, baş-boyun, mesane, prostat, özofagus kanserleri ve multipl miyelom gibi çeşitli malignitelerin tedavisinde etkili bir şekilde kullanılmaktadır (Banerjee ve ark. 2023; Tan ve ark. 2023; Satheesh ve ark. 2024). Ayrıca, son yıllarda yapılan çalışmalar düşük doz PTS'nin kanser dışı patolojilerde de terapötik etkilere sahip olabileceğini ortaya koymuştur; karaciğer ve böbrek fibrozu, inflamasyon, akson rejenerasyonu ve koroner arter restenozu gibi durumlarda olumlu etkiler rapor edilmiştir (Prakash ve ark. 2021).

PTS'nin organ ve dokulardaki dağılımı incelendiğinde, böbrek, akciğer, dalak, plevral sıvı, asidik ortamlar ve vücut boşluklarında bulunduğu belirlenmiş olup, özellikle karaciğer ve tümör dokularında daha yaygın olarak dağıldığı tespit edilmiştir (Fu ve ark. 2019). PTS'nin öncelikli olarak karaciğerde metabolize edilmesi ve safra yoluyla atılması, özellikle karaciğer ve böbrek üzerinde ciddi olumsuz etkilere yol açma potansiyeline sahiptir (Schmidt ve ark. 2024). PTS tedavisinin, alkalın fosfataz, aspartat aminotransferaz (AST) ve bilirubin düzeylerinde artışa neden

olabileceği (Yang ve ark. 2024), hepatik ensefalopati ve karaciğer nekrozu gelişimine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (Gür ve Bilgiç 2023). Ayrıca, önceki çalışmalar PTS toksisitesinin artan reaktif oksijen türleri (ROS) seviyeleri ve oksidatif stres aracılığıyla gerçekleştiğini ortaya koymuştur (Ali ve ark. 2023; Biswas ve ark. 2025).

Bununla birlikte, PTS'ye bağlı toksisite sadece karaciğer ve böbreklerle sınırlı değildir. Son yıllarda, PTS tedavisinin kardiyak fonksiyonlar üzerinde de önemli yan etkilere yol açabileceği, kardiyotoksisite ve miyokardiyal hasar gelişimine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (Fanous ve Liu 2022; Kim ve ark. 2024a). Bu nedenle, PTS'nin toksik etkilerinin incelendiği çalışmalarda kalp dokusunun da değerlendirilmesi klinik açıdan önem taşımaktadır.

Mevcut literatürde PTS'nin karaciğer ve böbrek toksisitesiyle ilgili çok sayıda çalışma bulunmasına karşın, kalp dokusuna etkilerini doğrudan karşılaştırmalı olarak ele alan araştırmalar sınırlıdır. Bu durum, özellikle çoklu organ yan etkilerinin daha iyi anlaşılması ve olası koruyucu stratejilerin geliştirilmesi açısından önemli bir bilgi eksikliğini ortaya koymaktadır.

PTS'nin karaciğer, böbrek ve kalp dokularında oluşturduğu yan etkilerin eş zamanlı olarak incelenmesi, literatürde sınırlı olarak ele alınan çoklu organ toksisite konusuna daha bütüncül bir bakış açısı sağlamaktadır. Bu yaklaşım, farklı organlarda gelişen hasarın karşılaştırmalı değerlendirilmesine imkân verirken, aynı zamanda oksidatif stres ve inflamatuvar süreçlerin ortak mekanizmalar olarak rolünü de histopatolojik düzeyde ortaya koymayı hedeflemektedir. Elde edilecek bulguların, PTS tedavisinde yan etkilerin daha iyi yönetilmesine ve gelecekte geliştirilebilecek koruyucu stratejilere katkı sağlaması beklenmektedir.

Bu çalışmanın amacı, PTS'nin karaciğer, böbrek ve kalp dokularında oluşturduğu toksik etkileri tek bir deneysel modelde bütüncül olarak ele almaktır. Böylece farklı organlarda gelişen yan etkiler arasındaki benzerlikler ve farklılıklar karşılaştırmalı biçimde değerlendirilecek, özellikle oksidatif stres ve inflamatuvar süreçlerin ortak mekanizmalar olarak rol oynayıp oynamadığı histopatolojik düzeyde ortaya konacaktır.

MATERYAL ve METOT

Çalışma Tasarımı ve Etik Kurul

Etik Kurul Onayı

Etik onay, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alındı (AEÜHADYEK, Sayı: 68429034/06, 20.02.2025, toplantı sayısı 04/01).

Kimyasallar, Laboratuvar Hayvanları, Çalışma Grupları ve Dokuların Toplanması

Paklitaksel (TAKSEN 30mg/5ml), Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi AŞ'den temin edildi. Deneysel uygulamalar için 10 adet erkek Balb/c fare (30g±3g, 8-10 haftalık) Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Deneysel Hayvanları Birimi'nden temin edildi. Fareler, standart hayvan bakım koşullarında (12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsü, 22±2°C sıcaklık, su ve yiyecek mevcudiyeti) tutuldu. Gruplardaki fareler her grup için rastgele seçildi. Gruplandırılmada her bir grupta 5 hayvan olacak şekilde planlama yapıldı. Örneklem büyüklüğü, daha önce yapılmış benzer çalışmalar referans alınarak belirlendi. Deneysel ilaçlar ve tedaviler, araştırmanın etik ilkelerine uygun bir şekilde gerçekleştirildi.

Deneysel grupları:

Grup 1 - Kontrol (K) (n:5): 1., 3. ve 5. günlerde intraperitoneal olarak FTS (fizyolojik tuzlu su/serum fizyolojik/%0,9 NaCl izotonik) uygulandı.

Grup 2 - Paklitaksel (PTS) (n:5): 2 mg/kg Paklitaksel, 1., 3. ve 5. günlerde intraperitoneal olarak uygulandı (Gür ve Aktaş 2022; Gür ve Bilgiç 2023; Aktaş ve ark. 2024).

Deneysel sonunda (7. gün), deney hayvanları, ksilazin (10 mg/kg canlı ağırlık, periton içi) ve ketamin (60 mg/kg canlı ağırlık, ketamin hidroklorür, periton içi) ile genel anestezi altına alınarak karaciğer, böbrek ve kalp dokuları toplandı ve histopatolojik değerlendirmeler için kullanıldı.

Histopatolojik İncelemeler

Hem kontrol hem de PTS gruplarından toplanan karaciğer, böbrek ve kalp dokuları %10'luk formaldehit içinde sabitlendi. Ardından, dokular kademeli olarak alkol serilerinde (%100, %96, %80, %70) dehidrate edilip, parafine gömüldü. Mikrotom (Leica RM2235) kullanılarak, 5 µm inceliğinde kesitler hazırlandı ve mikroskopik inceleme için Hematoksilin Eozin (H-E) ve Masson Trikrom (MT) ile boyandı. Histopatolojik incelemeler sırasında örnekler grup isimleri kapatılarak rastgele numaralandırıldı ve yalnızca numaralar üzerinden değerlendirildi; bu sayede gözlemci gruplardan kör (blinded) tutuldu. Histolojik kesitler, ışık mikroskobu (Leica, DM2000) kullanılarak incelendi, skorlamaları yapıldı ve fotoğrafları çekildi.

Karaciğer Histopatolojisi ve Histopatolojik Skorlamalar

Histopatolojik skorlamalar, Hematoksilin Eozin boyalı karaciğer doku kesitleri üzerinde gerçekleştirildi. Karaciğer dokularındaki histolojik değişiklikler, hepatosit nekrozu, hücre içi vakuolizasyon, vasküler konjesyon ve sinüzoidal dilatasyon derecelendirilerek (0-3) skorlandı. İnflamatuar infiltrasyon için verilen en yüksek puan 12 olarak belirlendi (Eşrefoğlu ve ark. 2006; Kara ve Ozkanlar 2023). Masson trikrom boyalı karaciğer

doku kesitleri üzerinde fibrozis oluşumları değerlendirildi.

