



**RAT HİPOKAMPUSUNDE AKRİLAMİDİN  
OLUŞTURDUĞU TOKSİK ETKİYE KARŞI  
ZERDEÇALIN KORUYUCU ETKİSİNİN  
MİKROANATOMİK OLARAK İNCELENMESİ**

**Seda ULUDAĞ**  
**İnönü Üniversitesi ve Fırat Üniversitesi**  
**Anatomi Anabilim Dalı**  
**Ortak Yüksek Lisans Programı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Davut ÖZBAĞ**  
**Ortak Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat ÖGETÜRK**  
**Yüksek Lisans Tezi – 2017**

**T.C.**  
**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**RAT HİPOKAMPUSUNDE AKRİLAMİDİN OLUŞTURDUĞU TOKSİK  
ETKİYE KARŞI ZERDEÇALIN KORUYUCU ETKİSİNİN  
MİKROANATOMİK OLARAK İNCELENMESİ**

**Seda ULUDAĞ**  
**İnönü Üniversitesi ve Fırat Üniversitesi**  
**Anatomi Anabilim Dalı**  
**Ortak Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Davut ÖZBAĞ**

**Ortak Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Murat ÖGETÜRK**

**Bu araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
2015/32 proje numarası ile desteklenmiştir.**


**MALATYA**  
**2017**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

İnönü Üniversitesi ile Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüleri Anatomi Anabilim Dalı Ortak Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan; Seda ULUDAĞ'ın "Rat Hipokampusünde Akrilamidin Oluşturduğu Toksik Etkiye Karşı Zerdaçahn Koruyucu Etkisinin Mikroanatomik Olarak İncelenmesi" konulu bu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 30/12/2016

  
Prof. Dr. Davut ÖZBAĞ  
İnönü Üniversitesi  
Jüri Başkanı

  
Yrd. Doç. Dr. Mehmet DEMİR  
Kahramanmaraş Süleymanî İmam Üniversitesi  
Tez Danışmanı  
Üye

Yrd. Doç. Dr. Mustafa CANBOLAT  
İnönü Üniversitesi  
Üye

### ONAY

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun ..... tarih ve ..... sayılı Kararıyla da uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ  
Enstitü Müdürü

# İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	vi
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2. 1. Hipokampus .....	3
2. 1. 1. Hipokampusun İsimlendirilmesi.....	3
2. 1. 2. Hipokampusun Anatomisi .....	3
2. 1. 3. Hipokampus histolojisi .....	6
2. 1. 4. Sıçan Beyin Morfolojisi ve Hipokampus Anatomisi.....	6
2. 1. 5. Hipokampus Fizyolojisi ve Fonksiyonu .....	8
2. 2. BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) (Beyin Türevli Nörotrofik Faktör) ....	9
2. 3. Akrilamid .....	10
2. 4. Zerdeçal .....	12
2. 5. Serbest Radikaller .....	13
2. 5. 1. Oksidatif Stres.....	14
2. 5. 2. Antioksidanlar.....	15
2. 5. 3. Glutasyon Metabolizması.....	15
2. 5. 4. Lipid Peroksidasyonu ve Malondialdehit .....	16
2. 6. Stereoloji.....	16
2. 6. 1. Cavalieri Prensibi ile Hacim Hesabı.....	16
3. MATERYAL VE METOT .....	19
3. 1. Deney Hayvanlarının Temini.....	19
3. 2. Deney Gruplarının Oluşturulması.....	19
3. 3. AA ve CUR Uygulaması .....	20
3. 4. Beyin Dokularının Elde Edilmesi ve Analizlere Hazırlanması .....	20
3. 4. 1. Biyokimyasal Analiz Hazırlığı .....	21
3. 4. 2. Histopatolojik Değerlendirme Hazırlığı .....	21

3. 4. 3. Stereolojik Değerlendirme Yöntemi .....	21
3. 5. Biyokimyasal İşlemler .....	24
3. 5. 1. Redükte Glutatyon (GSH) Düzeyinin Ölçümü .....	24
3. 5. 2. Malondialdehid (MDA) Düzeyinin Ölçümü .....	24
3. 5. 3. BDNF Düzeyinin Belirlenmesi .....	24
3. 6. İstatistiksel Analiz Ve Testler .....	24
4. BULGULAR .....	25
4. 1. Hipokampus Doku MDA Düzeyleri .....	25
4. 2. Hipokampus Doku GSH Düzeyleri .....	26
4. 3. Hipokampus Doku BDNF Düzeyleri .....	27
4. 4. MDA, GSH ve BDNF Düzeyleri Arasındaki İlişki .....	27
4. 5. Histopatolojik Bulgular .....	30
4. 5. 1. Hematoksilen – Eosin Boyamasına ait Histopatolojik Bulgular .....	30
4. 5. 2. LuxolFast Blue Boyamasına ait Histopatolojik Bulgular .....	33
4. 6. Stereolojik Bulgular .....	34
5. TARTIŞMA .....	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	46
KAYNAKLAR .....	47
EK 1- ÖZGEÇMİŞ .....	61
EK 2- ÇALIŞMADA KULLANILAN RAT AĞIRLIKLARI .....	62
EK 3- ETİK KURUL ONAYI .....	63

## TEŞEKKÜR

Bu projenin hazırlanmasından sonlandırılmasına kadar, yüksek lisans eğitimim zarfında bilgisini, hoşgörüsünü, öneri ve desteklerini esirgmeden beni yönlendirendanişman hocam Sayın Prof. Dr. Davut ÖZBAĞ' a sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim.

Tez çalışmalarım esnasında ki destekleri ve yardımlarından dolayı Tıp Fakültesi Dekanımız Sayın Prof. Dr. Ali AYDIN' a ve Anabilim dalı başkanımız Sayın Yrd. Doç. Dr. Hıdır Pekmez' e, Deneysel çalışmalarım sırasında beni yalnız bırakmayan, değerli bilgilerini benimle paylaşan Sayın Yrd. Doç. Dr. Zümrüt DOĞAN' a,

Histopatolojik inceleme ve değerlendirmeler konusundaki yardımları için Sayın Yrd. Doç. Dr. Ebru ELİBOL' a,

Biyokimyasal analizler aşamasında laboratuvarlarını bize açan Sayın Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ' e, yardım ve emeğini esirgmeden bize yardımcı olan Biyolog Erman ERDEMLİ' ye,

İstatistiksel analizler konusundaki kıymetli yardımlarından dolayı Sayın Prof. Dr. Saim YOLOĞLU ve Arş. Gör. Ahmet Kadir ARSLAN hocalarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Akademik hayatta yol gösterici destekleriyle arkamda hissettiğim Sayın Doç. Dr. Tanju TEKER hocam' a,

Yaşamımın her alanında ve her anında olduğu gibi akademik hayatımda da destekleriyle, sevgileriyle yanımda olan canım aileme, arkadaşlarım Arş. Gör. Ebru DUMLUPINAR ve Öğr. Gör. Kübra KARAKUŐ' a,

Bu projeye maddi destek sağlayan İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine teşekkürlerimi sunuyorum.

## ÖZET

### **Rat Hipokampusunde Akrilamidin Oluşturduğu Toksik Etkiye Karşı Zerdeçalın Koruyucu Etkisinin Mikroanatomik Olarak İncelenmesi**

**Amaç:** Çalışmamızda hipokampus üzerine, nörotoksikant olan AA' nın etkileri ve kuvvetli bir antioksidan olan CUR' un koruyucu etkisinin olup olmadığını incelemeyi amaçladık. Literatürde hipokampusun AA' dan hacimsel olarak etkilenip etkilenmediği hususunda herhangi bir bilgiye ulaşamadığımız için, stereolojik ölçümlerimizle bu konuya katkı sağlayacağımızı düşündük.

**Materyal ve Metot:** Çalışmamız için 12 haftalık 200-250 gr ağırlığında olan *Sprague Dawley* türü erkek ratlar tercih edildi. Bu araştırma için, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu' ndan (onay no: 2015/ A-20 olan) onay alınmış ratlar kontrol, Akrilamid, Zerdeçal ve Akrilamid+Zerdeçal olmak üzere dört farklı gruba ayrıldı. AA çözeltisi suda, CUR ise mısır yağında hazırlanarak ratlara verildi. CUR oral gavaj yoluyla 300mg/kg şeklinde 12 gün boyunca uygulandı. AA intraperitoneal enjeksiyonla, 12 gün boyunca günlük doz miktarı 50 mg/kg olarak verildi.

**Bulgular:** Kontrol grubu verileri ile deney grubu verileri karşılaştırıldığında; deney gruplarında hipokampus da MDA seviyesinde önemli derecede artış gözlenirken, BDNF ve GSH seviyeleri ise azaldığı saptanmıştır. Histopatolojik olarak nöronlarda dejenerasyon ve hemorajik hasarlar saptanmıştır. Deney gruplarına yapılan stereolojik yöntemlerden cavalieri prensibine göre alan hesaplarında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

**Sonuç:** CUR, AA' nin rat hipokampusü üzerindeki muhtemel toksik etkilerini en aza indirdiğini tespit ettik. Stereolojik olarak hipokampus alanlarına baktığımızda ise bu ilişkiden etkilenmediğini saptadık. Bunu da çalışma süremizin kısa oluşuna bağlamaktayız.

**Anahtar kelimeler:** Rat, Akrilamid, Curcumin, Stereoloji, Zerdeçal, Hipokampus, Mikroanatomi

## ABSTRACT

### **Microanatomical Examination of the Protective Effect of Turmeric against the Toxic Effect caused by Acrylamide in the Rat Hippocampus**

**Purpose:** In our study, we aimed to investigate effects of the AA which is a neurotoxicity and whether the protective effects of the CUR which is a potent antioxidant on the hippocampus. There is no information in the literature whether the hippocampus is affected by AA volumetrically; we attempted to clarify this issue through our stereological measurements.

**Materials and Methods:** 12 weeks old Sprague Dewley male rats which was weigh 250 grams were selected for our study. An ethical approval was granted by the Inonu University Medical School Experimental Animals Ethics Board with the number: 2015/ A-20. Rats were divided into 4 groups control, Acrylamide, Curcuma, Acrylamide+Curcuma. The AA solution was prepared in the water and CUR was prepared with corn oil and then, it was given to rats. CUR had been applied for 12 days at 300 mg/kg through oral gavages. AA had been injected intraperitoneally for 12 days, at 50 mg/kg daily.

**Results:** Comparison of experimental groups data and control group data revealed that while the MDA levels in the hippocampus increased significantly, BDNF and GSH levels decreased. Histopathologically, neurons exhibited degeneration and hemorrhagic damages. According to the Cavalieri calculation, a stereological method applied to the experimental groups, no significant variation was found between the groups.

**Conclusion:** We determined that CUR minimizes the possible toxic effects of AA on the rat hippocampus. When the hippocampus areas were examined stereologically, we determined that it wasn't affected from this relation. We think that this was due to the short duration of our study.

**Keywords:** Rat, Acrylamide, Curcumin, Stereology, Turmeric, Hippocampus, Microanatomy



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AA</b>	: Akrilamid
<b>BDNF</b>	: Brain Derived Neurotrophic Factor (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör)
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>CL</b>	: Curcuma Longa
<b>CUR</b>	: Curcumin
<b>Dx</b>	: Dexamethasone
<b>GFAP-ir</b>	: Glial fibriler asidik protein-immunoreaktivite
<b>GSH</b>	: Redükte Glutasyon
<b>GSH-Px</b>	: Glutasyon Peroksidaz
<b>OH</b>	: Hidroksil Radikali
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen Peroksit
<b>IARC</b>	: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
<b>İ-R</b>	: İskemi-Reperfüzyon
<b>LTP</b>	: Uzun Süreli Potansiyel Artış
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>NO</b>	: Nitrik Oksid
<b>2O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	: Superoksit Anyonu
<b>PAC</b>	: Pankreatik Adenokarsinoma
<b>PC12</b>	: Purkinje Hücreleri
<b>ROO</b>	: Lipid Peroksil Radikali
<b>ROS</b>	: Reaktif Oksijen Türleri
<b>SOD</b>	: Superoksit Dismutaz
<b>SOR</b>	: Serbest Oksijen Radikaller

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2. 1. Hipokampus'un denizatına benzerliği ve görünümü .	3
Şekil 2. 2. Hipokampus'un CA1, CA2 ve CA3 bölgeleri ve parahipokampal gyrusla birlikte görüntüsü	5
Şekil 2. 3. İnsan ve rat beyin yapılarını gösteren şematik çizim.	7
Şekil 2. 4. İnsan ve rat hipokampuslerinin karşılaştırmalı gösterimi..	8
Şekil 2. 5. Oksidatif stresin hastalıklarla ilişkisi .	14
Şekil 2. 6. Noktalı alan ölçüm cetveli	17
Şekil 3. 1. Hesaplama kullanılan noktalı alan ölçüm cetveli	23
Şekil 3. 2. Hacim hesaplamada sayılan hipokampus ve dentat gyrus üzerine denk gelen noktalı alanlar (+)	23
Şekil 4. 1. Gruplara göre MDA değişim düzeyi	25
Şekil 4. 2. Gruplara göre GSH değişim düzeyi	26
Şekil 4. 3. Gruplara göre BDNF değişim düzeyi.....	27
Şekil 4. 4. Grupların GSH, MDA ve BDNF değişim düzeyi	28
Şekil 4. 5. Kontrol grubuna ait sırasıyla x10, x40 büyütmedeki görüntüler.....	30
Şekil 4. 6. Zerdeçal grubuna ait sırasıyla x10, x40 büyütmedeki görüntüler.....	31
Şekil 4. 7. Akrilamid grubuna ait sırasıyla x10, x40 büyütmedeki görüntüler.....	32
Şekil 4. 8. Akrilamid + Zerdeçal grubuna ait sırasıyla x10, x40 büyütmedeki görüntüler	33
Şekil 4. 9. Tüm gruplara ait myelinizasyon değerlendirmesi..	34
Şekil 4. 10. Gruplara ait rat hipokampus hacim değerlendirilmesi	36
Şekil 4. 11. Gruplara ait rat dentat gyrus hacim değerlendirilmesi	37
Şekil 4. 12. Deney gruplarının, çalışma öncesi canlı ağırlık grafiği	38
Şekil 4. 13. Deney gruplarının, çalışma sonrası canlı ağırlık grafiği	38

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo No</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 4. 1.</b> Gruplarda Biyokimyasal parametrelere ait bulgular.....	29
<b>Tablo 4. 2.</b> Deney gruplarının Hipokampus ve Dentat gyrus bölgelerindeki hacimsel alanları .....	35
<b>Tablo 4. 3.</b> Gruplara ait rat hipokampus hacimlerinde istatistiksel değerler .....	35
<b>Tablo 4. 4.</b> Gruplara ait rat dentat gyrus hacimlerinde istatistiksel değerler .....	36
<b>Tablo 4. 5.</b> Deney gruplarının, çalışma öncesi ve sonrası canlı ağırlık kıyaslaması.....	37



# 1. GİRİŞ

Son yıllarda oldukça popüler olan akrilamid (AA) hayvanlarda ve insanlarda nörotoksik bir madde olarak sınıflandırılmıştır (1). AA, hem merkezi hem de periferik sinir sisteminde aksonal patoloji oluşturan bir nörotoksik olarak bilinmektedir (2-5).

Subkronik, düşük seviyeli mesleki AA maruziyeti; ataksi, iskelet kas zayıflığı, ellerde ve ayaklarda uyuşma ile karakterize olan nörotoksositeye yol açabilirliği gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda, AA'nın günlük doz miktarı 20-50 mg/kg oral yolla beslenen ratlarda kümülatif nörotoksosite ve yürüyüş anormalliklerine sebep olduğu bildirilmiştir (6, 7).

Deneysel çalışmalar göstermiştir ki, AA'nın belli doz ve belli sürede sistemik olarak alınması toksikasyona ve kanserleşmeye neden olabilir (8, 9).

Birçok hasara neden olan AA sigara dumanı bileşenleri arasında yer aldığı ve yüksek sıcaklıkta pişirilen gıda maddelerinde meydana geldiği bildirilmiştir (10).

Besinler 120 °C'nin üzerindeki sıcaklıklarda pişirildiğinde çok miktarda AA oluşmaktadır. AA'nın oranı uygulanan sıcaklık ve zamana göre bir artış gösterdiği bildirilmiştir (11).

Vücudun en önemli non-enzimatik antioksidan moleküllerinden biri olan Redükte glutatyon (GSH), serbest oksijen radikallerini (SOR) detoksifiye ederek oksidatif stresin oluşturacağı zararlara karşı koruyucu rodedir. Vücutta uzun süreli yüksek AA maruziyeti, tüm vücut dokularında GSH azalmasına yol açmaktadır. Glutatyon hücrelerin antioksidan savunma sisteminde rol almaktadır. Lipid peroksidasyonunda önemli olan malondialdehit (MDA) ile GSH arasında ise bir ters orantı bulunduğu bildirilmektedir (12).

Oksidatif metabolizma sırasında meydana gelen serbest oksijen radikalleri (SOR) hasarının önlenmesinde süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz gibi önemli hücre içi savunucu enzimler rol alırlar (13). Hücre içi savunma sistemlerinin eksik ya da yetersiz olduğu durumlarda oksidatif stres açığa çıkar (14).

Antioksidan özelliğe sahip curcumin (CUR) (15) birçok çalışmada kullanılarak kardiyovasküler ve pulmoner hastalıklarda teropotik bir ajan olduğu ortaya çıkarılmıştır (16).

Programlanmış hücre ölümü üzerine olan etkisi sebebiyle antioksidan (17), antiinflamatuvar (18), antikanserogenik (19) özelliklere sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır.

Yaptığımız literatür çalışmaları sonucunda ne AA ile rat hipokampusunda nörodejenaratif etki oluşturduğuna dair bir çalışmaya nede hipokampuste hasar oluşturulmuş ratlarda CUR maddesinin koruyucu etkisi olduğuna gösteren bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamızda rat hipokampusunda hem AA ile hasar oluşturmayı hemde rat hipokampusunda oluşturulmuş hasar üzerine CUR maddesinin koruyucu etkilerinin histopatolojik ve biyokimyasal düzeyde incelenmesi amaçlanmıştır.

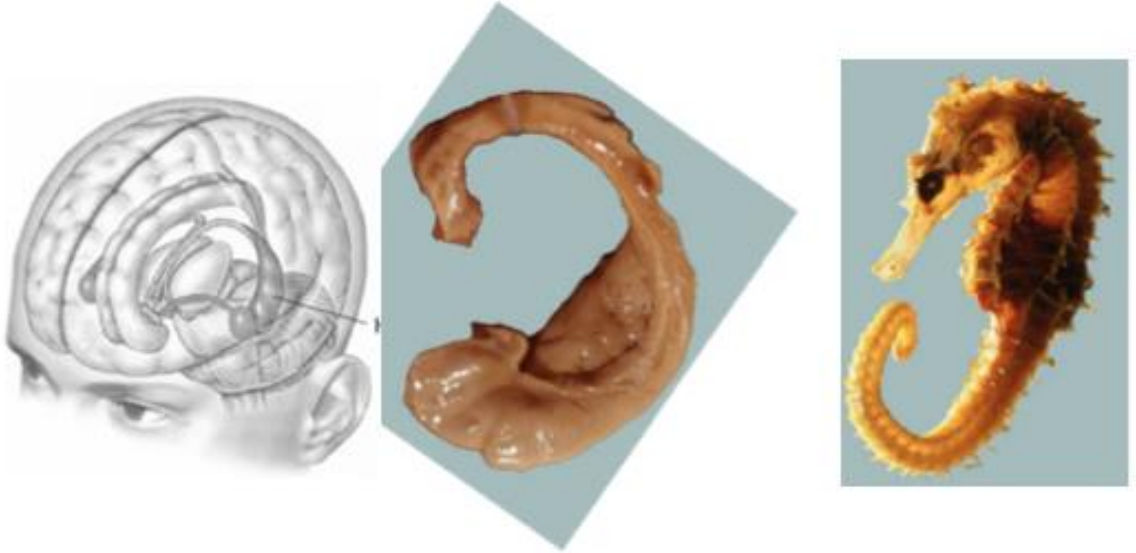


## 2. GENEL BİLGİLER

### 2. 1. Hipokampus

#### 2. 1. 1. Hipokampusun İsimlendirilmesi

*Julius Caesar Arantius* insan vücudunun farklı anatomik yapılarını keşfeden, 16. yy' ın öncü anatomist ve cerrahlarından biridir. *Arantius, De Humano Foetu Liber* isimli çalışmasının ilk bölümünde 1587 de hipokampusun tanımını yayınlamıştır. Yani ilk kez italyan anatomist tarafından beynin medial temporal lobu içinde keşfedilip yine kendisi tarafından isimlendirilmiştir (20, 21). (Şekil 2. 1.)



Şekil 2. 1. Hipokampus'un denizatına benzerliği ve görünümü (22).

#### 2. 1. 2. Hipokampusun Anatomisi

Hipokampus, lateral ventrikülün alt boynuzu boyunca seyrederek ve gri cevher tabakasından meydana gelmiştir. Filogenetik olarak bakıldığında en eski beyin kısımlarından olduğu söylenmektedir. Kesitlerinde C harfi şeklindedir ve yaklaşık uzunluğu 5 cm olarak bilinmektedir. Görüntüsünden ötürü denizatına benzetilerek hipokampus adını almıştır (23, 24). (Şekil 2. 1.)

Hipokampus' un büyük bir çoğunluğu lateral ventrikülün içinde olup serebral korteksin ventralden içe doğru kıvrılan uzamış parçası şeklindedir (25). Medial

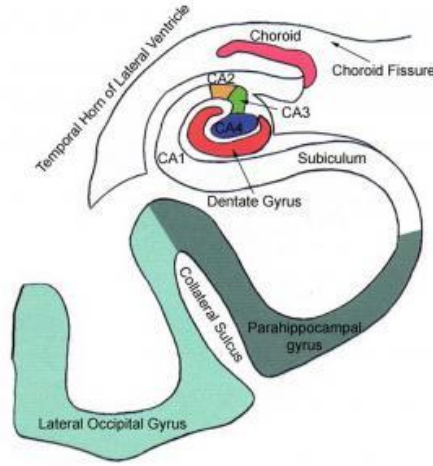
temporal lobda yer alan hipokampus' un komşuluğunda lateral ventrikül ve bazal ganglionlar bulunur (26).

Hipokampus ön ucunun parmakı yapıya benzerliğinden dolayı bu kısım digitationes hipokampi ve devamı da pes hipokampi olarak adlandırılmıştır. Gyrus parahipokampalis' in entorinal parçasıyla doğrudan devamlı olan kısmı subiculum iken, gyrus dentatus ile devamlı olan kısım da hipokampus proprius' dur (27).

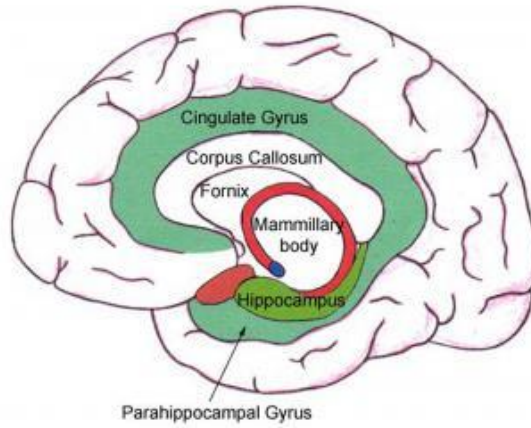
Hipokampusun anatomik olarak cornu ammonis, gyrus dentatus ve subiculum olmak üzere üç parçadan oluştuğunu söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır (28).

Gyrus dentatus, gyrus parahipokampalis ve hipokampus arasında yer alır. Inferior kısmında subiculum, medial tarafta fimbria fornicis ve lateralde de hipokampus ile bağlantılı olarak bulunur. Fimbria ile gyrus dentatusun bağlantılı olduğu medial kenarda sulcus fimbriatus dentatus oluşumu görülür. Gyrus dentatus ile gyrus parahipokampalis' in subicular parçası arasında sulcus hipokampalis seyretmektedir (29). Subicular kısım; subiculum, presubiculum ve parasubiculum' dan meydana gelmektedir (29, 30).

Hipokampus, dentat gyrus ve subiculum hipokampal formasyonu oluşturan komşu temporal bölgeler olarak söz edilmektedir. Subiculum, parahipokampal gyrus' un içerisinde yer alırken dentat gyrus ise hipokampus' un lateral yüzü boyunca dar bir bant olarak uzanır. CA1, CA2 ve CA3 olarak ayrılan üç alt bölüme ayrılan hipokampus eferent liflerini entorinal alana, subikuluma ve septal çekirdeklere projekte ettiğinden komşusu olan beyin alanlarıyla ilişkilidir (31). (Şekil 2. 2)



2



2

**Şekil 2. 2.** Hipokampus'un CA1, CA2 ve CA3 bölgeleri ve parahipokampal gyrusla birlikte görüntüsü (32).

Limbik halkayı prefrontal korteks, septum amigdala, hipotalamusun paraventriküler çekirdeği, gyrus cinguli gibi yapılarla oluşturur (33).

Hipokampus, limbik sisteme papez halkasının oluşumunda rol alarak yer alır. Hipokampus' dan başlayan fornix vasıtasıyla corpus mamillare' ye uzanan, corpus mamillare' den tractus mamillothalamicus vasıtasıyla nuclei anteriores thalami' ye, nuclei anteriores thalami' den gyrus cinguli' ye, gyrus cinguli' den cingulum aracılığı ile yine hipokampus' a dönen yolların oluşturduğu sistem Papez halkası olarak adlandırılmaktadır. Cerebral korteksin gyrus cinguli vasıtasıyla hipokampus' u, hipokampus' un da hipotalamus' u etkilemesiyle bazı emosyonel davranışların dışı



vurumu esnasında beliren otonom aktivitenin düzenlenmesini sağlayan bir devre meydana getirir (34).

Fornix' lerin orta hattan uzaklaştığı yerde, fornix' ler arasında çaprazlaşarak iki hipokampus' u birbirine bağlayan yapıya commissura hipokampi denir.

Küçük bir uyaranda bile alınan bu uyarı hipokampus' un hemen her yerine ulaşır. Hipokampus' un uyarılmasında kızgınlık, sakinlik ve hiperseksüalite durumlarından biri görülebilir. Hafif uyarı durumunda, uyarım bitse dahi birkaç saniye boyunca epileptik nöbet gözlenir. Bu nöbetleri yaşayan birey; koku, görme, işitme, dokunma ve gerçek olmadığını bildiği halüsilasyonlar şeklindedir.

Hipokampus' un cerrahi girişimle patolojik durumunda çift taraflı çıkarılan kişide önceden öğrendiği şeyleri yeterli düzeyde yapabiliyorken, yeni bir şey öğrenemediği gözlenir. Hasta anlık hatırlamalarda bulunurken günlük gördüğü kişilerin yüz ve isimlerini hatırlayamaz (35).

### **2. 1. 3. Hipokampus Histolojisi**

Telencephalon beyin korteksinin büyük bir kısmını oluşturarak serebral hemisferlere kaynaklık edip olfaktor bulbus ve hipokampus' a farklılaşır. Ve gelişimi koroidal fissürün üzerinde yer alan hemisfer kalınlaşmasından meydana gelir. En erken gelişen komisürler anterior ve hipokampal komisürlerdir. Bu komisürler olfaktor bulbusları ve hipokampusları birleştirmede yer alacaklardır (31).

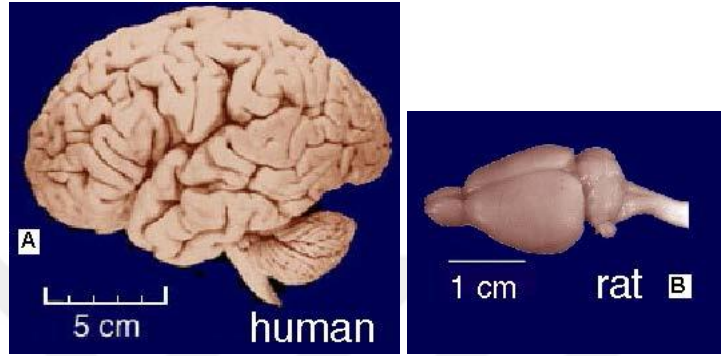
Hipokampus histolojik olarak incelendiğinde ventriküler düzeyden derine doğru yedi adet tabakaya sahip olduğu bilinmektedir. Bu tabalar şu şekilde sıralanmaktadır:

1. Alveus hippocampi
2. Stratum oriens
3. Stratum pyramidale
4. Stratum lucidum
5. Stratum radiatum
6. Stratum lacunosum
7. Stratum moleculare'dir (36, 37).

### **2. 1. 4. Sıçan Beyin Morfolojisi ve Hipokampus Anatomisi**

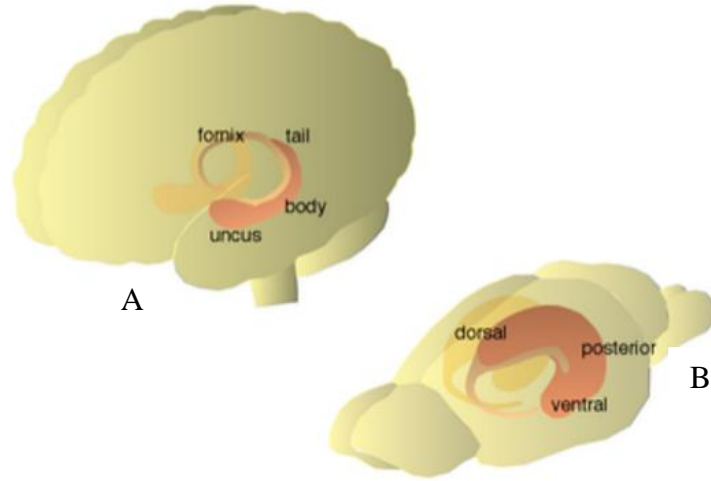
Araştırmacıların ilk denemelerinden günümüze kadar deneysel çalışmalar klinik hekimlik için rehber olmuştur. Tüm laboratuvar hayvanları arasında kemirgenler biyomedikal araştırmalar için en çok tercih gören hayvan olarak yer almaktadır (38, 39).

Dorsal ve ventral olarak iki kısma ayrılır. Yanlardan lateral ventriküller dorsal hipokampusu kuşatır. Sıçan gyrus dentatusu beynin medialinde yer alırken en gelişmiş gyrus dentatusun da insanlarda olduğu bilinmektedir (40, 41). Sıçan ön beyninin büyük bir bölümünü hipokampus oluşturmaktadır (42). Tüm memeli ve sıçan hipokampusları subiculum, gyrus dentatus ve etorhinal korteks'den oluştuğu bildirilmiştir (43-45). (Şekil 2. 3)



**Şekil 2. 3.** İnsan ve rat beyin yapılarını gösteren şematik çizim A) gyrus ve sulcuslar belirgin, B) Rat beyni için tipik olan lisencephaloz görülmekte, beynin ön bölümünde belirgin halde görülen bulbus olfactoriuslar (46).

Kemirgenlerde serebellum bol kıvrımlı bir görüntüye sahiptir. Orta, yan lob ve dış yanlarda kafatasının periotik kapsülün içerisinde yer alan parafloküler loblar olarak 5 ayrı kısımdan oluşmaktadır. Parafloküler loblar kemirgenler de görülen bir özelliktir ve içerisine yerleştiği periotik kapsül petros kemiğin uzantısı şeklindedir (47).



**Şekil 2. 4.** İnsan ve rat hipokampuslerinin karşılaştırmalı gösterimi. A) Sol tarafta insan hipokampusu uncus, gövde ve kuyruk şeklinde B) Rat hipokampusunun ventral, posterior ve dorsal kısımlarına karşılık gelmektedir (48).

#### **2. 1. 5. Hipokampus Fiziyojisi ve Fonksiyonu**

Hipokampus' un uç kısmı amigdoloid çekirdeklere uzanırken, bir kenarı ise parahipokampal gyrus ile birleşir. Temporal ve parietal lob kısımlarıyla birlikte hipokampal formasyon olarak isimlendirilir. Uyarılan hipokampus, forniks aracılığıyla limbik sistemin diğer bölümlerine sinyaller gönderir. Böylelikle hipokampus gelen duysal sinyallerle uygun davranışları başlatan bir kanal olarak nitelendirilebilir. Hipokampus aşırı uyarılabilme gösterebilmektedir. Bu uyarılabilme hipokampus korteksinin bazı alanlarının üç sinir hücresi tabakasından meydana gelmesidir. Hipokampus' un çift taraflı çıkarılmasına bağlı olarak gelişen öğrenme yeteneğinin kaybı bu bölgenin öğrenme üzerindeki önemli rolünü göstermektedir. Yeni edinilen bilgilerin kalıcı olmasında tekrarlanması gereken sinyalleri depo alanlarına taşıyan hipokampus kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe çevrilmesinde rol alır (49).