Hepatositlerin ve Merkezi Hepatik Venin Ölçümü

Her bir karaciğer örneğinde, her bölgeden en az elli olmak üzere toplamda yüz hepatositin morfometrik ölçümleri gerçekleştirildi. Her hepatositin toplam hücresel alanı detaylı bir şekilde analiz edildi. Hepatosit dış sınırları, ×40 objektif kullanılarak mikrofotografi yöntemiyle görüntülendi ve ardından ölçümler yapıldı. Ortalama çapın (ortalama eksen) belirlenmesi amacıyla, her hepatositin en kısa ve en uzun eksenleri ölçülerek değerlendirildi. Merkezi hepatic venin ölçümü de aynı metodolojik yaklaşım doğrultusunda gerçekleştirildi (Salahshoor ve ark. 2018).

Böbrek Histopatolojisi

Histopatolojik skorlamalar, kortikomedüller bölgelerde Hematoksilin-Eozin boyalı böbrek dokusu kesitleri kullanılarak yapıldı. Rastgele seçilen 10 farklı alanda tübüler nekroz, fırçamsı kenar kaybı ve tübüler dilatasyon için puanlama sistemi şu şekilde uygulandı: 0 (yok), 1 (≤%10), 2 (%11-%25), 3 (%26-%45), 4 (%46-%75) ve 5 (≥%76) (Chen ve ark. 2011). Masson trikrom boyalı böbrek doku kesitleri üzerinde interstisyel fibrozis oluşumları değerlendirildi.

Kalp Histopatolojisi

Histopatolojik analiz için fare kalp dokuları, %10 formaldehit içinde fikse edildi, kesitler alındı ve Hematoksilin ile Eozin ile boyandı. Ardından, organ hasarının ciddiyeti değerlendirildi ve puanlama kriterlerine göre puanlar hesaplandı (Lee ve ark. 2009; Shen ve ark. 2014). Organ hasarının ciddiyetini değerlendirmek amacıyla, miyokardiyal nekrozun şiddeti ve her örnek için beş alanda infiltrasyon yapan mononükleer hücrelerin sayısı değerlendirildi. İnflamatuar hücrelerin sayısı, beş alanda ortalama hücre sayısı olarak sunuldu. Miyokard lezyonları, miyokard nekrozunun derecesi ve inflammatuar hücrelerin infiltrasyonu, 0'dan 4'e kadar derecelendirilerek patolojik bir skor verildi. Skor 0, miyokardiyal lezyon olmadığını gösterirken; skor 1-4, sırasıyla miyokardın <%25, %25-50, %50-75 ve >%75'ini etkileyen miyokardiyal nekrozu ve inflammatuar hücrelerin infiltrasyonunu göstermektedir.

İstatistiksel Analizler

Veri analizi için SPSS 25.0 (IBM, Armonk, NY, USA) istatistiksel yazılım paketi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren veriler için bağımsız gruplarda t-testi, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Mann-Whitney U testi uygulandı. Sonuçlar, ortalama ± standart hata olarak ifade edildi ve p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Şekil 1, 2 ve 3'de kontrol ve PTS gruplarında karaciğer, böbrek ve kalp dokularının histopatolojisi ile ilgili resimler gösterilmektedir.

Karaciğer

Histopatolojik Değişiklikler

Kontrol grubundan alınan karaciğer dokusu kesitlerinde, hepatositler düzenli morfolojideydi; merkezi ven, sinüzoid yapıları ve karaciğer lobüllerinin histolojik bütünlüğü normal görünüm sergilemekteydi. Buna karşılık, PTS grubunda belirgin histopatolojik değişiklikler saptandı. Bu grupta apoptotik hücrelerde artış, vasküler konjesyon, sinüzoidal dilatasyon, hepatositlerde vakuolizasyon, merkezi hepatik vende genişleme ve mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttu (Şekil 1).

Morfometrik Ölçümler

Deney gruplarında hepatositlerin ve santral venin ortalama çapları karşılaştırıldığında, kontrol ve PTS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$) (Şekil 1).

Böbrek

Histopatolojik Değişiklikler

Kontrol grubuna ait böbrek kesitlerinde belirgin bir histopatolojik değişiklik izlenmedi; tübül epitel hücreleri düzenli görünümdeydi ve glomerüler yapı normal morfolojisini korumaktaydı. Buna karşın, PTS grubunda dikkate değer patolojik değişiklikler saptandı. Histolojik skorlamalar, kontrol grubuna kıyasla tübüler bazal membran, glomerüler bazal membran ve peritübüler alanlarda anlamlı bozulmalar olduğunu ortaya koydu. PTS grubunda böbrek tübülleri ve renal korpüsküllerde atrofi, tubuluslarda düzensizlik ve dejeneratif değişiklikler gözlemlendi. Tübül lümenlerinde hücresel döküntü birikimine bağlı ağsı

bir görünüm dikkati çekti. Ayrıca perivasküler ödem ve fibrozis, vasküler konjesyon ve proksimal tübül hücrelerinde asidofilik nükleus içeren belirgin apoptotik hücreler izlendi. Renal parankim kaybı, tübüler dilatasyon, fırçasmsı kenarda hasar, bazal membran bütünlüğünde bozulma ve glomerüler bazal membranda yapısal deformasyonlar da rapor edildi. Histolojik değerlendirmelere ilişkin skorlar Şekil 2'de gösterilmektedir.

Morfometrik Ölçümler

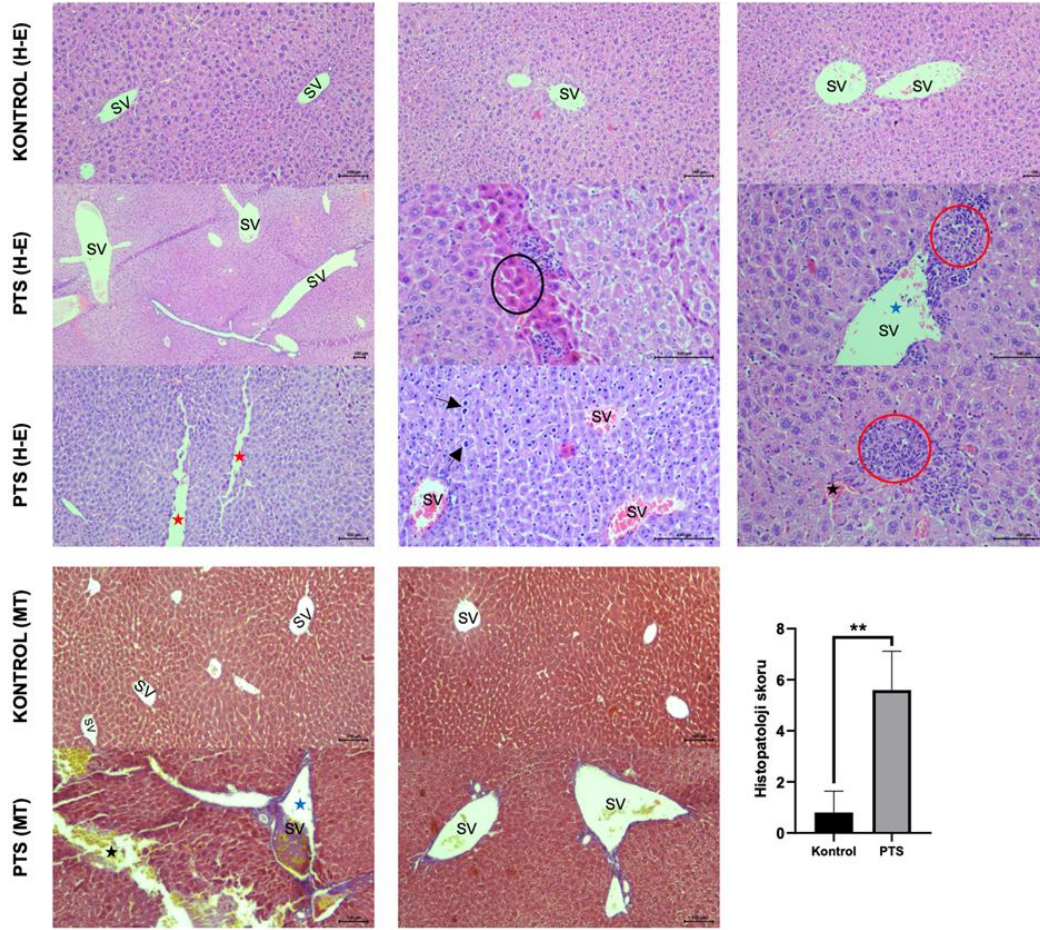
Tübüler nekroz, fırçasmsı kenar kaybı ve tübüler dilatasyon açısından yapılan değerlendirmelerde, kontrol ve PTS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$) (Şekil 2).