Hipokampus temporal lob içine invajine olduğu için yalnızca beynin parçalanması durumunda gözlenebilir. Afferent ve efferent lifler içeren hipokampus' u kaplayan beyaz cevhere alveus denilmektedir. Alveus içinde yer alan aksonlara fimbria denir ve fimbrialar daha sonra forniks olarak devam ederler (50).

Hipokampus' a doğrudan ya da dolaylı olarak tüm duyuyla ilgili birçok sayıda afferent lif gelir. Bu duyuvarın hipokampus' u terk edişi forniks aracılığıylaadır. Miyelinli liflerin biraraya gelmesiyle oluşan forniks; talamus, hipotalamus ve septal sahada sonlanır. Bu da hipokampus ile subkortikal bölgelerdeki farklı devrelerin mevcudiyetini

gösterir. Hafıza bilhassa kısa süreli hafıza üzerinde rolü olan hipokampusun olmaması durumunda, sözlü ya da sembolik anıların saklanması muhtemel olmayacaktır (51). Görsel ve uzamsal bilgiler sağ hipokampus' u aktive ederken sözel bilgilerde sol hipokampus' u aktive ettiği bilinmektedir (52).

Hafıza ve öğrenme, limbik sisteminde bulunduğu, merkezi sinir sisteminin bazı bölgeleri ile ilgili karmaşık fonksiyonlardır. Anlık kazanılan bilgilerin biriktirilmesinde formatio hippocampi' nin önemli rolü olduğu bilinmektedir. Hipokampus' un patolojisi durumlarında kısa süreli hafızanın uzun süreli hafızaya dönüştüremediği izlenmiştir. Patolojinin sol hipokampus' da görüldüğü durumlarda sözel hafıza daha çok etkilenirken, sağda görülen patolojilerde görsel hafıza etkilenmektedir (34). Hipokampus öğrenme ve hafıza üzerinde önemli bir etkinliğe sahiptir. Yeni oluşmuş bilgilerin saklanması ve kısa süreli bellekteki anıların uzun süreli belleğe taşınmasında görev alır. Böylelikle hipokampus de meydana gelebilecek bir hasar bu fonksiyonları da sekteye uğratacaktır (24, 53). Uzun süreli bellek için ilk girdilerin temin edilmesi, bunlarında uzun süreli belleğe geçebilmesi, uzun süreli belleğin devam ettirilebilmesi için gerekli olan sinaptik bağlantıların meydana gelmesi ve kuvvetlendirilmesi gibi hayati bir rol alır (54).

Duyusal uyarılar (görme, işitme, koku, dokunma, iç organ duyuları vs.), hipokampusü aktive eder ve hipokampus ventral talamusa, hipotalamusa, limbik sistemin diğer alanlarına sinyaller gönderir. Bu bilgiler ışığında limbik sistemi etkileyen hipokampus, davranışların şekillenmesinde etkili bir faktördür. Bu ifadelerden yola çıkılarak hipokampusun, duyuşal sınırları kendi içerisinde geçiren ek bir kanal rolünü üstlendiği anlaşılabilmektedir (55).

## **2. 2. BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) (Beyin Türevli Nörotrofik Faktör)**

BDNF geninden sentezlenen bir salgı proteinidir. Bu protein nörotrofin ailesine ait bir büyüme faktörüdür (56). Merkezi ve periferik sinir sisteminin varolan nöronları üzerinde etkiye sahiptir. Yeni meydana gelmiş sinir hücresi ve sinapsların farklılaşması ve büyümesine katkıda bulunur. BDNF, mevcut nöronların da canlılığının süregelmeye imkân tanır. Uzun süreli hafızada da ayrıca önem arz etmektedir (57, 58).

BDNF küçük dimerik bir protein olarak bilinmektedir. Bu proteinin, sınırların büyümesinde ve nöronların gelişiminde sorumluluğu bulunmaktadır. Öğrenme ve hafıza için anahtar molekül olarak anılmaktadır (59).

Ağırlıklı olarak nöronlarda sentezi gerçekleşen ve beyinde yaygın olarak bulunan BDNF' nin en fazla bulunduğu bölge hipokampus ve korteks serebri olarak bilinmektedir (60).

Erişkin beyinde BDNF fonksiyonları daha az anlaşılmış olmasına rağmen, BDNF' nin erişkin dentat gyrus ve striatumda nörojenezi teşvik ettiği bulunmuştur. Ayrıca öğrenme ve hafızanın temelini oluşturan uzun süreli sinaptik etkinliği artırmada ki potansiyel artışında da önemli bir rol oynadığı görülmüştür. Hafıza ve öğrenmeyi etkileyen BDNF salgısının LTP (Long Term Potentiaton)' de ki BDNF' yle doğrudan rolü olduğu bildirilmektedir.

Bir başka bakımdan da hipokampusda BDNF ifadesinin en yüksek olması durumunda, üç meta analiz göstermiştir ki karşılık gelen aleller daha düşük hipokampal hacimle ilişkilidir (61).

Sayısız çalışmalarla, altta yatan mekanizmanın hala belirsiz olmasına rağmen egzersizin bellek performansını teşvik ettiği gösterilmiştir. Zoraki yüzme ve koşu egzersizleri hipokampusta BDNF yolu aracılığıyla bilişsel ve beyinle ilişkili görevleri desteklediği görülmüştür. Beyinde BDNF bellek performansı ve biliş açısından kritik bir rol oynar (62).

Plazma ve serum düzeyinde BDNF azalması, nörodejeneratif ve ruhsal bozukluklarda davranışsal ve bilişsel eksikliklerin gözlenmesiyle ilişkilendirilmiştir. İnsanlarda yüksek BDNF düzeyleri, konumsal hafıza performansının ilerlemesi ve hipokampal hacmin genişlemesiyle bağlantılandırılmıştır. Yine yapılan çalışmalarda, yaşlılarda artmış hipokampal boyutun yüksek BDNF konsantrasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda mikro ve makroyapısal değişiklikler yalnız başına başarılı olarak araştırılmış veya alternatif olarak BDNF serum seviyelerindeki varyasyonlarla birlikte makroyapısal değişiklikler çalışılmıştır (63).

### **2. 3. Akrlamid**

Molekül ağırlığı 71,09 g/mol olan ve poliakrilamid sentezinde kullanılıp, suda, alkolde, dietil eter ve asetonda çözülebilen oda sıcaklığından etkilenmeyen bu kimyasal bileşik UV ışığında kaynama noktasında polimerize olur (64).

Beyaz renkli, kokusuz, katı kristaller şeklinde ve suda çözünürlüğü iyi olan hem zayıf asidik hemde zayıf bazik karakterdedir (65).

Doğal olarak bulunmayan kimyasal sentez ile açığa çıkan toksik bir madde olduğu bilinmektedir. Kimyasal olarak sentezlenen AA; tekstil, kâğıt, kozmetik sanayi

gibi birçok alanda kullanımı mevcuttur. AA ve bisakrilamid polimerizasyonu ile poliakrilamidler meydana gelmektedir. Matbaacılık alanında kâğıdın dayanıklılığını artırmak amacıyla poliakrilamidler kullanılmaktadır. Deoderont ve losyon gibi birçok kozmetik ürün içerisinde de bulunmaktadır (66, 67).

Petrol kuyusu işlemlerinde akış kontrol maddesi ve su arıtımında pıhtılaştırıcı madde olarak kullanılan poliakrilamidlerin endüstriyel üretiminde yaygın olarak kullanılan akrilamid önemli bir kimyasaldır (68). Su arıtma, kozmetik ve jel elektroforezi için bilimsel ve endüstriyel süreçlerde kullanımı mevcuttur (69).

Tütün dumanı ve nişastaca zengin yüksek sıcaklık da pişirilmiş gıdalarda bulunmaktadır (70, 73).

Yüksek sıcaklıkta pişirilen bazı nişastalı besinlerde ve bitkisel kökenli gıdalarda oldukça yüksek oranda bulunmaktadır (74). Gıdalara ısı uygulama işlemleri sağlık için yararlı olan antioksidanlar ve antimikrobiyaller gibi ajanları oluşturabildiği gibi potansiyel zararlı bileşiklerde meydana getirebildiği bildirilmektedir (75).

Karbonhidratça zengin besinlerde belli seviyelerde bulunan bu kimyasalın kansorejen olduğu tespit edilip oluşumunu azaltma çalışmaları yapılmıştır (76). Gıda işlemleri sırasında üretilen akrilamid haberlerinin popüleritesinden sonra akrilamid çalışmaları hız gösterdi, mesleki maruziyet ile birlikte beslenme insanlarda çevresel akrilamid maruziyetinin kaynağı olarak görülmektedir (77). Bu nedenlerden ötürü akrilamid mesleki ve halk sağlığı açısından hayati bir tehdittir (78).

Çocukların günlük akrilamid alım oranı, yetişkinlerden 2-3 kat daha fazladır (79). Bunun olası nedeni ise çocukların yüksek akrilamid içeren kekler ve patetes cipslerini daha sıkça tüketmeleridir (80).

Yapılan çalışmalara göre akrilamid hayvanlarda ve insanlarda nörotoksik bir madde olarak sınıflandırılmıştır (1).

Laboratuvar hayvanlarıyla yapılan çalışmalar neticesinde, AA' nin sinir ve üreme sistemlerinde hücre harabiyete neden olduğu ve özellikle endokrinale hissiyata sahip dokularda kontrolsüz hücre gelişimini hızlandırdığını kanıtlanmıştır (81, 82).

Subkronik, düşük seviyeli mesleki akrilamid maruziyeti; ataksi, iskelet kas zayıflığı, ellerde ve ayaklarda uyuşma ile karakterize olan nörotoksositeye yol açabilir.

Akrilamid günlük doz miktarı 20-50 mg/kg şeklinde oral yolla beslenen ratlarda kümülatif nörotoksosite ve yürüyüş anormallikleri görülmüştür (6, 7).

AA, vücuda girdikten sonra oksidasyona uğramasının ardından genotoksik bir metabolit olan glisidamide dönüşümü gerçekleşir (83). AA' nin memeli dokularında

glisidamide dönüşümü, fare ve sıçanlar ile yapılan çalışmalarda çeşitli dokularda tümörler meydana getirmesi AA' nın 1994 yılında Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından “ihtimalen insanlar için kanserojen” şeklinde değerlendirmesine sebebiyet vermiştir (84).

Hem merkezi hemde periferik sinir sisteminde aksonal patoloji yaratan bir nörotoksikdir (2-5).

Akrilamid kökenli nörotoksisite hem deneysel hayvanlarda hemde insanlarda oluşturulmuş ve kas koordinasyon bozukluğu, iskelet kas güçsüzlüğü ile kilo kaybına yol açtığı görülmüştür. İnsan popülasyonun da epidemiyolojik çalışmalarla yalnızca nörotoksisite saptanmış olmasına karşın (2, 85) hayvanlarda genotoksisite, karsinojenite ve üreme toksisitesini başlatabildiği saptanmıştır (85).

Oksidatif hasar akrilamidle indüklenen nörotoksisitenin mekanizmalarından biri olduğu ileri sürülmüştür (86).

#### **2. 4. Zerdeçal**

Curcuma Longa, Zingiberaceae familyasından gelen bilhassa Hindistan ve Çin' de yaygın bir şekilde bulunan bir bitki türüdür (87, 88). Hint safranı olarak da bilinmektedir. İlk kez Vogel tarafından 1842 yılında aktif bileşeni olan curcuminin izolasyonu yapılmıştır. Bu aktif bileşen baharatın % 2 ile % 52' sini oluşturmaktadır ve suda neredeyse hiç çözünmemektedir (89). Bitkiye ait köklerden elde edilen turmeriğin Hindistan' da uzun yıllar kullanıldığı bilinmektedir. Turmeriğin aktif maddesini curcumin oluşturmaktadır. CUR portakal sarısı rengiyle gıda boyası işlemlerinde de tercih edilmektedir. Mutfaklarda yer alan köri baharatının da ana bileşeni olduğu bilinmektedir.

CUR' un son yıllardaki yaygın kullanımını birçok araştırmacı için çalışma konusu olarak görülmüştür. Yapılan bazı çalışmalarda CUR' un antioksidan, antiinflamatuvar, immün sistem düzenleyici, antitümoral ve antipsoriyatik etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir (87, 89).

İ-R (iskemi-reperfüzyon) hasarı; son yıllarda üzerinde yapılan çalışmalarla popüler olan, dokularda yetersiz oksijen olması durumundan kaynaklanan tüm organ ve sistemleri ilgilendiren hücresel olaylar dizisidir. Dokulara yeteri kadar oksijen ile metabolik ihtiyaçların ulaştırılamaması durumunda oksidatif stresin meydana geldiği bilinmektedir. Bu metabolik olayın sonucu olarak çoklu organ yetmezliğine varacak düzeyde ciddi klinik tablolar ortaya çıkarabilir (90).

CUR' un böbrek, kalp, karaciğer ve beyin dokularında oluşturulmuş İ-R hasarındaki oksidatif stresi ve doku hasarlanmasını azaltarak, antioksidan özelliği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (91).

CUR' un inflamatuvar özelliğe sahip güçlü bir ajan ve birçok kanser çeşidine karşı güçlü terapötik potansiyelinin bulunduğu birçok çalışmanın katkısıyla ispatlanmıştır. CUR transkripsiyon faktörü, protein kinazlar, büyüme faktörü ve diğer enzimleri içeren hücre sinyal yollarının modülasyonu aracılığıyla geniş ölçüde tümör hücrelerinin hücre canlılığı, çoğalması ve anjiogenezinin gerçekleşmesini önlemektedir. Yapılan çalışmaların eşliğinde CUR, sırasıyla büyümesinde ve pankreas kanseri kemoterapi direncinde rol oynayan nukleer faktör-kappa B transkripsiyon faktörünün aktivasyonu hafiflettiği kanıtlanmıştır (92, 93).

Çeşitli biyolojik ve farmakolojik etkilerinden dolayı dikkat çeken CUR, özellikle kanser ve enflamatuvar hastalıkların tedavisinde etkileri yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Artan kanıtlarla, CUR' un çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda koruyucu role sahip olduğu söylenebilir (94).

İn vivo ve in vitro olarak yapılan çalışmalarda göğüs kanseri hücrelerinin çoğalmasını engellediği gösterilmiştir (95). Pankreas ve kolon kanseri gibi birçok kanser türünde de önemli klinik etkisi olduğu vurgulanmıştır (96).

Çalışmalar CUR' un son derece umut verici anti-kanser bir madde olduğunu ortaya çıkarmaya devam etmektedir. Güçlü bir bağışıklık modülatörü olarak da görüldüğü bildirilmektedir (97).

Radyo-kemoterapi kaynaklı oral mukozit tedavisinde hızlı yara iyileşmesi ve hasta uyumu açısından, CUR' un klorheksidin ağız yıkamadan daha iyi olduğu saptanmıştır (98).

## **2. 5. Serbest Radikaller**

Serbest radikaller, atomların ya da moleküllerin dış orbitallerinde paylaşılmamış tek sayıda elektron taşımasıdır (99). Yüksek enerjili elektronlar çevrelerindeki diğer elektronları ayırarak yapılarını bozma yönünde faaliyet gösterirler. Bu durumda serbest radikalleri hem tehlikeli hemde kullanışlı yapar (100, 101).