Kalp

Histopatolojik Değişiklikler

Kontrol grubuna ait kardiyak dokularda miyokardiyal lifler normal histolojik özellikler sergilemekteydi; dallanmış yapıları ve aralarındaki anastomozlar düzenliydi. Minimum düzeyde hemoraji dışında patolojik bir bulguya rastlanmadı. Buna karşılık, PTS grubunda belirgin kardiyak hasar gözlemlendi. Bu grupta miyokardiyal nekroz, liflerde düzensiz yerleşim ve aralarında boşluklar, kardiyomiyositler arasında hemoraji, interstisyel ödem, piknotik çekirdekler, hipertrofik fibriller ve artmış mononükleer hücre infiltrasyonu dikkati çekti ($p<0,001$) (Şekil 3).

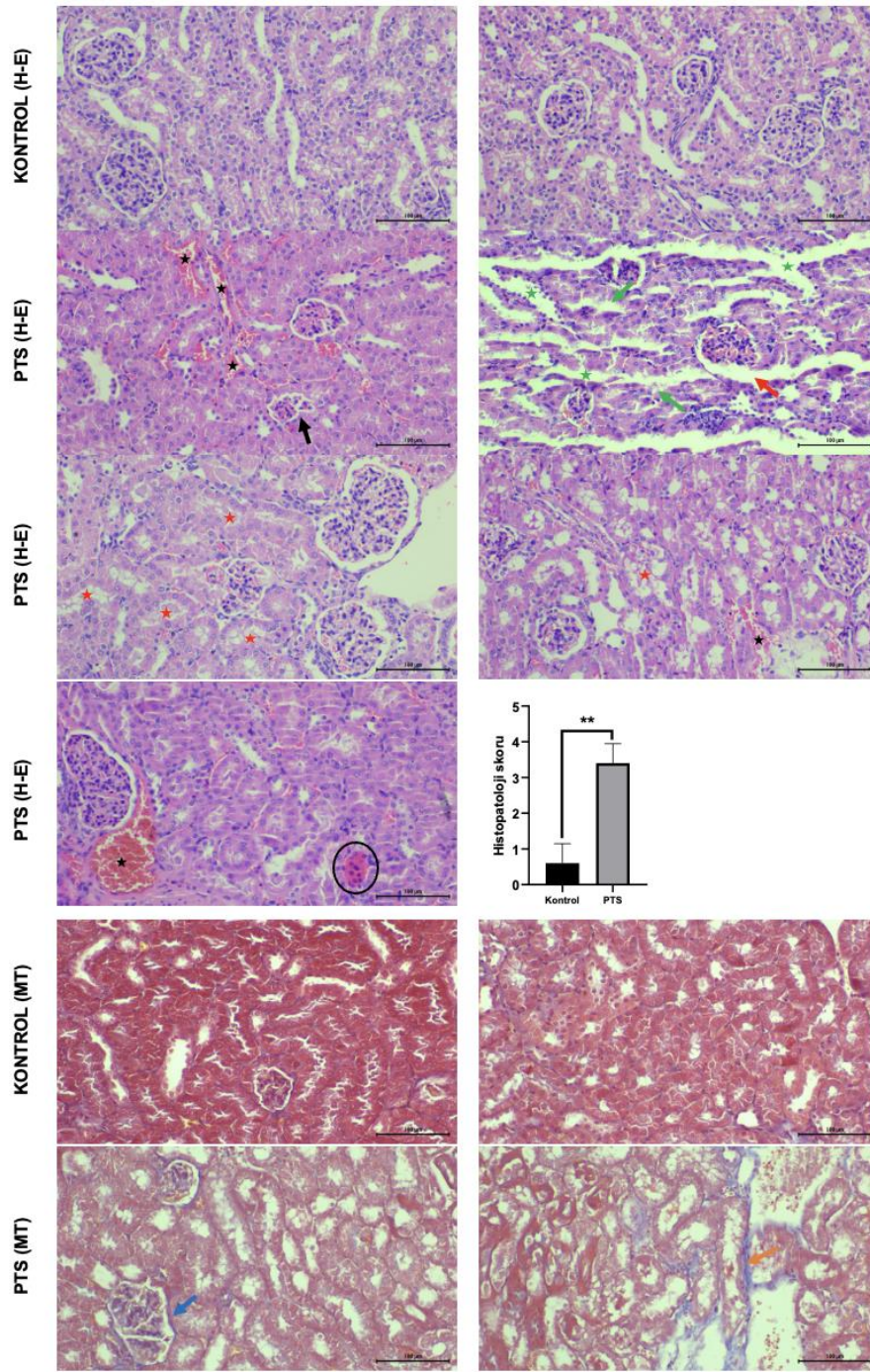
Kontrol ve PTS gruplarının karşılaştırmalı değerlendirmesinde, karaciğer, böbrek ve kalp dokularında belirgin morfolojik anormallikler saptandı. PTS uygulaması, bu organlarda ciddi patolojik değişikliklere yol açarak hücresel dejenerasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve hemoraji ile karakterize hasar oluşturdu. Bu bulgular, PTS'nin hedef dışı organlarda önemli düzeyde toksik etkilere neden olabileceğini ve sistemik yan etkiler açısından klinik kullanımının dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.



Şekil 1: Hematoksilen-Eozin (H-E) ve Masson Trikrom (MT) ile boyanmış karaciğer dokusu üzerinde PTS'nin histopatolojik etkileri. Gruplardaki karaciğer dokusu histopatolojik skorları ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi ($n = 5$). $**p < 0,001$. Bar = 100 μm (10x büyütme), Bar = 50 μm (20x büyütme). SV: Santral ven; PTS: Paklitaxel; siyah daire, apoptotik hücrelerde artış; siyah yıldız, konjesyon; kırmızı yıldız, sinüzoidal dilatasyon; siyah ok, epitelyal vakuolizasyon; mavi yıldız, merkezi hepatik vende genişleme; kırmızı daire, mononükleer hücre infiltrasyonu.

Figure 1: Histopathological effects of PTS on liver tissue stained with Haematoxylin-Eosin (H-E) and Masson's Trichrome (MT). Histopathological scores for liver tissue in the groups are expressed as mean \pm standard deviation ($n = 5$). $**p < 0.001$. Bar = 100 μm (10x magnification), Bar = 50 μm (20x magnification).

CV: Central vein; PTS: Paclitaxel; black circle, increase in apoptotic cells; black star, congestion; red star, sinusoidal dilatation; black arrow, epithelial vacuolisation; blue star, expansion of the central hepatic vein; red circle, mononuclear cell infiltration.