Hücrelerin biyomoleküler yapılarına etki eden serbest radikaller bu yapıların bozulmasına da sebebiyet verirler. Biyolojik mekanizmalardaki reaktif oksijen türleri (ROS); süperoksit anyonu ( $2O_2^-$ ), hidroksil radikali (OH $\cdot$ ), nitrik oksit (NO $\cdot$ ), peroksil

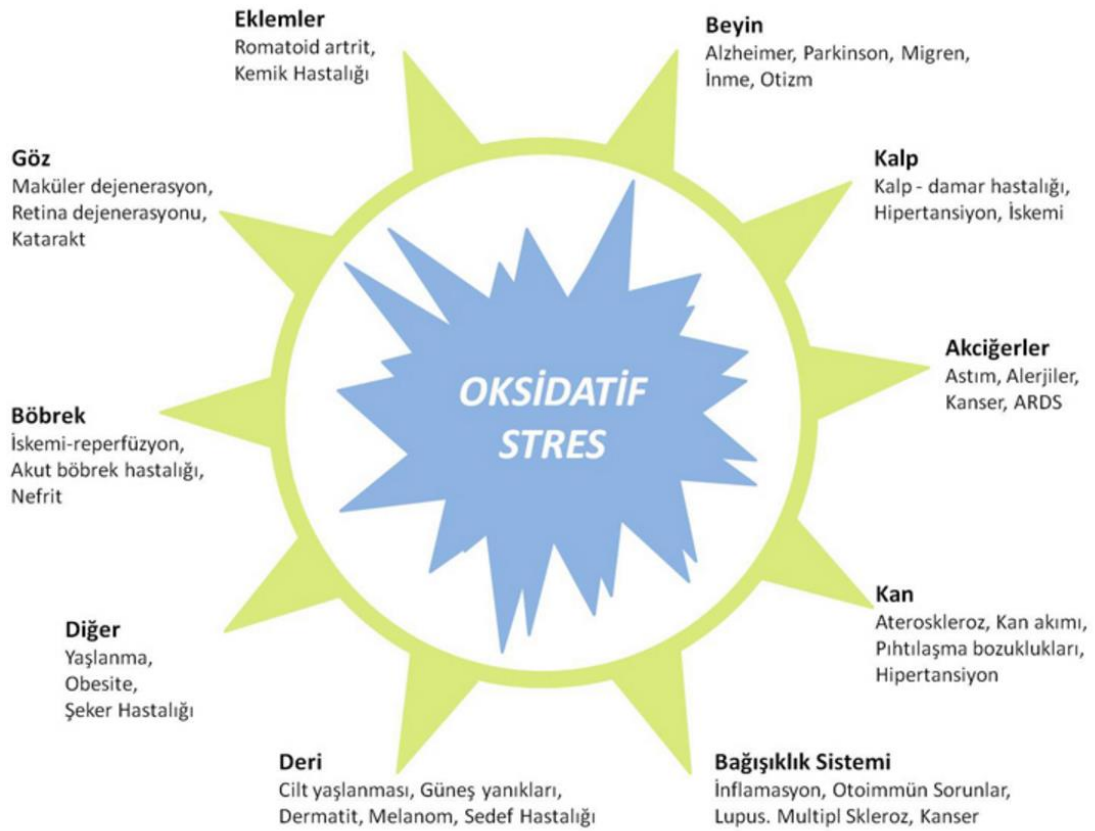


radikali (ROO<sup>•</sup>) gibi serbest radikaller ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) oksidatif stresin en önemli nedenlerini meydana getirirler (102).

### 2. 5. 1. Oksidatif Stres

Canlılar için hayati öneme sahip oksijen molekülü, hücrede enerji üretim süreçlerinde kullanılmaktadır. Aşırı miktarda reaktif ve potansiyel zararı olan serbest oksijen radikalleri enerji elde etme prosesinin doğal bir yan ürünüdür. Serbest radikallerin organizmada oluşma hızı ve bunların bertaraf edilme hızları arasında bir denge bulunmaktadır. Bu durum ise oksidatif denge olarak bilinmektedir. Oksidatif denge varolduğu müddetçe serbest radikaller organizmayı etkilememektedir. Serbest radikallerin oluşma hızındaki artma veya ortadan kaldırılma hızındaki düşüş oksidatif dengenin bozunmasına sebep olur. Bu radikallerin hücredeki artışı hücre fonksiyonları üzerine yapmış oldukları negatif etkiye oksidatif stres veya oksidatif hasar adı verilmektedir (103).

Ateroskleroz, nörodejenaratif hastalıklar, kanser ve diyabet gibi hastalıkların patogenezinde rol oynayan oksidatif stres, yaşlanmayla birlikte artmaktadır (104, 105).



Şekil 2. 5. Oksidatif stresin hastalıklarla ilişkisi (106).

Serbest radikallerin yol açtığı hasarı oksidatif stres olarak bilmekteyiz ve bu hasar; DNA hasarı, enzim aktivitelerinde ve lipid metabolizmasında anormallikler, lipid peroksidasyonu ile membran yapısı ve fonksiyonlarında bozulma membran proteinleri ve taşıyıcı proteinlerin tahribatı ile karakterizedir. Progeria, ateroskleroz, kanser, inflamasyon, romatoid artrit, nörodejeneratif hastalıklar, karaciğer bozuklukları gibi çok sayıda patolojik durumdan sorumludur (107).

Serbest oksijen radikali üretiminde meydana gelen artış sonucunda antioksidan kullanımı artmakta ve bu kullanım sonucunda antioksidan kapasitesinin düşmesine sebep olmaktadır. Bu süreç vücudun oksidatif atağa karşı savunmasını güçsüzleştirmektedir (108).

SOR' ni temizleyen glutasyon (GSH), antioksidan savunma sisteminin önemli bir unsurunu oluşturmaktadır (109).

### 2. 5. 2. Antioksidanlar

Serbest radikallerin doğurduğu zararlı etkilere karşı vücutta antioksidan savunma sistemi oluşturulmuştur. Oluşturulan bu sistemde kullanılan moleküller ise antioksidanlar olarak bilinmektedir.

Antioksidanların etki sistemi:

1) SOR' ni tutma ve onları daha zayıf yeni moleküle dönüştürme antioksidanların **toplayıcı etkisi** olarak bilinmektedir. Antioksidan enzimler, trakeobronşiyal mukus ve küçük moleküller bu yönde etki ederler.

2) Vitaminler ve flavanoidlerin sahip olduğu gibi SOR' leri ile etkileşip onlara bir oksijen vererek fonksiyonlarını azaltma veya inaktif şekle dönüştürme **bastırıcı etki** olarak adlandırılmaktadır.

3) Hemoglobinin, seruloplazmin ve minerallerin gösterdiği **zincir kırıcı etki** ise SOR' ni bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici yönde etkiye sahiptir.

4) Serbest radikallerin meydana getirdiği hasarın giderildiği söz konusu etki ise onarıcı etki adı altında bilinmektedir (110).

### 2. 5. 3. Glutasyon Metabolizması

GSH, hücrelerdeki birincil antioksidan bariyerin önemli bir molekülüdür, antioksidan etki gösterir. Serbest radikalleri de detoksifiye eder ve bu doğrultuda serbest radikalleri süpürür ve hidrojen peroksidi azaltıcı yönde etki eder. Oksidatif stresle meydana gelen hidrojen peroksit, glutasyon peroksidaz enzimi ve GSH' in etkisiyle

suya yıkım olayı gerçekleşir. Hücrelerin korunmasında ikincil antioksidan bariyeri oluşturanlar ise glutatyon bağımlı enzimlerdir. Ve serbest radikallerin yayılmasını engellerler. Serbest radikallerce üretilen ürünlerin detoksifikasyonunu gerçekleştirmektedir. GSH bağımlı proteinler hücrenin antioksidan kapasitesini artırarak oksidatif stresin hasarından koruyucu etki gösterir (111).

#### **2. 5. 4. Lipid Peroksidasyonu ve Malondialdehit**

Lipid peroksitleri toksik ve hücre içi hasar geliştirme özelliğindedirler. Lipid peroksitleri yüksek ısıda keton, asitler ve aldehitler oluşturmak üzere ayrışır ve bu ürünler hoş olmayan kokuya sahiptirler (112, 113). Lipid peroksidasyonunda, reaktif ara ürünler vasıtasıyla aldehitler; MDA ve birçok son ürünler meydana gelmektedir. Meydana gelen bu aldehitler arasında en iyi bilinenlerden olan MDA, zar doymamış yağ asitlerinin oksidasyonun belirteci olarak, lipid peroksidasyonunun önemli göstergesi olarak bilinmektedir (114).

#### **2.6. Stereoloji**

Nesnelerin; sayı, uzunluk, alan ve hacimsel sayısal değerleriyle uğraşan yöntem bilimi olarak adlandırılmaktadır. İki boyutlu kesit görüntüsünden, üç boyutlu kesit görüntülerinin anlaşılmasına imkân tanır. Makroskobik ve mikroskobik yapıların morfolojisini çalışan araştırmacıların stereolojik metotları bilmesi, geleneksel metotlarla uygulanan birçok hatanın düzeltilmesine fayda sağlar (115, 116).

Bilimsel dergilerin birçoğu, sayısal veriler içeren çalışmalarda stereolojik yöntemlerin uygulanmasını veya uygulanan yöntemin matematiksel olarak ispatını gerek görmektedir (117, 118).

##### **2.6.1. Cavalieri Prensibi ile Hacim Hesabı**

İtalyan matematikçi Bonaventura Cavalieri, düzensiz şekildeki nesnelerin hacmini hesaplamaya yarayacak yöntemi bilim dünyasına sunmuştur. Cavalieri yöntemine göre; hacmi hesaplanacak yapı birimlere ayrıldıktan sonra her bir dilimin kesit yüzey alanı bulunur. Bulunan yüzey alanıyla kesit kalınlığı çarpılarak bu dilimin hacmi hesaplanmış olur. Dilimlerin hacmi toplanarak da yapının toplam hacmine erişilir. Bu işlem için aşağıdaki formül kullanılır;

$$1) V = t \times a$$

V= nesnenin hacmi

t= Nesnenin yüksekliđi

a= Nesnenin taban alanı

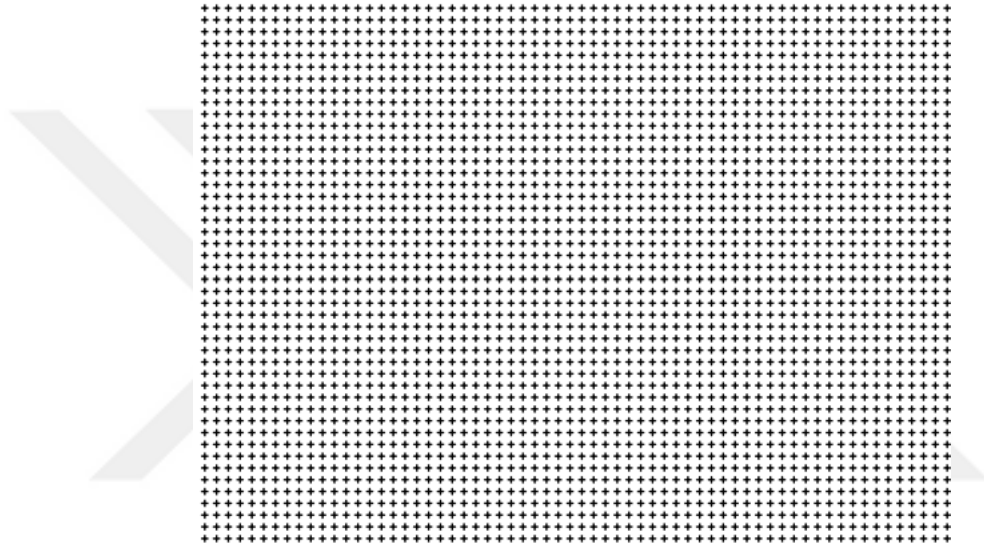
$$2) \text{ Hesap}_1 V = t \times (a_1 + a_2 + \dots + a_n) \text{ cm}^3.$$

t = kesit kalınlığı (cm)

n = n sayıdaki dilim

$a_1 \dots a_n =$  yüzey alanı ( $\text{cm}^2$ )

Eşit aralıkta noktaların basılı bulunduğu şeffaf asetattan oluşan, noktalı alan ölçüm cetveliyle ölçümü yapılacak olan yapının üzerine rastgele konularak ilgili alanda bulunan noktalar sayılır. Her bir ardışık kesit için bu nokta sayma işlemi tekrarlanır.



**Şekil 2. 6.** Noktalı alan ölçüm cetveli (119).

$$3) \text{ Hesap}_2 V = t \times a/p \times (P_1 + P_2 + \dots + P_n) \text{ cm}^3$$

$P_{1,2 \dots n} =$  her bir görüntüden sayılarak elde edilen nokta sayısını

$a/p =$  Cetveldeki her bir noktanın büyültme veya küçülme oranı

$$4) V = t \times [((SU) \times d) / SL]^2 \times \sum P$$

SU = Görüntü büyütmesini gösteren skalanın uzunluğu

d = noktalı alan ölçüm cetvelindeki iki nokta arasındaki uzaklık

SL = Görüntüdeki skalanın cetvelle ölçülen uzunluğu

$\sum P =$  İlgili yapının kesit yüzey alanları üzerindeki toplam nokta sayısı

Yapılan işlemlerin doğruluğunu kanıtlamak için hata katsayısı hesabı yapılabilir. Bu hesap %10 ve daha küçük çıkarsa yapılan işlemler güvenilir kabul edilir. Büyük çıktığı takdirde de kesit sayısı veya nokta sıklığı değişimi uygun görülür.

Hata Katsayısının Hesaplanması

$$5) \text{ Noise} = 0.0724 \times (b/\sqrt{a}) \times \sqrt{n \times \sum P}$$

n = Kesit sayısı

$\sum P$  = Tüm kesitlerde sayılan nokta sayısı

$b/\sqrt{a}$  = Ortalama izdüşüm şeklinin sınır karmaşıklığı

$$6) \text{ Var}_{\text{SRÖ}}(\sum_{i=1}^n a) = [((3 \times (\sum P_i^2 - \text{Noise})) - (4 \times (\sum P_i \times P_{i+1}))) + (\sum P_i \times P_{i+2})] / 12$$

$\text{Var}_{\text{SRÖ}}(\sum_{i=1}^n a)$  = n sayıdaki kesitte toplam alan değişimi

$\sum P_i^2$  = i numaralı kesitte sayılan noktanın karesi

$\sum P_i \times P_{i+1}$  = i numaralı kesitte sayılan nokta sayısının bir sonraki kesitte sayılan nokta sayısı ile çarpımı

$\sum P_i \times P_{i+2}$  = i numaralı kesitte sayılan nokta sayısının kendisinden iki kesit sonra sayılan nokta sayısı ile çarpımı

$$7) \text{ Var}_{\text{SRÖ}}(\sum_{i=1}^n a) = [((3 \times A - \text{Noise})) - (4 \times B) + C] / 12$$

8) Toplam Varyans = Noise +  $\text{Var}_{\text{SRÖ}}$

$$9) \text{ HK}(\sum P) = \frac{\sqrt{\text{Toplam Varyans}}}{\sum P}$$

Ulaşılan hata katsayısı değeri %10' dan daha küçük çıkmalıdır. Bu değer eğer büyük ise, 1. ve 2. basamaklara dönülerek kesit sayısı veya kullanılan noktalı alan cetvelindeki nokta sıklığı değişimine gidilerek hata katsayısı hesaplanır (120).

### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3. 1. Deney Hayvanlarının Temini

Çalışmamızda 32 adet *Sprague Dawley* cinsi erkek ratlar, İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezinden temin edildi. Çalışmamız İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu (Onay no: 2015/ A-20 olan) esaslarına bağlı kalınarak yürütüldü. Çalışmamızda kullandığımız ratlar 12 haftalık ve 200-250 gr ağırlığındaydı. Seçilen ratlar standart barınma kafeslerine alınarak gruplara ayrıldı. Ad libitum standart pelletlerle ve günlük içme suyu değişimi yapılarak beslendi. Ratlarımız aydınlık-karanlık uygulamasında, ortalama  $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$  sıcaklıkta ve havalandırma şartları sağlanmış ortamlarda muhafaza edildi. Çalışmamız 1. grup kontrol, 2. grup Zerdeçal, 3. grup Akrlamid, 4. grup Zerdeçal + Akrlamid olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Power Analizi ile istatistikî açıdan anlamlı sonuçlar elde edebileceğimiz en az sayıda rat kullanmak amacıyla her gruba 8 adet rat ayrıldı. Çalışma süresince tüm gruplara ait ratların takibi aynı odada yapıldı.

#### 3. 2. Deney Gruplarının Oluşturulması

Çalışmanın başlangıcında 32 adet rat rastgele seçilip, toplamda 4 grup oluşturuldu. Oluşturulan tüm gruplardaki ratların çalışmaya başlamadan önce tek tek ağırlıkları tespit edildi ve kilo takibi başlatıldı.

##### 1.Kontrol Grubu (n=8)

Bu gruptaki ratlara herhangi bir işlem uygulanmadı. Diğer gruptaki ratlarla birlikte aynı süre boyunca aynı koşullarda muhafaza edilerek 12. günün sonunda beyin dokuları alınarak sakrifiye işlemi gerçekleştirildi.

##### 2.Zerdeçal Grubu (n=8)

Zerdeçal'ın etkin maddesi olan CUR mısır yağı içinde çözülmüş olarak oral gavaj yoluyla (300 mg/kg) 12 gün boyunca uygulandı. Deney protokolüne uygun olacak şekilde 12. günün sonunda beyin dokusu alınarak sakrifiye edildi. Çalışma 8 adet ratla sonlandırıldı.

### 3. Akrilamid Grubu (n=8)

AA intraperitoneal enjeksiyonla, 12 gün boyunca günlük doz miktarı 50 mg/kg olarak verildi. Referans makaleler göz önüne alındığında 11 gün nörotoksiteyi oluşturmada yeterliydi. 12 gün boyunca gerçekleştirilen AA uygulamasından sonra beyin dokuları alınarak sakrifiye edildi. Ratlardan biri öldüğü için çalışma 7 adet ratla sonlandırıldı.

### 4. Zerdeçal+Akrilamid Grubu (n=8)

Intraperitoneal enjeksiyonla günlük 50 mg/kg ACR uygulanmış ratlara, mısır yağında çözünmüş 300 mg/kg CUR oral gavaj yoluyla verilir. Uygulamadan sonra beyin dokuları alınarak sakrifiye edildi. Çalışma 8 adet ratla son buldu.

### 3. 3. AA ve CUR Uygulaması

CUR Uygulama Yöntemi; Deneye kabul edilen ratlara 12 gün boyunca oral gavaj olarak günde 300 mg/kg CUR (140 ml mısır yağı ile birlikte) verildi. Erlenmayer içerisine mısır yağı ve CUR eklenip karışıma manyetik balık bırakılarak, manyetik karıştırıcı ile yeteri düzeyde çözünme işlemi gerçekleşinceye kadar tutuldu. Hazırlanan karışım her rata 1ml olacak şekilde oral gavaj yoluyla verildi.

AA Uygulama Yöntemi; Deneye kabul edilen ratlara 12 gün boyunca günde bir defa içme suyu içerisinde çözülen 50 mg/kg AA verildi. AA karışımı her rata intraperitoneal (1 ml) olarak uygulandı.

### 3. 4. Beyin Dokularının Elde Edilmesi ve Analizlere Hazırlanması

Ratlar 12 günlük enjeksiyon ve oral gavaj uygulamasını takiben enjeksiyon ve oral gavajın olmadığı 13. günün sonunda eter inhalasyonu ile anestezi işlemi gerçekleştirildi. Anesteziden sonra servikal dislokasyon uygulandı. Cranium' un dorsal tarafında deri fasiyadan ayrıldı, sutura occipitomastoidea' lardan cranium açıldı ve kranial sinirlerinden ayrılarak beyin dokusu buz paketinin üzerine çıkarıldı. Beyin dokusunun sağ hemisferi histopatolojik incelemeler için sol hemisferide biyokimyasal analizler için ayrıldı.

Histolojik incelemeler için dokular 4 ayrı numune kabının üzerine grup etiketleri yapıştırıldıktan sonra % 10' luk formaldehitde muhafaza edilerek tespit olması sağlandı. Biyokimyasal incelemeler için de elde edilen numuneler analiz gününe kadar derin dondurucu da muhafaza edildi.

### **3. 4. 1. Biyokimyasal Analiz Hazırlığı**

Derin dondurucuda saklanılan beyin dokuları çalışma günü çıkarılarak tartımları yapıldı. %10' luk homojenat meydana gelecek biçimde fosfat tamponu eklenilerek buz içerisinde 2 dakika boyunca (12000 devir/dakika) homojenize edildi. Doku homojenatları 5000 rpm'de, + 4 derecede, 30 dakika santrifüje edilerek süpernatant oluşturuldu.

### **3. 4. 2. Histopatolojik Değerlendirme Hazırlığı**

Deneysel aşama sona erdiğinde, ratların beyin dokuları alınarak %10'luk formaldehit solüsyonu içiren numune kaplarına bırakıldı. Dokular 10 gün tespit amaçlı bu solüsyonda bekletildi. Tespit sonrası doku içindeki tespit solüsyonunun uzaklaştırılması amacıyla dokular çeşme suyunda yıkandı. Daha sonra rutin histolojik doku takibi prosedürüne uygun olarak dehidrasyon ve parlatma işlemleri yapıldı. Son olarak takibi tamamlanan dokular parafin blok haline getirildi. Parafin bloklardan cavaliere metodu ile hacim hesabı için 10µm, histopatolojik inceleme yapılabilmesi için 8 µm kalınlıkta kesitler alındı. Elde edilen kesitler deparafinize edilerek hematoksilin – eozin (H&E) ve Luxol fast blue (Bio-Optica kit) boyama yöntemi ile boyandı.

#### **3. 4. 2. 1. Histopatolojik Değerlendirme Yöntemi**

Elde edilen kesitler deparafinize edilerek hematoksilin – eozin (H&E) ve Luxol fast blue (Bio-Optica kit) boyama yöntemi ile boyandı. Boyanan kesitler Carl Zeiss marka Axiocam ERc5 model dijital kamera ataçmanlı mikroskop ile hipokampus ve dentat gyrus alanındaki nöronlara ait görüntüler incelenerek histopatolojik yönden değerlendirildi.

#### **3. 4. 3. Stereolojik Değerlendirme Yöntemi**

Parafin bloklardan cavaliere metodu ile hacim hesabı için 10µm kalınlıkta, 1/30 örnekleme ile kesitler alındı. Ortalama her hayvana ait dokulardan 20 kesit elde edildi. Elde edilen kesitler deparafinize edilerek hematoksilin – eozin (H&E) boyama yöntemi uygulandı. Boyanan kesitlerin Carl Zeiss marka Axiocam ERc5 model dijital kamera ataçmanlı mikroskop ile hipokampus ve dentat gyrus alanındaki nöronlara ait bölgelerin hacim hesabı için x4 lük büyütmede resimleri çekildi. Çekilen resimler üzerinde hacim hesabı yapmak için d: 0,5 cm olan noktalı alan (+) ölçüm cetveli kullanıldı (Şekil 3. 1). Kesitte hipokampus ve dentat gyrus bölgeleri üzerine degen ve gelen her noktalı alan sayıldı. Her bir noktalı alan (+) 25µm ve 25 x 25 = 625µm<sup>2</sup> lik bir alanı temsil



etmektedir (Şekil 3. 2). Nesnenin alanını hesaplamak için noktalı alan sayısı, kesit örnekleme ve bir grid alanı çarpıldı. Noktalı alan ölçüm cetvelinde sayılan noktalar formül içerisine yerleştirilerek hacim hesabı yapıldı.

$$V = t \times a$$

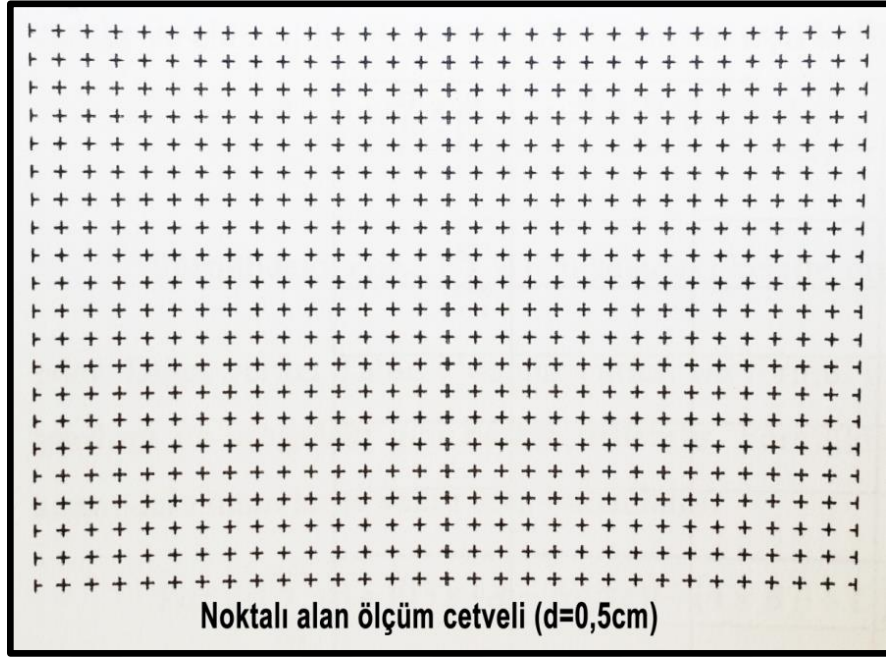
V: Nesnenin hacmi

t: Nesneye ait kesit kalınlığı

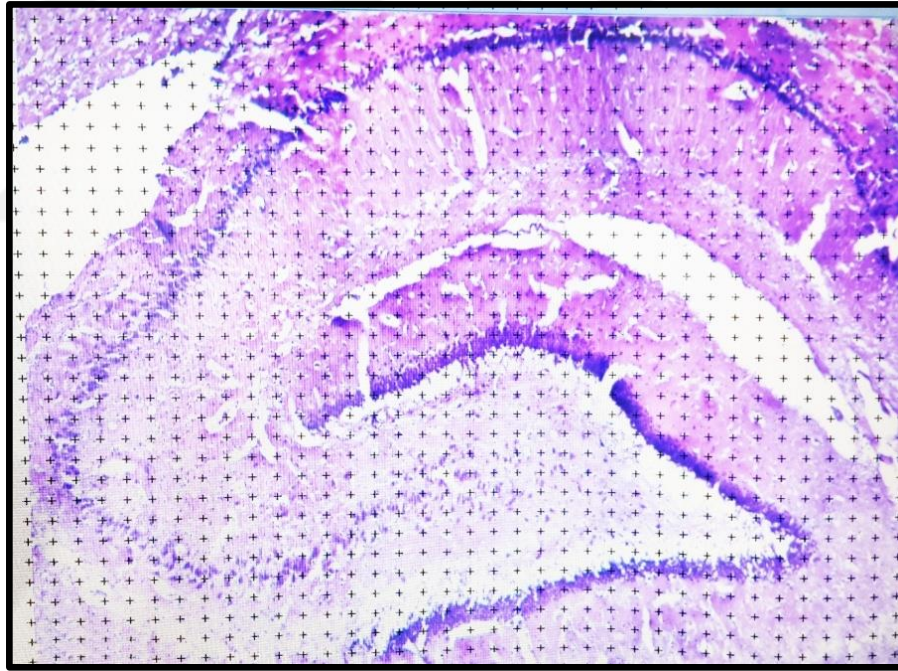
a: Nesnenin alanı

d: Noktalı alan ölçüm cetvelindeki iki nokta arası mesafe

Stereolojik çalışmalar için hata katsayısı (CE: Coefficient error) ve değişim katsayısı (CV: Coefficient of variation) değerleri hesaplaması önemlidir. Hata katsayısı (CE) bir hayvanda yapılan örnekleme yeterli derecede olduğunun niceliksel kanıtıdır. Yani CE yeteri kadar küçük ise, bizim örnekleme stratejimizin doğru olduğunu söyleyebiliriz; ancak büyük ise, örnekleme stratejisinin yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini gösterir ve duruma bağlı olarak örnekleme oranı artırılıp azaltılabilir. Bu geçerlilik için % 5 (0,05) ve altı değerler kabul edilebilirdir. Değişim katsayısı (CV) gruptaki bireyler arasında değişkenliğin istatistiksel bir ölçümüdür. Bu değer % 15 veya % 20 (0,15 veya 0,20) den küçük olmalıdır. Aksi halde çalışmamız için daha fazla hayvan eklememiz gerektiğini belirtir. Bu değerlerin çalışma için uygunluğu yapılan pilot çalışma ile belirlenir. Yapılan pilot çalışma CE değeri 0,005 ve CV değeri 0,10 çıkmıştır. SEM ortalama standart hatayı temsil eden bir değerdir (121, 122).



Şekil 3. 1. Hesaplama da kullanılan noktalı alan ölçüm cetveli



Şekil 3. 2. Hacim hesaplamada sayılan hipokampus ve dentat gyrus üzerine denk gelen noktalı alanlar (+)

### **3. 5. Biyokimyasal İşlemler**

#### **3. 5. 1. Redükte Glutatyon (GSH) Düzeyinin Ölçümü**

GSH uygulaması, Ellman' ın metoduna göre çalışıldı (123). Ölçüm işlemimiz tüpte bulunan GSH' ın 5,5'-ditiyobis 2-nitrobenzoik asit ile reaksiyonu sonucunda sarı-yeşilimsi renk vermesi, bu renginde ışık şiddetinin 410 nm dalga boyunda spektrofotometrede okunarak GSH konsantrasyonunun tayini şeklinde gerçekleştirildi.

#### **3. 5. 2. MDA Düzeyinin Ölçümü**

MDA analizi Uchiyama ve ark. 'nın (124) yöntemine göre tayin edildi. Süpernatandaki MDA' nın 95° C' de tiyobarbitürik asit ile reaksiyonu sonucunda meydana gelen pembe renkli ürünün n-butanol fazından ekstrakte edilen süpernatanın 520 ve 535 nm de spektrofotometrik ölçümüyle MDA konsantrasyon yoğunluğu tespit edildi.

#### **3. 5. 3. BDNF Düzeyinin Belirlenmesi**

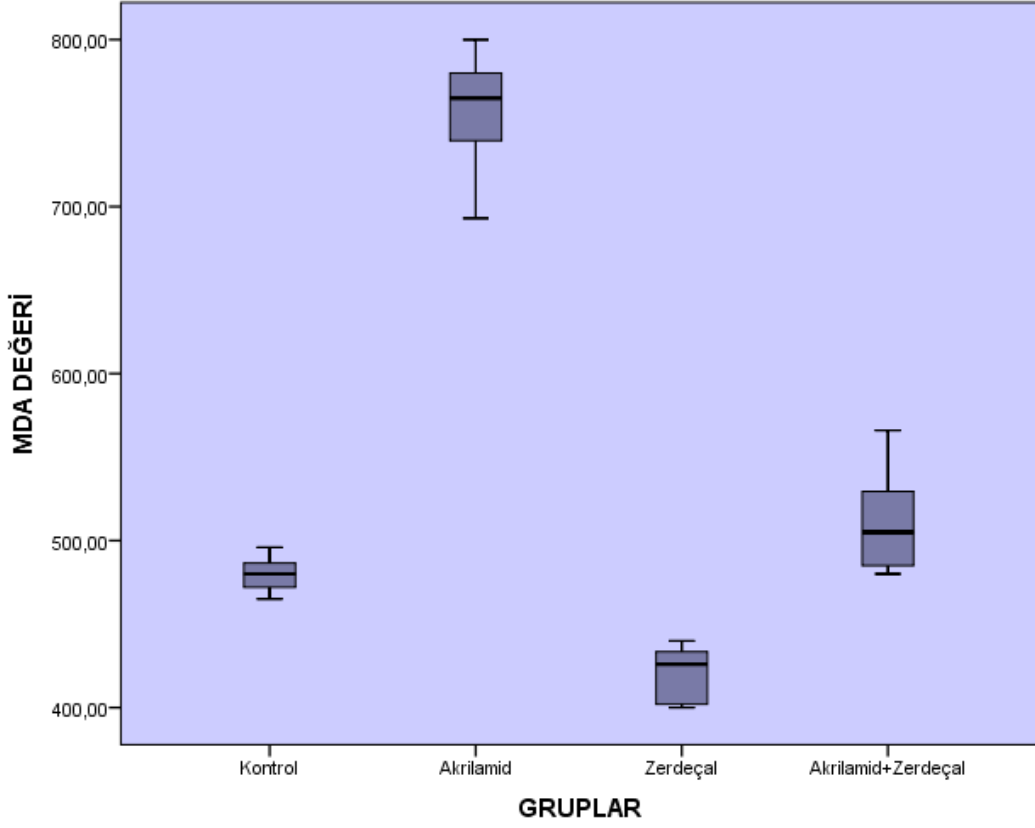
Çalışma gününe kadar - 80 ° C' de bekleyen beyin dokuları çalışma günü çıkarılarak Boster Rat BDNF Sandwich ELISA Kit protokolüne uyularak PBS (pH 7,4) tamponu hazırlandı. Çözülen numunelere PBS tamponuyla 5 kat dilue edilerek 12000 rpm' de buz içerisinde homojenize edildi. (IKA, Germany) 10000 xg' de 10 dk santrifüj edilerek süpernatantlar elde edildi. Kit prosedürüne uygun kalınacak şekilde çalışma sonunda numuneler 450 nm' de (Basic Radim Immunoassay Operator (BRIO; Pomezia, Italy)) ELİZA cihazında otomatik olarak ölçümleri yapılarak BDNF düzeyleri hesaplandı.

### **3. 6. İstatistiksel Analiz Ve Testler**

Verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında anlamlı bir fark olup olmadığını test etmek için Kruskal Wallis testinden yararlanılmıştır. Grupların çoklu karşılaştırılmaları ise Conover testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilip değerlendirmeler ona göre yapılmıştır.