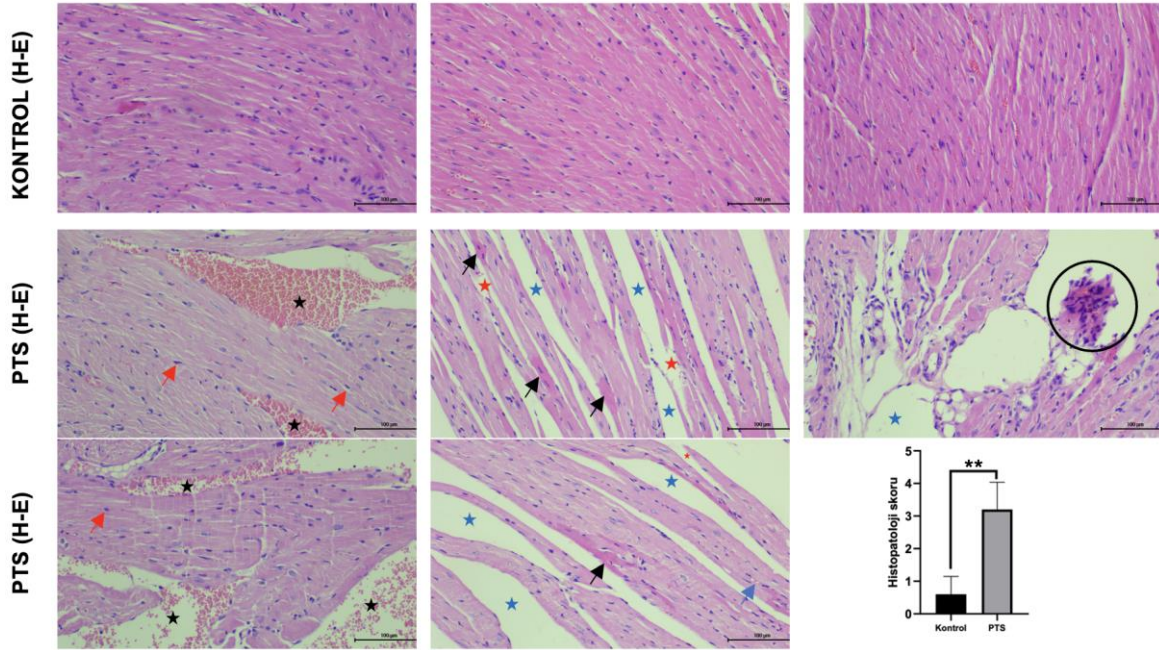


Şekil 2: Hematoksilen-Eozin (H-E) ve Masson Trikrom (MT) ile boyanmış böbrek dokusu üzerinde PTS'nin histopatolojik etkileri. Gruplardaki böbrek dokusu histopatolojik skorları ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi (n = 5). **p < 0,001. Bar = 100 μ m (10x büyütme).

PTS: Paklitaksel; siyah yıldız, konjesyon; siyah ok, renal korpüskül atrofisi; kırmızı ok, glomerüler bazal membranda bozulma; kırmızı yıldız, tübüler lümende ağsı görünüm; yeşil ok, fırçamsı kenarda bozulma; mavi ok, tübüler atrofi ve düzensizlik; yeşil yıldız, tübüler düzensizlik ve atrofi; mavi ok, korpüskül etrafında fibrozis; turuncu ok, tübüller etrafında fibrozis; siyah daire, apoptotik hücreler.

Figure 2: Histopathological effects of PTS on kidney tissue stained with Haematoxylin-Eosin (H-E) and Masson's Trichrome (MT). Histopathological scores for kidney tissue in the groups are expressed as mean \pm standard deviation (n = 5). **p < 0.001. Bar = 100 μ m (10x magnification).

PTS: Paclitaxel; black star, congestion; black arrow, renal corpuscle atrophy; red arrow, glomerular basement membrane disruption; red star, reticular appearance in the tubular lumen; green arrow, brush border damage; blue arrow, tubular atrophy and irregularity; green star, tubular irregularity and atrophy; blue arrow, fibrosis around the corpuscle; orange arrow, fibrosis around the tubules; black circle, apoptotic cells.



Şekil 3: Hematoksilen-Eozin (H-E) ile boyanmış kalp dokusu üzerinde PTS'nin histopatolojik etkileri. Gruplardaki kalp dokusu histopatolojik skorları ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi (n = 5). **p < 0,001. Bar = 100 μ m (10x büyütme).

PTS: Paklitaksel; siyah yıldız, hemaraji; mavi yıldız, miyositler arası boşluk; kırmızı yıldız, liflerde ayrılma; siyah ok, hipertrofik lifler; kırmızı ok, piknotik çekirdek; mavi ok, vakuol; siyah daire, infiltrasyon yapan mononükleer hücre.

Figure 3: Histopathological effects of PTS on heart tissue stained with haematoxylin-eosin (H&E). Histopathological scores for heart tissue in the groups are expressed as mean \pm standard deviation (n = 5). **p < 0.001. Bar = 100 μ m (10x magnification).

PTS: Paclitaxel; black star, haemorrhage; blue star, intermyocyte spaces; red star, fibre separation; black arrow, hypertrophic fibres; red arrow, pyknotic nucleus; blue arrow, vacuole; black circle, infiltrating mononuclear cell.

TARTIŞMA

Paklitaksel (PTS), çeşitli kanser türlerinin standart kemoterapötik ajanlarından biri olarak yaygın şekilde kullanılmasına rağmen, ilaca bağlı toksisiteye ilişkin endişeler giderek artmaktadır. PTS'nin bilinen en belirgin olumsuz etkilerinden biri nörotoksisite olmasına karşın, potansiyel hepatotoksisite ve nefrotoksisite üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır. Bu bağlamda, mevcut çalışmanın amacı, deneysel bir fare modelinde PTS'nin karaciğer, böbrek ve kalp üzerindeki toksik etkilerini değerlendirmek ve elde edilen bulgularla literatüre bilimsel katkı sağlamaktır.

PTS (Taxol) ve diğer sitotoksik ajanlar, doğrudan DNA veya onun öncülleri ile etkileşime girerek yeni genetik materyalin sentezini inhibe etmekte veya DNA'da geri dönüşümsüz hasarlara yol açmaktadır (Awosika ve ark. 2023). Antikanser ilaçlar, kanser tedavisinde önemli avantajlar sağlamakla birlikte, bazı temel sınırlılıklara da sahiptir. Bu ilaçlarla ilişkili en büyük sorunlardan biri, sitotoksik ajanların sağlıklı ve malign hücreler arasında selektif bir ayırım

yapamamasıdır. Ne yazık ki, günümüzde mevcut olan hiçbir kemoterapötik ajan bu kriteri tam olarak karşılayamamaktadır. Bu durum, özellikle yüksek proliferasyon kapasitesine sahip dokuların-kemik iliği ve üreme organları gibi-antikanser ilaçlara karşı artan duyarlılık göstermesine neden olmaktadır. Karaciğer ve böbrek, kemoterapiye bağlı sitotoksisitenin en fazla etkilendiği organlar arasında yer almaktadır (Chen ve ark. 2022; Lyrio ve ark. 2024; Li ve ark. 2025).

PTS (Taxol), monoterapi şeklinde veya diğer kemoterapötik ajanlarla kombine olarak uygulanabilmektedir. Monoterapi olarak kullanıldığında, meme kanserli hastaların yaklaşık %22,9'unda terapötik yanıt sağladığı bildirilmiştir (Kim ve ark. 2022). Ayrıca, baş-boyun, mide ve hematolojik malignitelerde belirli derecede antineoplastik aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir (Awosika ve ark. 2023).