## 4. BULGULAR

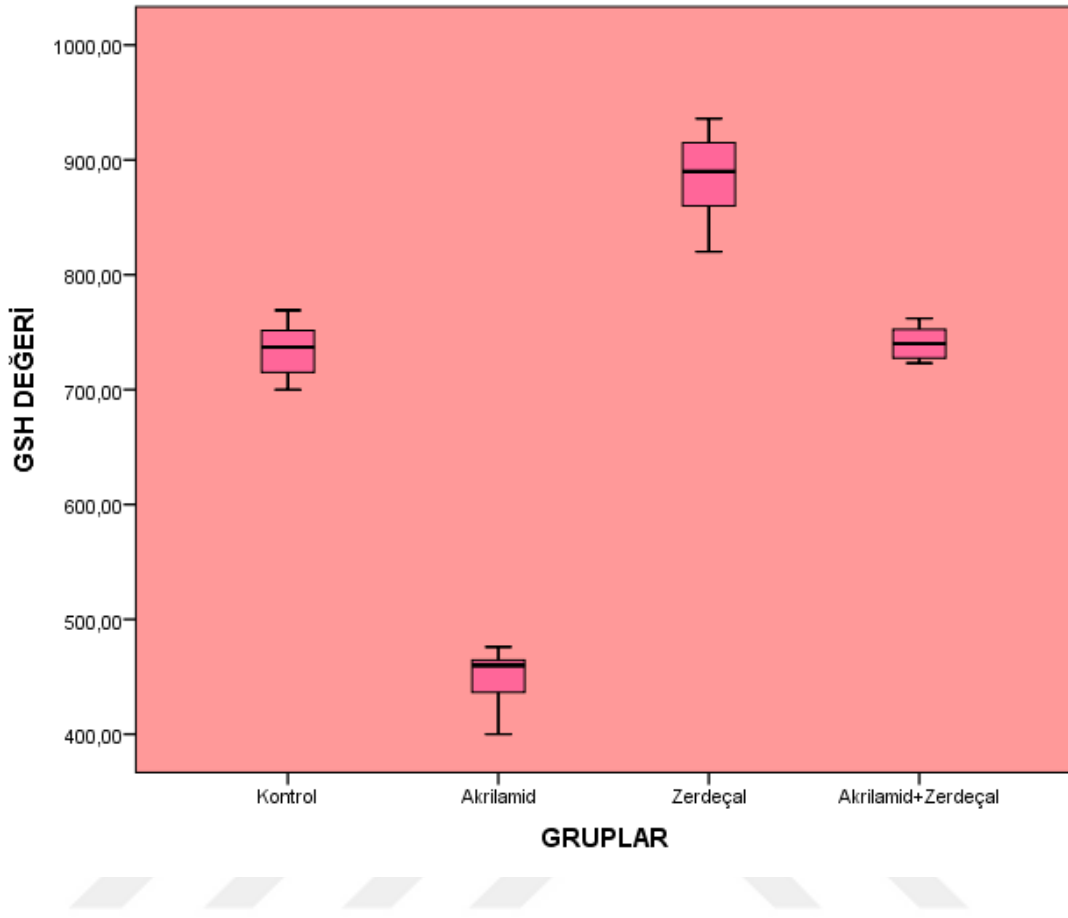
### 4. 1. Hipokampus Doku MDA Düzeyleri



Şekil 4. 1. Gruplara göre MDA değişim düzeyi

MDA değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmiştir.  $P < 0.05$  anlamlılık düzeyi esas alındığında; her bir grubun birbirleriyle istatistiksel olarak farklı olduğu bulunmuştur. MDA düzeyi bakımından Akrilamid + Zerdeçal ve Akrilamid grupları; kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak artış göstermektedir.

## 4. 2. Hipokampus Doku GSH Düzeyleri



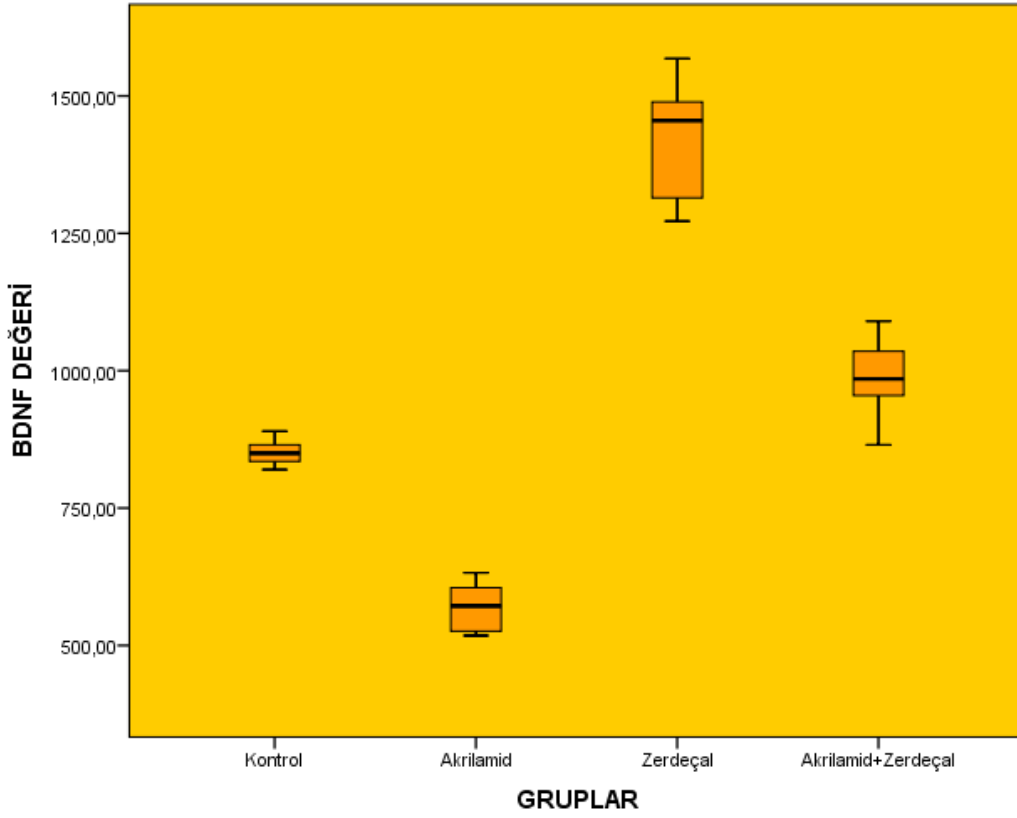
Şekil 4. 2. Gruplara göre GSH değişim düzeyi

GSH değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmiştir.  $P < 0.05$  anlamlılık düzeyi esas alındığında;

- Kontrol grubu; Akrilamid ve Zerdeçal gruplarından,
- Akrilamid grubu; kontrol, Zerdeçal ve Akrilamid+Zerdeçal gruplarından,
- Zerdeçal grubu; kontrol, Akrilamid ve Akrilamid+Zerdeçal gruplarından,
- Akrilamid+Zerdeçal grubu; Akrilamid ve Zerdeçal gruplarından istatistiksel olarak farklı bulunmuştur.

GSH düzeyi bakımından Zerdeçal grubu; kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak artış göstermektedir.

### 4. 3. Hipokampus Doku BDNF Düzeyleri

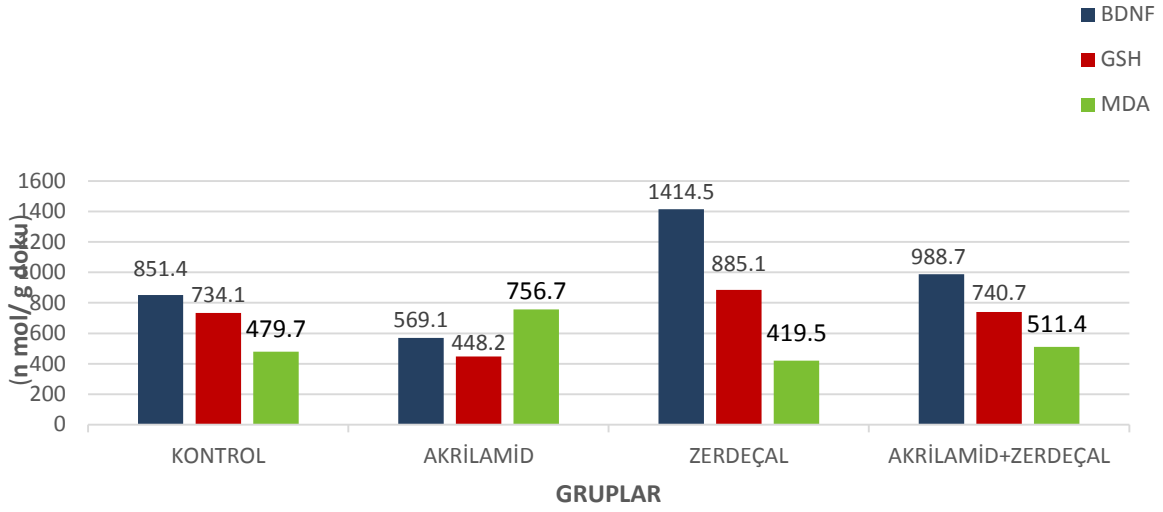


Şekil 4. 3. Gruplara göre BDNF değişim düzeyi

BDNF değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmiştir.  $P < 0.05$  anlamlılık düzeyi esas alındığında; her bir grubun birbirleriyle istatistiksel olarak farklı olduğu bulunmuştur.

BDNF düzeyi bakımından Akrilamid+Zerdeçal ve Akrilamid grupları; kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak artış göstermektedir.

#### 4. 4. MDA, GSH ve BDNF Düzeyleri Arasındaki İlişki



Şekil 4. 4. Grupların GSH, MDA ve BDNF değişim düzeyi

Aritmetik ortalama değerlerine bakılarak oluşturulan şekile bakıldığında:

MDA değişkeni için Kontrol grubuyla kıyaslandığında Akrilamid grubunda en yüksek değerlere ulaştığını görmekteyiz. Akrilamid+Zerdeçal grubuyla Akrilamid grubu kıyaslandığında: Zerdeçal ise Akrilamid grubunda oluşan bu yüksek değeri baskılamış gibi görülmektedir.

GSH değişkeni için ortalama değerlere bakıldığında en yüksek Zerdeçal grubunda olduğunu görmekteyiz.

BDNF değişkeni için Kontrol grubuyla kıyaslandığında en düşük Akrilamid grubunda en yüksekde Zerdeçal grubunda olduğunu görmekteyiz. Akrilamid+Zerdeçal grubunun değerleri ise Kontrol grubuna en yakın değeri gösteren grup olduğu görülmektedir.

**Tablo 4. 1.** Gruplarda Biyokimyasal parametrelere ait bulgular

Biyokimyasal Parametreler	KONTROL GRUBU				
	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
BDNF	851,429	24,1030	850,000	820,000	890,000
GSH	734,143	25,8420	737,000	700,000	769,000
MDA	479,714	10,9349	480,000	465,000	496,000
Biyokimyasal Parametreler	AKRİLAMİD GRUBU				
	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
BDNF	569,143	48,5229	572,000	518,000	632,000
GSH	448,286	26,1834	460,000	400,000	476,000
MDA	756,714	36,2846	765,000	693,000	800,000
Biyokimyasal Parametreler	ZERDEÇAL GRUBU				
	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
BDNF	1414,571	115,6314	1455,000	1272,000	1568,000
GSH	885,143	42,3298	890,000	820,000	936,000
MDA	419,571	17,5865	426,000	400,000	440,000
Biyokimyasal Parametreler	AKRİLAMİD+ZERDEÇAL GRUBU				
	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
BDNF	988,714	74,1524	985,000	865,000	1090,000
GSH	740,714	15,3809	740,000	723,000	762,000
MDA	511,429	32,1240	505,000	480,000	566,000



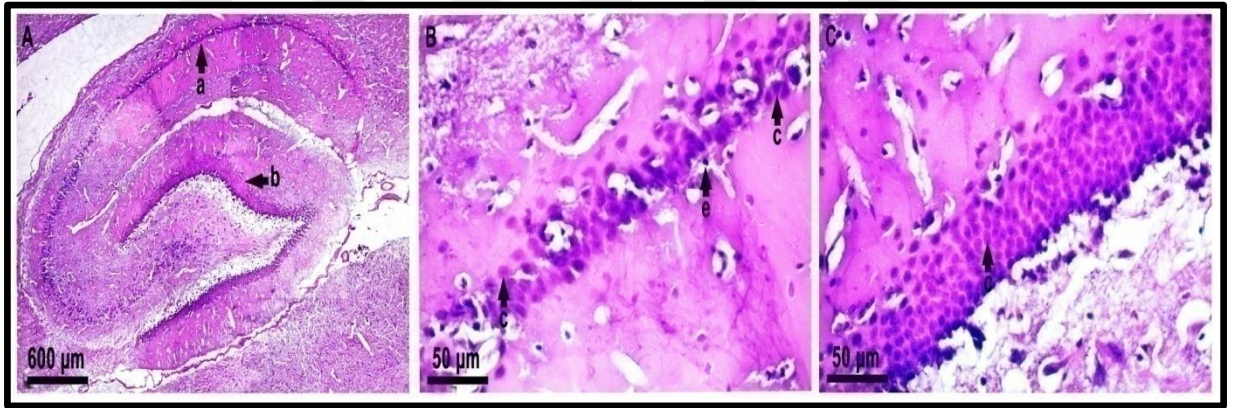
## 4. 5. Histopatolojik Bulgular

### 4. 5. 1. Hematoksilen – Eosin Boyamasına ait Histopatolojik Bulgular

Deney gruplarındaki beyin dokularına ait kesitler ışık mikroskopunda değerlendirildi. Hipokampus ve dentat gyrus bölgesine ait nöronların yapıları ve sayısal yoğunluğu histopatolojik açıdan incelendi. Akrilamid grubuna ait rat beyinlerinin hipokampus ve dentat gyrus bölgesinde bulunan nöronların sayısal yoğunluğu, kontrol ve diğer gruplara oranla azalmıştı. Zerdeçalın koruyucu olarak uygulandığı gruplarda hem nöronların sayısal yoğunluğu hem de tabakanın kalınlığı akrilamid uygulanan gruba oranla artmıştı. (Şekil 4. 5. - 4. 9.)

#### 4. 5. 1. 1. Kontrol Grubuna Ait Histopatolojik Bulgular

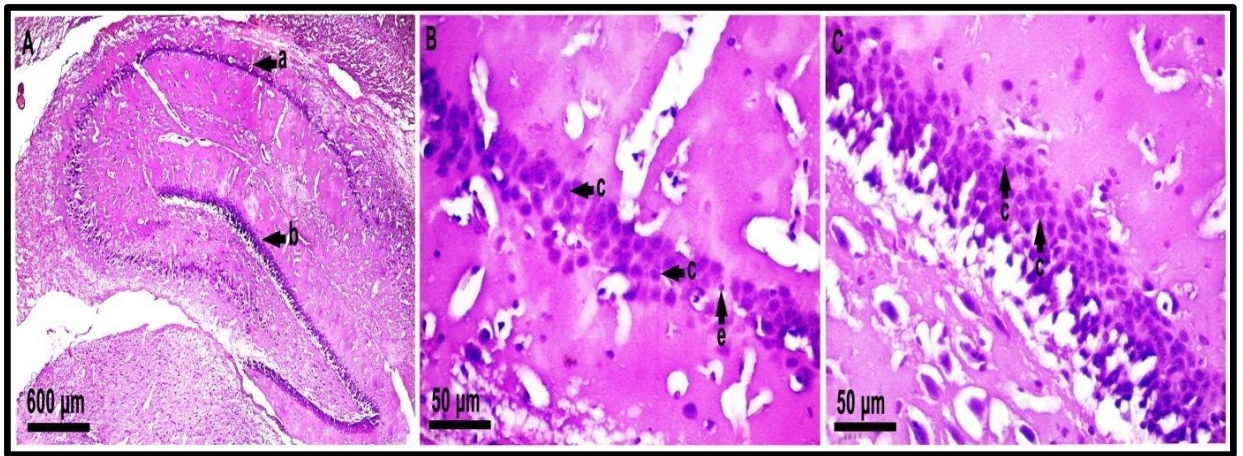
Kontrol grubu kesitlerinde, nöronların genel yapısı normal görünümdeydi. Işık mikroskopik düzeyde yapılan incelemede nöronların perikaryonlarının sınırları düzgün; pramidal şekilli olarak izlendi. Ayrıca bu hücrelerin çekirdekleri ökromatik ve belirgin çekirdekçikliydi. Nöronların uzantıları olan dendrit ve aksonları normal görünümündü. Ayrıca nöroglia hücrelerinin de normal görünümde oldukları izlendi. (Şekil 4. 5)



Şekil 4. 5. Kontrol grubuna ait sırasıyla x10, x40 büyütmedeki görüntüler. A; Hipokampus ve dentat gyrus bölgelerine ait x4' lük büyütmedeki genel görüntü, B; Hipokampus'a ait x10' luk büyütmedeki genel görüntü, C; Dentat gyrus'a ait x10' luk büyütmedeki genel görüntü, a; Hipokampus bölgesi b; Dentat gyrus bölgesi, c; Sağlıklı nöron, e; Nöroglia hücresi. H-E boyama.