PTS, en yaygın kullanılan geleneksel antineoplastik ajanlardan biri olup, mikrotübül polimerizasyonunu

stabilize ederek ve mikrotübüllerin depolimerizasyonunu engelleyerek hücre siklusunu G0/G1 ve G2/M fazlarında durdurmak suretiyle hücre ölümünü indükleyebilmektedir (Chavez ve ark. 2019; Khing ve ark. 2021). Güncel çalışmalar, PTS'nin yalnızca neoplastik hastalıklarda değil, aynı zamanda inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde de önemli roller üstlendiğini ortaya koymuştur. Özellikle Toll-benzeri reseptör 4 (TLR-4) yolağını modüle ederek belirgin anti-inflamatuvar etkiler gösterebileceği bildirilmiştir (Choi ve ark. 2024). Ayrıca, endotoksinle aktive edilmiş serum tarafından indüklenen kemotaksisi inhibe ettiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, deneysel fare böbrek hasarı modellerinde düşük doz PTS'nin NF- κ B aktivasyonunu baskılayarak proinflamatuvar sitokin üretimini azaltabileceği rapor edilmiştir (Zhang ve ark. 2013). PTS (Taxol), 1960'ların başında antineoplastik aktiviteye sahip olduğu belirlenen bir bileşik olup, hücre bölünmesi süreci olan mitozu hedef alarak antikanser etkisini göstermektedir. PTS, α - ve β -tubulin heterodimerlerinden stabil mikrotübüllerin oluşumunu teşvik ederken, depolimerizasyonlarını inhibe ederek hücre siklusunun ilerlemesini engellemektedir. Bu mekanizma, böbrek parankimi de dahil olmak üzere birçok organın rejeneratif kapasitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Bu etki, mikrotübül polimerizasyonunu inhibe eden vinka alkaloidlerinin aksine bir mekanizmaya dayanmaktadır. PTS'nin mikronükleus oluşumunu indüklediği rapor edilmiş olup, hücre siklusunun ilerleyişini yavaşlatan ve programlanmış hücre ölümünü (apoptoz) tetikleyen kontrol noktası mekanizmalarını aktive ettiği gösterilmiştir (Hu ve ark. 2021). Ayrıca, PTS'nin nefrotoksisiteye neden olduğu ve bu etkinin diğer sitotoksik ajanlarla kombine uygulamalarda daha belirgin hale geldiği bildirilmiştir. PTS'nin çeşitli tümör tiplerinin tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olup, bu ajanının böbrek, karaciğer ve kalp üzerindeki farmakodinamik etkileri ile bunların fonksiyonel yansımaları büyük klinik önem taşımaktadır. Bu organlardaki potansiyel toksik etkilerin anlaşılması, kemoterapötik uygulamaların güvenliğini artırmak ve olası olumsuz reaksiyonları en aza indirmek açısından kritik bir gereklilik olarak değerlendirilmektedir.

Böbrek

Nefrotoksisite üzerine yapılan çalışmalardan birinde, jinekolojik kanserli hastalarda böbrek fonksiyonlarının retrospektif analizi gerçekleştirilmiş ve tek başına sisplatin ile karşılaştırıldığında, PTS (Taxol) ve sisplatin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda belirgin düzeyde artmış nefrotoksisite rapor edilmiştir (Merouani ve ark. 1997). PTS uygulamasının, terapötik dozlarda (0,6 mg/kg) dahi belirgin nefrotoksisiteye yol açtığı bildirilmiş olup, bu etkinin zamandan bağımsız olduğu belirtilmiştir (Rabah 2010). PTS'nin toksik etkilerinin uygulamadan 6 saat sonra ortaya çıkmaya başladığı ve kümülatif etkiye

bağlı olarak 24. ve 48. saatlerde belirgin bir düzeye ulaştığı rapor edilmiştir. Böbrek parankiminde meydana gelen histopatolojik değişikliklerin hem glomerüler hem de tübüler seviyelerde gözlemlendiği bildirilmiştir. Terapötik dozda (0,6 mg/kg) renal tübüllerde fokal nekroz ve vakuolizasyon gözlenirken, daha yüksek dozlarda renal tübüllerde yaygın masif hasar ve glomerüler atrofi meydana geldiği tespit edilmiştir (Rabah 2010). Mevcut çalışmamızın bulguları, Rabah (2010) tarafından rapor edilen sonuçlarla büyük ölçüde uyumludur.

Chen ve arkadaşları (2008), PTS (Taxol)'nin ASTC-a-1 hücrelerinde kaspazdan bağımsız sitoplazmik vakuolizasyona yol açtığını ve endoplazmik retikulum şişmesi aracılığıyla hücre ölümünü indüklediğini bildirmiştir (Chen ve ark. 2008). Yüksek doz grubunda (1,7 mg), uygulamadan 48 saat sonra proksimal tübül hücre apoptozunun fokal alanlarda belirgin hale geldiği gözlemlenmiştir. Ayrıca, proksimal tübül hücrelerinin koyu boyanmış olup piknotik nükleuslar içerdiği tespit edilmiştir.

Apoptozisin, ölüm ligandları, kemoterapötik ajanlar ve iyonize ışınlar gibi çeşitli uyaranlar tarafından indüklenebildiği bilinmektedir. Park ve arkadaşları (2004), PTS'nin (Taxol) hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini ve çeşitli kanser hücre hatlarında belirgin düzeyde apoptozu tetiklediğini rapor etmiştir (Park ve ark. 2004).

PTS, kanser hücrelerinde apoptozu indükleyebilmesine rağmen, etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Salvesen (2002), apoptozun, karakteristik apoptotik uyarıların aktivasyonunun ardından, substratları içeren bir protein ailesi olan kaspazlar tarafından aracılık edildiğini ve bu kaspazların sınırlı bölünmesiyle apoptozun karakteristik morfolojisinin ortaya çıktığını belirtmiştir. Chen ve arkadaşları (2008), PTS (Taxol) ile tedavi edilen kanser hücrelerinde apoptozun tetikleyicisi olan Kaspaz-10 ve Kaspaz-3'ün otolitik aktivasyonu yoluyla apoptozun başladığını bildirmiştir (Chen ve ark. 2008). Ayrıca, apoptozun, ölüm reseptörleri olan FAS-associated death domain protein'in (FADD) uyarılması veya reaktif oksijen türlerinin (ROS) aktivasyonu yoluyla gerçekleştiği öne sürülmüştür (Alexandre ve ark. 2007).

PTS'nin böbrek dokusu üzerindeki etkileri, ultrastrüktürel düzeyde de incelenmiştir (Rabah 2010). Rabah (2010) tarafından yapılan bir elektron mikroskopik çalışmada, tübül içi hücrelerinin fırçamsı kenar yapısının tahrip olduğu, nükleus dejenerasyonu ve nükleer periferik kromatinin artışı gözlemlenmiştir. Ayrıca, hem proksimal hem de distal tübüllerde bazal katlanmalarda bozulma, düzensizlik ve mitokondri dejenerasyonu meydana gelmiştir.

Park ve arkadaşları (2004), PTS (Taxol)'nin mitokondriyal membran potansiyelini (Dwm) azalttığını ve ROS üretiminde önemli bir artışa neden olduğunu göstermiştir (Park ve ark. 2004). Bu bulgular, PTS'nin hücre yapısına olan zararlı etkilerinin, özellikle mitokondriyal hasarın

mekanizmasıyla bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur. Fare böbreklerinin renal tübüllerine ait ultrastrüktürel mikrograflarda gözlenen mitokondri hasarının bu raporlarla uyumlu olduğu söylenebilir.

Mitokondri, böbrek tübüllerinin düzgün işleyişi için kritik öneme sahip bir enerji kaynağıdır. PTS'nin mikrotübül birleşimi ve stabilitesine etkisi de iyi bilinmektedir. Mikrotübüllerin stabilitesini artırarak, anafaz sırasında kromozomların doğru bir şekilde ayrılmasını engeller ve hücre bölünmesinde aksamalara yol açar. Bu mekanizmalar, PTS'nin hücre fonksiyonları üzerindeki geniş kapsamlı etkilerini açıklayabilir.