#### 4. 5. 1. 2. Zerdeçal Grubuna Ait Histopatolojik Bulgular

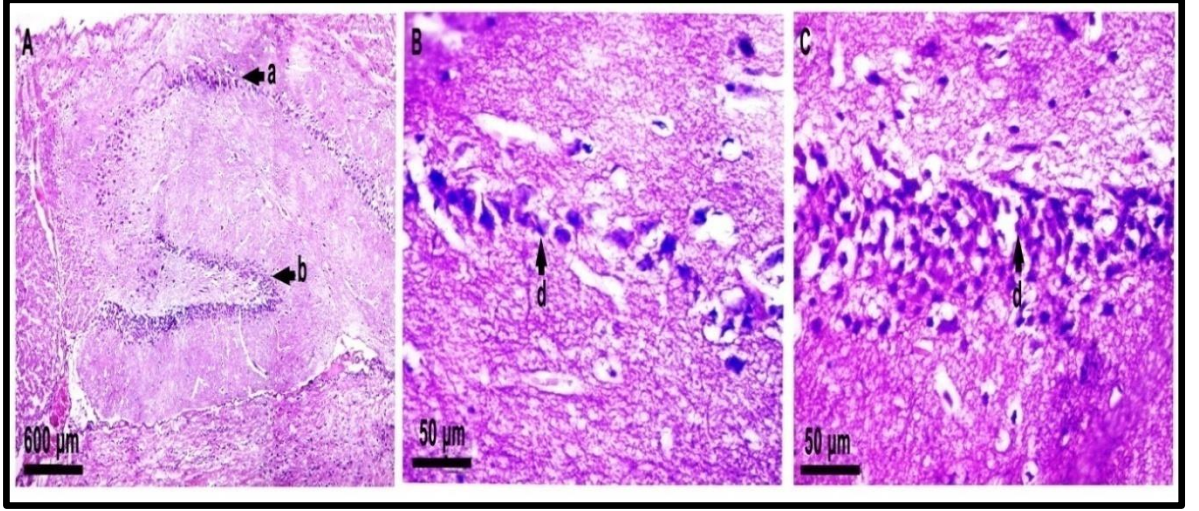
Işık mikroskopik düzeyde yapılan incelemede nöronların pramidal şekilleri ve düzgün sınırlı perikaryonları ile sağlıklı yapıda oldukları tespit edildi. Ayrıca bu hücrelerin çekirdekleri ökromatikdi ve çekirdekçikleri belirgin olarak göze çarpmaktaydı. Nöronların uzantıları olan dendrit ve aksonları normal genişlikteydi. Piramidal nöronların düzgün dizilimli; nöroglia hücrelerinin de normal ve sağlıklı oldukları görüldü. Genel değerlendirmeye bakıldığında kontrol grubuna benzer bir yapısal görüntü mevcuttu. (Şekil 4. 6. )



Şekil 4. 6. Zerdeçal grubuna ait sırasıyla x10, x40 büyütmedeki görüntüler. **A**; Hipokampus ve dentat gyrus bölgelerine ait x4' lük büyütmedeki genel görüntü, **B**; Hipokampus' a ait x10' luk büyütmedeki genel görüntü, **C**; Dentat gyrus'a ait x10' luk büyütmedeki genel görüntü, **a**; Hipokampus bölgesi, **b**; Dentat gyrus bölgesi, **c**; Sağlıklı nöron, **e**; Nöroglia hücresi. H-E boyama.

#### 4. 5. 1. 3. Akrilamid Grubuna Ait Histopatolojik Bulgular

Yapılan ışık mikroskopik değerlendirme sonucu, nöronların hem hücre, hem de çekirdek sınırları düzensiz görünümdeydi. Nöronların sayısal yoğunluğu kontrol grubuna göre belirgin olarak azalmıştı. Ayrıca bazı alanlarda nöron kaybı dikkat çekiciydi. Nöronlara ait nükleusların koyu piknotik oldukları gözlemlendi. Nöron uzantılarının düzenin bozulduğu gözlemlendi. (Şekil 4. 7. )

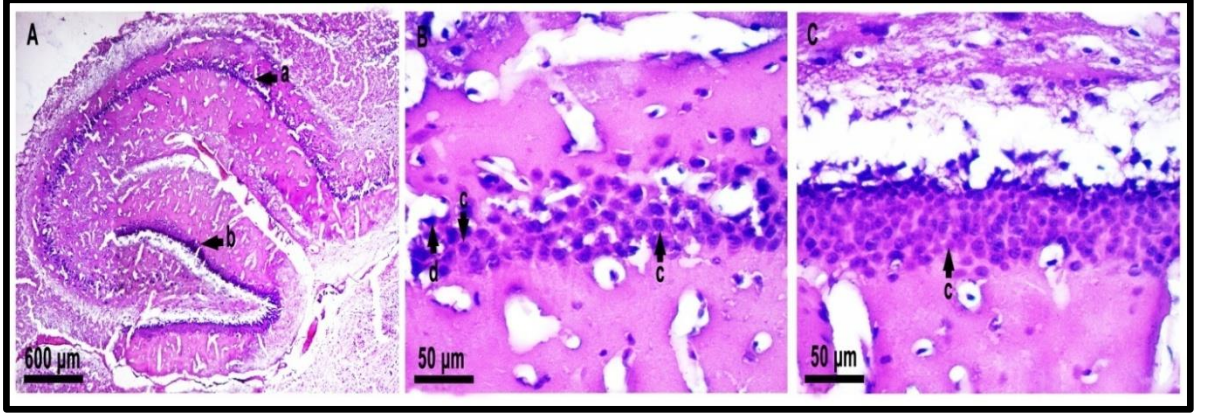


**Şekil 4. 7.** Akrilamid grubuna ait sırasıyla x10, x40 büyütmedeki görüntüler. **A;** Hipokampus ve dentat gyrus bölgelerine ait x4' lük büyütmedeki genel görüntü, **B;** Hipokampus'a ait x10' luk büyütmedeki genel görüntü, **C;** Dentat gyrus' a ait x10' luk büyütmedeki genel görüntü, **a;** Hipokampus bölgesi, **b;** Dentat gyrus bölgesi, **d;** Dejenere nöron, H-E boyama. Kontrol grubuna kıyasla sayısal yoğunluğu azalmış hücre yoğunluğu dikkat çekmektedir.

#### 4. 5. 1. 4. Akrilamid + Zerdeçal Grubuna Ait Histopatolojik Bulgular

Nöronların histolojik yapısı kontrol grubundakilerle benzer görünümdeydi. Fakat sağlıklı nöronların sayısal yoğunluğuna bakıldığında kontrol grubuna göre az, akrilamid grubuna göre fazla olduğu gözlemlendi. Işık mikroskopik düzeyde yapılan incelemede nöronların sağlıklı, pramidal şekilleri ve düzgün sınırlı oldukları tespit edildi. Ayrıca bu hücrelerin çekirdekleri ökromatik idi ve çekirdekçikleri belirgin olarak göze çarpmaktaydı. Fakat normal nöronların arasında yer yer akrilamid etkisinden kaynaklı, dar ve koyu boyanmış sitoplazma ile koyu bazofil bir nükleus sahip piramidal nöronlar gözlenmekteydi. (Şekil 4. 8. )

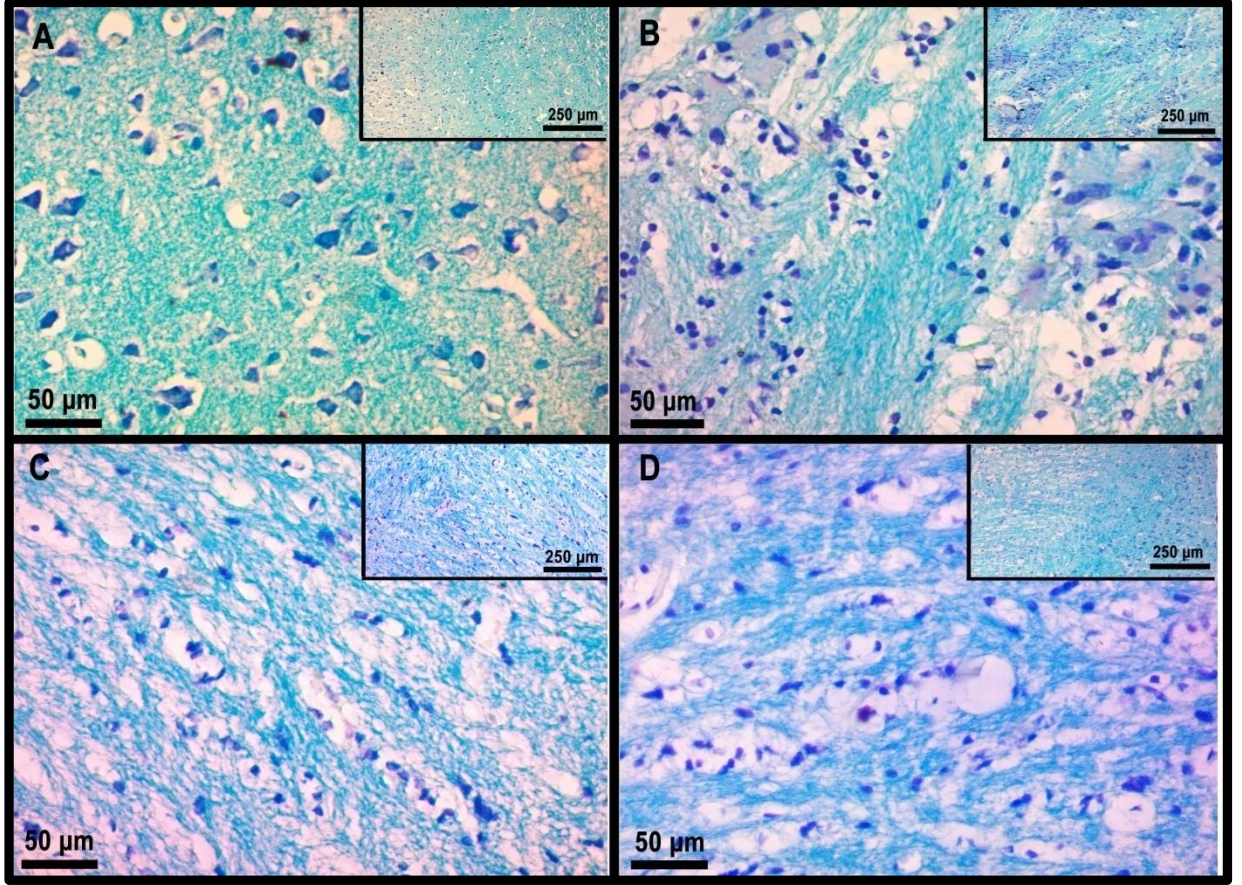




**Şekil 4. 8.** Akrilamid + Zerdeçal grubuna ait sırasıyla x10, x40 büyütmedeki görüntüler. **A;** Hipokampus ve dentat gyrus bölgelerine ait x4'lük büyütmedeki genel görüntü, **B;** Hipokampus'a ait x10' luk büyütmedeki genel görüntü, **C;** Dentat gyrus' a ait x10' luk büyütmedeki genel görüntü, **a;** Hipokampus bölgesi, **b;** Dentat gyrus bölgesi, **c;** Sağlıklı nöron, **d;** Dejenere nöron, H-E boyama. Kontrol grubuna kıyasla sayısal yoğunluğu azalmış hücre yoğunluğu dikkat çekmektedir.

#### **4. 5. 2. Luxol Fast Blue Boyamasına ait Histopatolojik Bulgular**

Myelin hasarının düzeyini ölçebilmek için Luxol fast blue boyaması yapılan kesitler değerlendirildi. Kontrol ve zerdeçal grubuna ait ışık mikroskopik değerlendirmede myelinizasyon yoğunluğu açısından benzer görüntüler elde edildi. Diğer gruplarda myelinizasyon yoğunluğu kısmen azalmıştı. Buna ilaveten akrilamid uygulanan grupta diğer gruplara oranla vakuolizasyon ve perinükleer ödem belirgin derecede artmıştı. Zerdeçalın koruyucu olarak uygulandığı grupta ise vakuolizasyon ve perinükleer ödem bir miktar azalmıştı. (Şekil 4. 9. )



**Şekil 4. 9.** Tüm gruplara ait myelinizasyon değerlendirilmesi. Küçük panoramik görüntüler x10, büyük görüntüler x40 büyütme. **A;** Kontrol grubu, **B;** Zerdeçal grubu, **C;** Akrilamid grubu, **D;** Akrilamid + Zerdeçal grubu. Luxol fast blue boyama. Kontrol ve zerdeçal grubuna kıyasla akrilamid uygulanan gruplarda myelinizasyon yoğunluğunda azalma görülmektedir.

#### **4. 6. Stereolojik Bulgular**

Deney gruplarındaki beyin dokularına ait kesitlerin cavalieri prensibi ile hacim hesaplamaları değerlendirildi. Akrilamid grubuna ait rat beyinlerinin hipokampus ve dentat gyrus bölgesinde bulunan nöronların toplam hacmi, kontrol ve diğer gruplara oranla azalmıştı. Zerdeçalın koruyucu olarak uygulandığı gruplarda bölgelerdeki nöronların toplam hacimlerinde akrilamid uygulanan gruba oranla artış görüldü. Fakat gruplar karşılaştırıldığında, bölgesel olarak nöronların kapladığı hacimlerde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmedi ( $p > 0,005$ ).

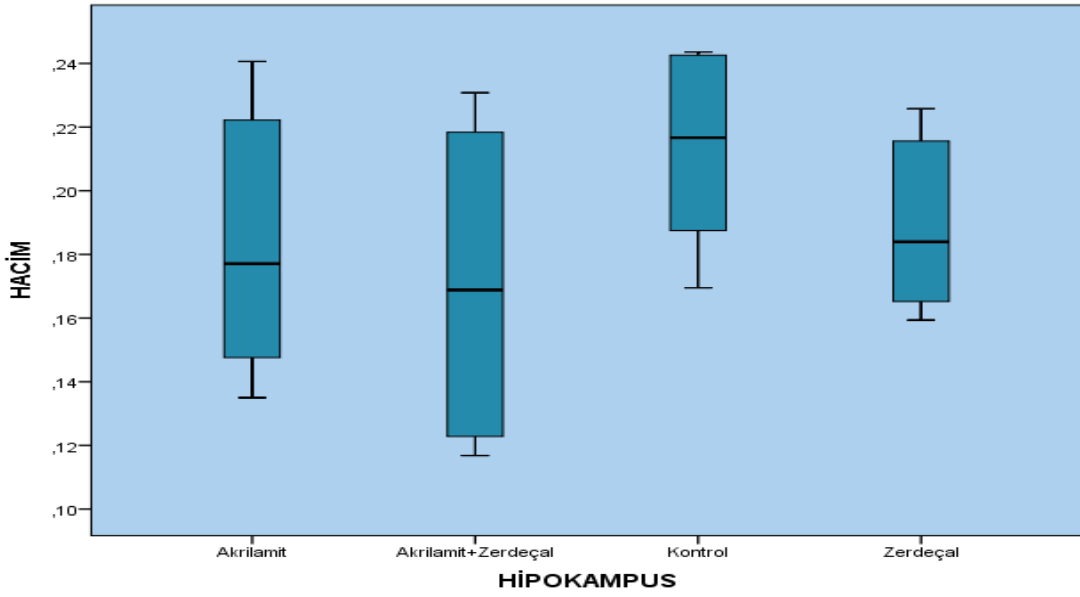
**Tablo 4. 2.** Deney gruplarının Hipokampus ve Dentat gyrus bölgelerindeki hacimsel alanları

<b>GRUPLAR</b>	<b>HİPOKAMPUS (mm<sup>3</sup>) ± SEM</b>	<b>DENTAT GYRUS (mm<sup>3</sup>) ± SEM</b>
KONTROL	0,2128 ± 0,009 <b>CV: 0,10</b>	0,1658 ± 0,007 <b>CV: 0,11</b>
AKRİLAMİD	0,1833 ± 0,015 <b>CV: 0,20</b>	0,1197 ± 0,009 <b>CV: 0,19</b>
ZERDEÇAL	0,1890 ± 0,009 <b>CV: 0,15</b>	0,1169 ± 0,005 <b>CV: 0,20</b>
AKRİLAMİD+ZERDEÇAL	0,2003 ± 0,012 <b>CV: 0,12</b>	0,1494 ± 0,014 <b>CV: 0,12</b>

Veriler medyan (min-maks) veya ortalama (standart sapma) ile verildi. Her bir grup için gözlem sayısı 10' un altında olduğu için parametrik olmayan testlerden Kruskal-Wallis testi kullanılarak gruplar arası karşılaştırılması yapıldı. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanıldı.