Bu durum, toksik maddelere maruz kaldığında böbrek hücre aktivitesinin bütünlüğünü korumak için önemli olan rejeneratif süreçlerin daha da başarısız olmasına yol açabilir. Vinblastin ve PTS, mikrotübüllerin normal işlevini engelleyerek mitotik durma ve hücre ölümüne neden olan yaygın olarak kullanılan kemoterapötik ilaçlardır. Bu ilaçlar arasındaki benzerliklere rağmen, hücre ölümüne aracılık eden ve hücre ölümünü düzenleyen sinyal yolları farklılık göstermektedir (Kim ve ark. 2024b). Wang ve arkadaşları (2023) yayınladıkları bir derleme makalesinde, kanser kemoterapötik ilacı PTS'nin mikrotübül dinamiklerini baskıladığını ve depolimerizasyonu engellediğini, bunun da hücrelerin hafif toksik maddelere maruz kaldığında yenilenme yeteneğini kaybetmesine yol açtığını bildirmiştir (Wang ve ark. 2023). PTS'nin böbrek parankiminde hücre nekrozunu veya apoptozu indüklemeye mekanizmasının daha iyi anlaşılabilmesi için kültürlenmiş renal tübül hücreleri veya diğer böbrek parankimatöz dokuları kullanılarak yapılacak gelecekteki in vitro çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu tür çalışmalar, PTS'nin böbrek dokusundaki potansiyel etkilerinin mekanizmalarını daha ayrıntılı bir şekilde ortaya koyabilir.

Karaciğer

PTS, yetişkinlerde ve çocuklarda genellikle iyi tolere edilir ve bazı refrakter veya progresif solid tümörlerde kabul edilebilir minör toksisite göstermektedir (Hertz ve ark. 2024). Ancak, karaciğer tarafından hızla temizlenen bu ilaçla tedavi sonrasında doza bağlı nörotoksisite ve karın ağrısı gibi bazı lokal toksik etkiler de rapor edilmiştir (da Costa ve ark. 2020; Akbarali ve ark. 2022). Bu toksik etkilerin yönetilmesi için, PTS'nin bazı farmakolojik özellikleri önceki çalışmalarda karaciğer toksisitesini azaltmak amacıyla kimyasal türevleri ve lipozomal formülasyonları ile değiştirilmiştir.

PTS'nin yarı sentetik analogu olan ve aynı zamanda tümör regresyonuna yol açan dosetaksel, atimik NMRI farelerinde önemli bir toksisite olmaksızın tanımlanmıştır (Sommer ve ark. 2001). Ayrıca, PTS'nin insan hepatosellüler karsinom hücre hatlarında sitotoksik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Gagandeep ve ark. 1999; Yang ve ark. 2023). BH3 mimetiği ABT-737 kullanılarak yapılan bir

çalışmada, PTS'nin hepatoblastomaya karşı tedavi etkinliğinin artırıldığı ve apoptoz modülatörleriyle kemoterapinin güçlendirildiği gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, daha ileri analizler, toksikolojik etkileri azaltmak için PTS ve BH3 mimetiklerinin geliştirilmiş farmakolojik formülasyonlarının gerekliliğini vurgulamaktadır (Fairlie ve Lee 2021). Hepatosellüler karsinomlu hastalarda yapılan klinik çalışmalar, PTS'nin etkili bir tedavi seçeneği olup olmadığını belirlemesine ve ek tedavilerin belirlenmesine yardımcı olabilir.

Kalp

PTS'nin en çok bildirilen yan etkilerinden biri kardiyak toksisite olup, antrasiklin grubu ilaçların kullanımının başlıca yan etkilerindedir (Camilli ve ark. 2024). Antrasiklinler, özellikle doksorubisin ve paklitaksel gibi ilaçlar, kardiyak miyositlerin bozulmasına, kilo kaybına ve kardiyotoksisiteye neden olabilir (Chong ve ark. 2021). Du ve arkadaşları (2022) tarafından yapılan bir çalışmada, PTS tedavisinin kalp, karaciğer ve böbrek gibi organlarda belirgin hücre dejenerasyonu, enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve hemoraji ile ciddi patolojik değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir (Du ve ark. 2022). Bu sonuçlar, PTS tedavisinin potansiyel yan etkilerinin ciddiyetine işaret etmektedir.

Çalışmamızda, PTS uygulamasının kalp dokusunda belirgin dejenerasyon, nekroz ve kalp konjesyonuna yol açtığı gözlemlenmiştir. Elde edilen bulgular, daha önce yapılan benzer çalışmalarla tutarlılık göstermektedir. Bu, PTS'nin kardiyak toksisitesinin ve genel toksik etkilerinin klinik anlamını ve tedavi sürecinde izlenmesi gereken önlemleri bir kez daha vurgulamaktadır.

Bu çalışma, PTS'nin farelerde kullanımının ciddi toksik etkiler yarattığını histolojik düzeyde göstermiştir. H&E ve Masson trikrom boyamaları kullanılarak yapılan incelemelerde, kontrol ve PTS grupları arasında karaciğer, böbrek ve kalp dokularında belirgin anormallikler gözlemlenmiştir. Özellikle, PTS enjeksiyonunun karaciğer, böbrek ve kalpte hücre dejenerasyonu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve hemoraji gibi ciddi patolojik değişikliklere yol açtığı bulunmuştur. Bu bulgular, PTS enjeksiyonunun toksik etkilerini ve yan etkilerinin belirginliğini ortaya koymaktadır. Çalışmanın sonuçları, PTS'nin ana organlar üzerinde toksisiteye sahip olduğunu ve bu etkilerin, tedavi sırasında izlenmesi gereken önemli yan etkiler olduğunu vurgulamaktadır.

SONUÇ

Sonuç olarak, PTS kullanımı farelerde karaciğer, böbrek ve kalp dokularında hasara yol açmaktadır. PTS'nin farelerdeki toksik etkileri göz önünde bulundurulduğunda, insanlardaki klinik kullanımının risk-yarar analizinde bu potansiyel olumsuz etkiler dikkate alınmalıdır. Bu durum, klinik tedavilerde daha

dikkatli bir yaklaşım gerektirdiğini ve alternatif tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinin önemini ortaya koymaktadır. PTS'nin bu dokular üzerindeki terapötik etkilerine ilişkin altta yatan mekanizmaların daha ayrıntılı olarak incelenebilmesi için kapsamlı ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Elde edilen bulguların, ileri araştırmalara zemin hazırlayabileceği düşünülmektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan etmektedirler.

Yazarların Katkıları: Ana fikir/Planlama: OK, SK ve MNB. Veri toplama: OK, AEÖ ve HTY. Veri analizi ve yorumlama: OK. Literatür taraması: OK ve SK. Yazım: OK. Gözden geçirme ve düzeltme: MNB. Tüm yazarlar makaleyi okumuş ve onaylamıştır.

Etik Onay: Bu araştırma Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (AEÜHADYEK, Sayı: 68429034/06, 20.02.2025, toplantı sayısı 04/01).

KAYNAKLAR

Akbarali, H. I., Muchhala, K. H., Jessup, D. K., & Cheatham, S. (2022). Chemotherapy induced gastrointestinal toxicities. *Advances in cancer research*, 155, 131–166. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2022.02.007>

Aktaş, İ., Gur, F. M., & Bilgiç, S. (2024). Protective effect of misoprostol against paclitaxel-induced cardiac damage in rats. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 171, 106813. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2024.106813>

Alexandre, J., Hu, Y., Lu, W., Pelicano, H., & Huang, P. (2007). Novel action of paclitaxel against cancer cells: bystander effect mediated by reactive oxygen species. *Cancer research*, 67(8), 3512–3517. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3914>

Ali, Y. A., Ahmed, O. M., Soliman, H. A., Abdel-Gabbar, M., Al-Dossari, M., El-Gawaad, N. S. A., El-Nahass, E. S., & Ahmed, N. A. (2023). Rutin and Hesperidin Alleviate Paclitaxel-Induced Nephrocardiotoxicity in Wistar Rats via Suppressing the Oxidative Stress and Enhancing the Antioxidant Defense Mechanisms. Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM, 2023, 5068304. <https://doi.org/10.1155/2023/5068304>

Awosika, A. O., Farrar, M. C., & Jacobs, T. F. (2023). Paclitaxel. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Banerjee, S., Giannone, G., Clamp, A. R., Ennis, D. P., Glasspool, R. M., Herbertson, R., Krell, J., Riisnaes, R., Mirza, H. B., Cheng, Z., McDermott, J., Green, C., Kristeleit, R. S., George, A., Gourley, C., Lewsley, L. A., Rai, D., Banerji, U., Hinsley, S., & McNeish, I. A. (2023). Efficacy and Safety of Weekly Paclitaxel Plus Vistusertib vs Paclitaxel Alone in Patients With Platinum-Resistant Ovarian High-Grade Serous Carcinoma: The OCTOPUS Multicenter, Phase 2, Randomized Clinical Trial. *JAMA oncology*, 9(5), 675–682. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.7966>

Biswas, S., Mondal, M., Pakhira, S., Ghosh, R., Samanta, P., Basu, J., Bhowmik, A., Hajra, S., & Saha, P. (2025).

Attenuation of paclitaxel-induced toxicities by polyphenolic natural compound rutin through inhibition of apoptosis and activation of NRF2/ARE signaling pathways. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 200, 115408. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2025.115408>

Camilli, M., Cipolla, C. M., Dent, S., Minotti, G., & Cardinale, D. M. (2024). Anthracycline Cardiotoxicity in Adult Cancer Patients: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC: CardioOncology*, 6(5), 655–677. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.07.016>

Chavez, J. D., Keller, A., Zhou, B., Tian, R., & Bruce, J. E. (2019). Cellular Interactome Dynamics during Paclitaxel Treatment. *Cell reports*, 29(8), 2371–2383.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.10.063>

Chen, C., Xie, D., Gewirtz, D. A., & Li, N. (2022). Nephrotoxicity in cancer treatment: An update. *Advances in cancer research*, 155, 77–129. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2022.03.005>

Chen, T. S., Wang, X. P., Sun, L., Wang, L. X., Xing, D., & Mok, M. (2008). Taxol induces caspase-independent cytoplasmic vacuolization and cell death through endoplasmic reticulum (ER) swelling in ASTC-a-1 cells. *Cancer letters*, 270(1), 164–172. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2008.05.008>

Chen, Y. T., Sun, C. K., Lin, Y. C., Chang, L. T., Chen, Y. L., Tsai, T. H., Chung, S. Y., Chua, S., Kao, Y. H., Yen, C. H., Shao, P. L., Chang, K. C., Leu, S., & Yip, H. K. (2011). Adipose-derived mesenchymal stem cell protects kidneys against ischemia-reperfusion injury through suppressing oxidative stress and inflammatory reaction. *Journal of translational medicine*, 9, 51. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-51>

Choi, Y., Kim, S. A., Jung, H., Kim, E., Kim, Y. K., Kim, S., Kim, J., Lee, Y., Jo, M. K., Woo, J., Cho, Y., Lee, D., Choi, H., Jeong, C., Nam, G. H., Kwon, M., & Kim, I. S. (2024). Novel insights into paclitaxel's role on tumor-associated macrophages in enhancing PD-1 blockade in breast cancer treatment. *Journal for immunotherapy of cancer*, 12(7), e008864. <https://doi.org/10.1136/jitc-2024-008864>

Chong, E. G., Lee, E. H., Sail, R., Denham, L., Nagaraj, G., & Hsueh, C. T. (2021). Anthracycline-induced cardiotoxicity: A case report and review of literature. *World journal of cardiology*, 13(1), 28–37. <https://doi.org/10.4330/wjc.v13.i1.28>

da Costa, R., Passos, G. F., Quintão, N. L. M., Fernandes, E. S., Maia, J. R. L. C. B., Campos, M. M., & Calixto, J. B. (2020). Taxane-induced neurotoxicity: Pathophysiology and therapeutic perspectives. *British journal of pharmacology*, 177(14), 3127–3146. <https://doi.org/10.1111/bph.15086>

Du, J., Zong, L., Li, M., Yu, K., Qiao, Y., Yuan, Q., & Pu, X. (2022). Two-Pronged Anti-Tumor Therapy by a New Polymer-Paclitaxel Conjugate Micelle with an Anti-Multidrug Resistance Effect. *International journal of nanomedicine*, 17, 1323–1341. <https://doi.org/10.2147/IJN.S348598>

Eşrefoğlu, M., Gül, M., Ates, B., Batçioğlu, K., & Selimoğlu, M. A. (2006). Antioxidative effect of melatonin, ascorbic acid and N-acetylcysteine on caerulein-induced pancreatitis and associated liver injury in rats. *World journal of gastroenterology*, 12(2), 259–264. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i2.259>

Fairlie, W. D., & Lee, E. F. (2021). Targeting the BCL-2-regulated apoptotic pathway for the treatment of solid cancers. *Biochemical Society transactions*, 49(5), 2397–2410. <https://doi.org/10.1042/BST20210750>

Fanous, H., & Liu, Y. (2022). Carboplatin-Paclitaxel Induced Acute Multi-Vessel Coronary Thrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(9_Supplement), 2659-2659.

- Fu, Q., Sun, X., Lustburg, M. B., Sparreboom, A., & Hu, S. (2019). Predicting Paclitaxel Disposition in Humans With Whole-Body Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 8(12), 931–939. <https://doi.org/10.1002/psp4.12472>
- Gagandeep, S., Novikoff, P. M., Ott, M., & Gupta, S. (1999). Paclitaxel shows cytotoxic activity in human hepatocellular carcinoma cell lines. *Cancer letters*, 136(1), 109–118. [https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(98\)00388-7](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(98)00388-7)
- Gür, F. M., & Aktaş, İ. (2022). Silymarin protects kidneys from paclitaxel-induced nephrotoxicity.
- Gür, F. M., & Bilgiç, S. (2023). Silymarin, an antioxidant flavonoid, protects the liver from the toxicity of the anticancer drug paclitaxel. *Tissue & cell*, 83, 102158. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2023.102158>
- Hertz, D. L., Joerger, M., Bang, Y. J., Mathijssen, R. H., Zhou, C., Zhang, L., Gandara, D., Stahl, M., Monk, B. J., Jaehde, U., & Beumer, J. H. (2024). Paclitaxel therapeutic drug monitoring- International association of therapeutic drug monitoring and clinical toxicology recommendations. *European journal of cancer* (Oxford, England: 1990), 202, 114024. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114024>
- Hu, Y., Manasrah, B. K., McGregor, S. M., Lera, R. F., Norman, R. X., Tucker, J. B., Scribano, C. M., Yan, R. E., Humayun, M., Wisinski, K. B., Tevaarwerk, A. J., O'Regan, R. M., Wilke, L. G., Weaver, B. A., Beebe, D. J., Jin, N., & Burkard, M. E. (2021). Paclitaxel Induces Micronucleation and Activates Pro-Inflammatory cGAS-STING Signaling in Triple-Negative Breast Cancer. *Molecular cancer therapeutics*, 20(12), 2553–2567. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-21-0195>
- Kara, A., & Ozkanlar, S. (2023). Blockade of P2X7 receptor-mediated purinergic signaling with A438079 protects against LPS-induced liver injury in rats. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 37(10), e23443. <https://doi.org/10.1002/jbt.23443>
- Khing, T. M., Choi, W. S., Kim, D. M., Po, W. W., Thein, W., Shin, C. Y., & Sohn, U. D. (2021). The effect of paclitaxel on apoptosis, autophagy and mitotic catastrophe in AGS cells. *Scientific reports*, 11(1), 23490. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02503-9>
- Kim, G. E., Ibrahim, A. R., Shalatouni, D., Abouzeid, N. H., & Othman, F. (2024a). Paclitaxel-induced acute myocardial infarction: a case report and literature review. *BMC cardiovascular disorders*, 24(1), 167. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-03814-1>
- Kim, J. S., Suh, K. J., Lee, D. W., Woo, G. U., Kim, M., Kim, S. H., Ryu, H. S., Lee, K. H., Kim, T. Y., Han, S. W., Park, S. Y., Park, I. A., Kim, J. H., & Im, S. A. (2022). A Real-world Efficacy of Nab-paclitaxel Monotherapy in Metastatic Breast Cancer. *Cancer research and treatment*, 54(2), 488–496. <https://doi.org/10.4143/crt.2021.394>
- Kim, R., Kin, T., & Beck, W. T. (2024b). Impact of Complex Apoptotic Signaling Pathways on Cancer Cell Sensitivity to Therapy. *Cancers*, 16(5), 984. <https://doi.org/10.3390/cancers16050984>
- Lee, C. C., Lee, R. P., Subeq, Y. M., Lee, C. J., Chen, T. M., & Hsu, B. G. (2009). Fluvastatin attenuates severe hemorrhagic shock-induced organ damage in rats. *Resuscitation*, 80(3), 372–378. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2008.12.003>
- Li, S. F., Ouyang, X., Feng, S., Wan, M. Z., Zhou, K. N., Wen, B. Y., Yin, Y. Z., Yi, H., & Chen, X. Y. (2025). Oncohepatology: Navigating liver injury in the era of modern cancer therapy. *World journal of hepatology*, 17(6), 106932. <https://doi.org/10.4254/wjh.v17.i6.106932>
- Lyrio, R. M. D. C., Rocha, B. R. A., Corrêa, A. L. R. M., Mascarenhas, M. G. S., Santos, F. L., Maia, R. D. H., Segundo, L. B., de Almeida, P. A. A., Moreira, C. M. O., & Sassi, R. H. (2024). Chemotherapy-induced acute kidney injury: epidemiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Frontiers in nephrology*, 4, 1436896. <https://doi.org/10.3389/fneph.2024.1436896>
- Merouani, A., Davidson, S. A., & Schrier, R. W. (1997). Increased nephrotoxicity of combination taxol and cisplatin chemotherapy in gynecologic cancers as compared to cisplatin alone. *American journal of nephrology*, 17(1), 53–58. <https://doi.org/10.1159/000169072>
- Park, S. J., Wu, C. H., Gordon, J. D., Zhong, X., Emami, A., & Safa, A. R. (2004). Taxol induces caspase-10-dependent apoptosis. *The Journal of biological chemistry*, 279(49), 51057–51067. <https://doi.org/10.1074/jbc.M406543200>
- Prakash, S., Radha, Kumar, M., Kumari, N., Thakur, M., Rathour, S., Pundir, A., Sharma, A. K., Bangar, S. P., Dhupal, S., Singh, S., Thiyagarajan, A., Sharma, A., Sharma, M., Changan, S., Sasi, M., Senapathy, M., Pradhan, P. C., Garg, N. K., Ilakiya, T., Nitin, M., Abdel-Daim, M. M., Puri, S., Natta, S., Dey, A., Amarowicz, R., & Mekhemar, M. (2021). Plant-Based Antioxidant Extracts and Compounds in the Management of Oral Cancer. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 10(9), 1358. <https://doi.org/10.3390/antiox10091358>
- Rabah S. O. (2010). Acute Taxol nephrotoxicity: Histological and ultrastructural studies of mice kidney parenchyma. *Saudi journal of biological sciences*, 17(2), 105–114. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2010.02.003>
- Salahshoor, M. R., Vahabi, A., Roshankhah, S., Darehdori, A. S., & Jalili, C. (2018). The Effects of Thymoquinone Against Morphine-induced Damages on Male Mice Liver. *International journal of preventive medicine*, 9, 8. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_144_16
- Satheesh, C. T., Taran, R., Singh, J. K., Shrivastav, S. P., Vithalani, N. K., Mukherjee, K. K., Nagarkar, R. V., Maksud, T., Mehta, A. O., Srinivasan, K., Vikranth, M., Sonawane, S. R., Ahmad, A., Sheikh, S., Ali, S. M., Patel, R., Paithankar, M., Patel, L., Rajani, A., Bungler, D., Chaturvedi, A., & Ahmad, I. (2024). Treatment with nanosomal paclitaxel lipid suspension versus conventional paclitaxel in metastatic breast cancer patients - a multicenter, randomized, comparative, phase II/III clinical study. *Therapeutic advances in medical oncology*, 16, 17588359241236442. <https://doi.org/10.1177/17588359241236442>
- Schmidt, M., Vernooij, R., van Nuland, M., Smeijsters, E., Devriese, L., Mohammad, N. H., Hermens, T., Stammers, J., Swart, C., Egberts, T., Haitjema, S., & Lammers, L. (2024). Impaired liver function: effect on paclitaxel toxicity, dose modifications and overall survival. *BMC cancer*, 24(1), 1553. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-13330-2>
- Shen, Y., Zhang, F. Q., & Wei, X. (2014). Truncated monocyte chemoattractant protein-1 can alleviate cardiac injury in mice with viral myocarditis via infiltration of mononuclear cells. *Microbiology and immunology*, 58(3), 195–201. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12130>
- Sommer, K., Peters, S. O., Robins, I. H., Raap, M., Wiedemann, G. J., Remmert, S., Sieg, P., Bittner, C., & Feyerabend, T. (2001). A preclinical model for experimental chemotherapy of human head and neck cancer. *International journal of oncology*, 18(6), 1145–1149. <https://doi.org/10.3892/ijo.18.6.1145>
- Tan, T., Li, S., Hu, W., Yue, T., Zeng, Q., Zeng, X., Chen, X., Zhao, X., & Xiao, T. (2023). Efficacy and safety

of nab-paclitaxel plus platinum in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Frontiers in medicine*, 10, 1139248. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1139248>.

- Wang, X., Gigant, B., Zheng, X., & Chen, Q. (2023).** Microtubule-targeting agents for cancer treatment: Seven binding sites and three strategies. *MedComm-Oncology*, 2(3), e46.
- World Health Organization. (2017).** Cancer prevention and control in the context of an integrated approach. *World Health Assembly Resolution WHA70, 12.* (https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB140/B140_31-en.pdf).
- Yang, H., Shen, L., Yang, Y., & Li, X. (2024).** Paclitaxel-Induced Hepatotoxicity in Ovarian Cancer Patients: A Case Report. *Journal of investigative medicine high impact case reports*, 12, 23247096241281603. <https://doi.org/10.1177/23247096241281603>
- Yang, X., Tian, X., Zhao, P., Wang, Z., & Sun, X. (2023).** Paclitaxel inhibits hepatocellular carcinoma tumorigenesis by regulating the circ_0005785/miR-640/GSK3 β . *Cell biology international*, 47(7), 1170–1182. <https://doi.org/10.1002/cbin.11906>
- Zhang, D., Li, Y., Liu, Y., Xiang, X., & Dong, Z. (2013).** Paclitaxel ameliorates lipopolysaccharide-induced kidney injury by binding myeloid differentiation protein-2 to block Toll-like receptor 4-mediated nuclear factor- κ B activation and cytokine production. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 345(1), 69–75. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.202481>