**Tablo 4. 3.** Gruplara ait rat hipokampus hacimlerinde istatistiksel değerler

	<b>HİPOKAMPUS</b>				
	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum
Akrilamid	,1833	,0439	,1771	,1350	,2406
Akrilamid+Zerdeçal	,1711	,0513	,1688	,1168	,2308
Zerdeçal	,1890	,0267	,1839	,1594	,2258
Kontrol	,2128	,0296	,2167	,1695	,2436

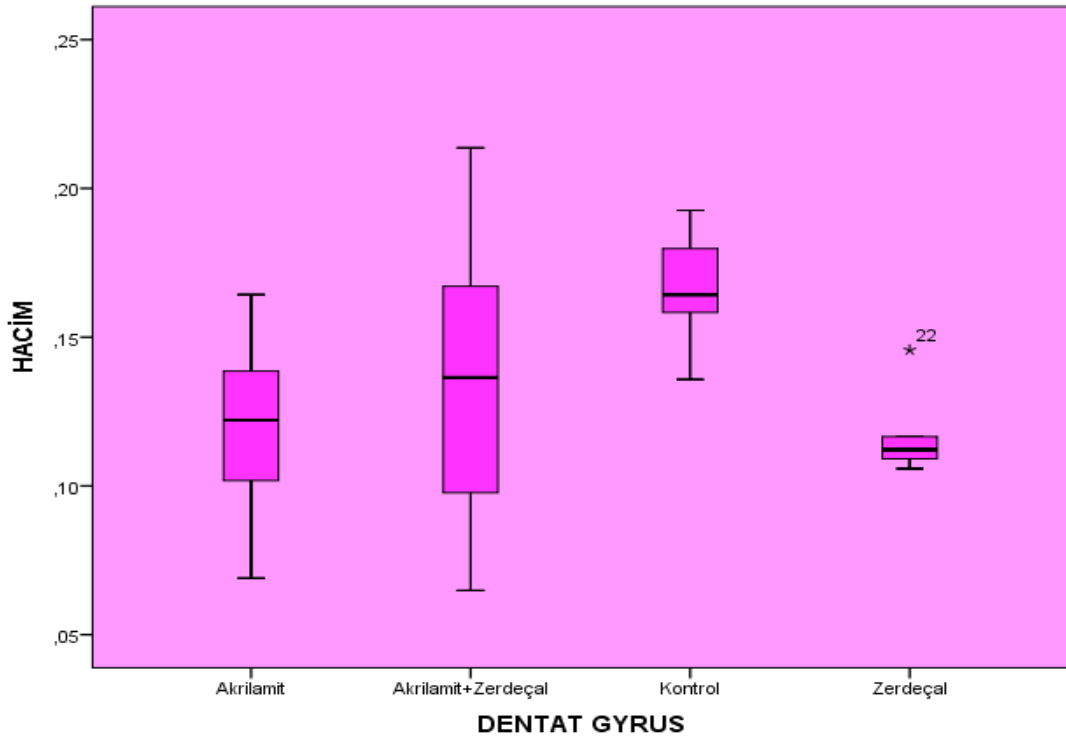


**Şekil 4. 10.** Gruplara ait rat hipokampus hacim değerlendirilmesi

Hipokampus değişkeni için hesaplanan p değeri 0.350' dir. Bu değer 0.05' den büyük olduğu için gruplar arasında hipokampus değişkeni açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

**Tablo 4. 4.** Gruplara ait rat dentat gyrus hacimlerinde istatistiksel değerler

	DENTAT GYRUS				
	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum
Akrilamid	,1196	,0326	,1221	,0690	,1643
Akrilamid+Zerdeçal	,1360	,0520	,1364	,0649	,2136
Zerdeçal	,1169	,0146	,1121	,1058	,1457
Kontrol	,1658	,0194	,1643	,1358	,1926



Şekil 4. 11. Gruplara ait rat dentat gyrus hacim değerlendirilmesi

Dentat gyrus değişkeni için hesaplanan p değeri 0.059' dur. Bu değer 0.05' den büyük olduğu için gruplar arasında Dentat gyrus değişkeni açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

#### 4. 7. Canlı Ağırlık Bulguları

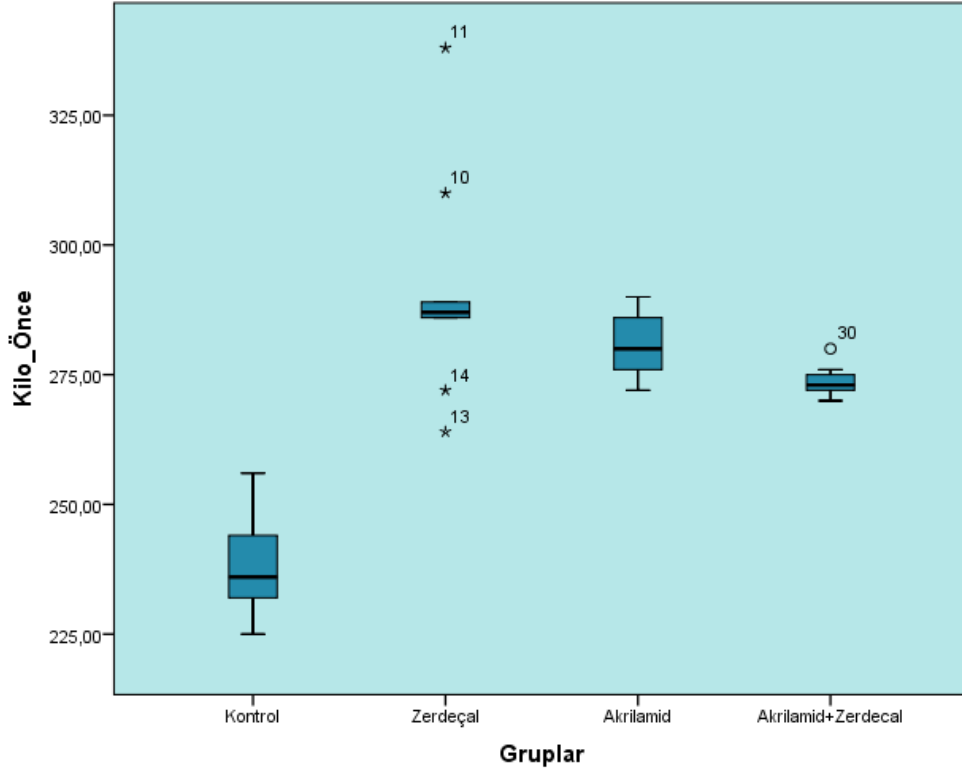
Tablo 4. 5. Deney gruplarının, çalışma öncesi ve sonrası canlı ağırlık kıyaslaması

	Gruplar			
	Kontrol	Zerdeçal	Akrilamid	Akrilamid + Zerdeçal
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)
kilo-önce	236 (225-256)	287 (264-338)	280 (272-290)	273 (270-280)
kilo-sonra	252 (240-270)	304 (274-342)	222 (182-262)	203.5 (180-226)
<b>P</b>	<b>0.02</b>	0.21	<b>0.01</b>	<b>0.01</b>

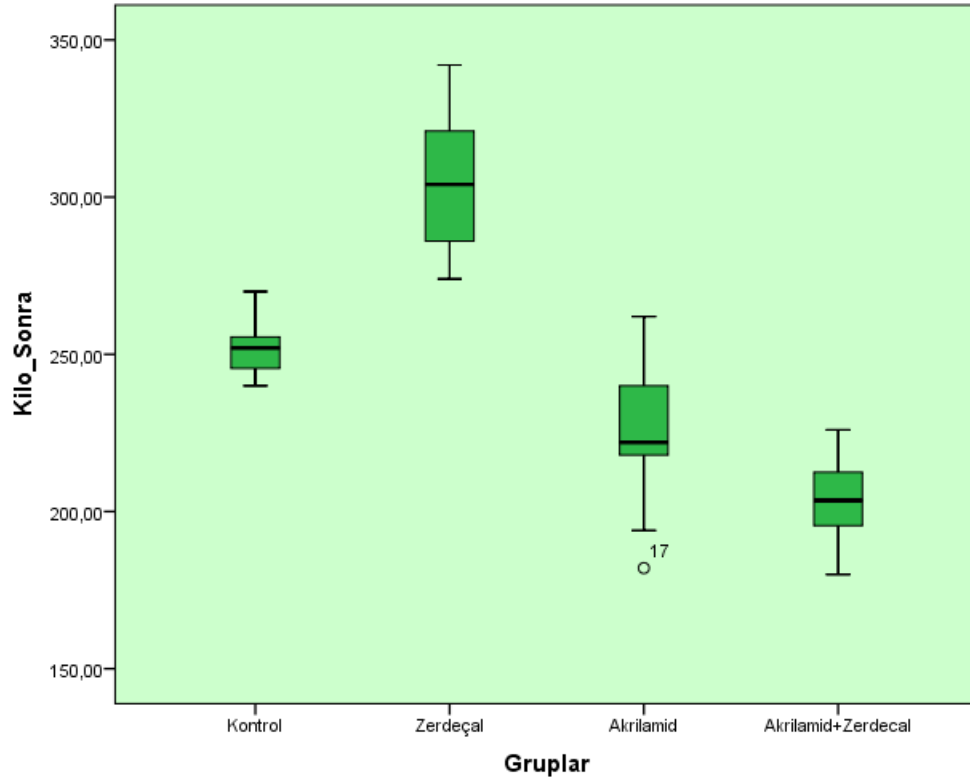
NOT: Parametrik olmayan istatistiksel test kullanıldığı için tabloda medyan (ortanca) ile minimum-maksimum değerleri verildi.

Tablo 4. 3, Şekil 4. 12 ve Şekil 4. 13, incelendiğinde kilo öncesi ve kilo sonrası değişkenlerinde; Kontrol, Zerdeçal ve Akrlamid + Zerdeçal grupları açısından  $p < 0.05$  anlamlılık düzeyine göre istatistiksel olarak farklılık bulunmaktadır.





Şekil 4. 12. Deney gruplarının, çalışma öncesi canlı ağırlık grafiği



Şekil 4. 13. Deney gruplarının, çalışma sonrası canlı ağırlık grafiği

## 5. TARTIŞMA

Karbonhidrat bakımından zengin gıdaların ısı işlemleri boyunca üretilen AA, Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından "insanlar için muhtemel kanserojen" olarak sınıflandırılmıştır (125).

İsviçreli araştırmacılar yüksek sıcaklıkta pişirilmiş çeşitli gıdalarda AA mevcudiyetini rapor ettikten sonra, artan kanser riski ve besinsel AA arasındaki potansiyel ilişki on yıldan daha fazladır tartışılmaktadır ve hala tartışmalıdır. Özellikle; hormona bağlı kanserler, başlıca yumurtalık ve endometrial tümörler de AA'nın rolü tartışma konusudur. Bu genotoksik etkisinin yanısıra AA'nın glisamide dönüşümü, cinsiyet hormonlarını etkileyebileceğinin önerilmesi ve pozitif bulguların yayımlandığı birkaç makaleden kaynaklanmıştır (126).

Kanser ve beslenme kohort avrupa prospektif incelenmesinde, sekiz ülkeden 801 menopoz-sonrası sigara kullanmayan bayanlarda, glisamid ve AA konsantrasyonlarına bağlı hemoglobin belirleyicileri yaşam tarzı ve besin gruplarındaki değişkenleri tanımlamak için kullanıldı (127).

AA, parkinson ve alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkları tetikler(128).

AA ve kontrol grubundan oluşan bir çalışmada, 20 adet rat kullanılmış ve doz miktarı 40mg/ kg olarak i.p şekilde enjekte edildi ve 8 haftalık uygulama sonrasında beyinde NF protein birikimi gözlenilmiştir. Deneklerinde daha fazla pelet tüketimine gittiği de izlenilmiştir (129).

Yine AA'nın rat cerebellumun da cerebellar fonksiyonu etkilediği ve bunun yanısıra rotarod performansında düşüş meydana getirdiği gözlenilmiştir (130).

Bir çok çalışma kronik olarak akrilamide maruz bırakıldığında merkezi ve periferik nöropatolojiye neden olduğunu göstermiştir. Xue Yao ve arkadaşların yaptığı çalışma göstermiştir ki, akrilamide maruz bırakılan ratlarda 7 gün sonra beyin omirilik sıvısından transthyretin seviyesinin azaldığını, 14 gün sonra beyin omirilik sıvısında sodyum fluorescein miktarının arttığını, 21 ve 28 gün sonra leptin miktarının azaldığı ve 28 günde beyin omirilik sıvısında albumin miktarının arttığıdır. Xue Yao ve arkadaşları akrilamidin beyin omirilik sıvısında bariyer, salgı ve taşıma bozukluklarına neden olduğunu göstermiştir (131).

Yapılan birçok çalışma sonucunda AA maruziyetiyle merkezi ve periferik sinir sisteminde hasar meydana geldiği bildirilmiştir (2-5). Yapılan bir başka çalışmada da

AA' ya maruz bırakılan ratların 7. günden itibaren beyin omurilik bariyerindeki geçişleri bozmaya başladığı 14. günden itibaren ise kontrol grubuna göre anlamlı derecede bozulduğunu bildirmişlerdir (131). Yapılan bu çalışmalara paralel olarak bizde çalışmamızda AA' nın hipokampus dokusunda kontrol grubu ile kıyaslandığında histopatolojik olarak hasar yarattığını tespit ettik. Bu bozulma AA ile muamele edilen gruplarda myelizasyon yoğunluğunda azalma (Şekil 4. 9. ) ve nöronlarda dejenerasyon, nöron kaybı, nöronların sayısal yoğunluğundaki azalma (Şekil 4. 7. ) ile karakterizedydi.

Yapılan bir çalışmada rat beyinde AA ile indüklenen oksidatif strese quercetin' in terapötik etkisine bakılmış. Quercetin, cerebral korteksde interferon-gama seviyesinin azalması ve serotonin seviyesinin artmasıyla wistar sıçanlarda AA' nin indüklediği nörotoksisiteye karşı koruyucu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (132).

Bizde kendi çalışmamızda aynı kimyasalı kullanıp hipokampus üzerindeki etkisine bakmak istedik ve literatürle uyumlu olarak kan beyin bariyerini geçerek nörotoksik etkisini hipokampus üzerinde de gösterdiğini tespit ettik. Çalışmamızda quercetin gibi koruyucu rolde olan zerdeçalın ana bileşeni olan curcumin etkilerini araştırmayı düşündük.

Toshio Imai ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada AA ile 13 hafta boyunca muamele görmüş denek hayvanlarının birçok organ ağırlıklarına etkilerini incelemişlerdir. Çalışma sonunda AA ile muamele edilen denek hayvan organ ağırlıklarının doza bağlı olarak kontrol gruplarına göre beyin, timus, böbrekler ve böbreküstü gibi dokularda artış gözlenirken karaciğer, dalak gibi yapılarda da artan dozla birlikte ağırlıkları azalmıştır (133). Bizde kendi çalışmamızda deney öncesi ve deney sonrası olmak üzere ratlarımızı tarttık ve literatürlü uyumlu olacak şekilde AA ile muamele görmüş rat grubunda deney sonrası tartımlarda kilo kaybı gözlenmiştir.

Organ ağırlıklarını veya kütlelerini bilmemiz hacimleriyle ilişki kurmamıza yardımcı olamaz. Bilindiği üzere bir maddenin kütlesi az olsada kapladığı hacim daha fazla olabilmektedir. Bizde bu mantıkla beyin kütlesi biliniyor olsada beyinde yeralan hipokampus hacminin kütlesinde bağımsız olarak daha geniş bir hacme sahip olup olmadığını anlayabilmek için stereolojik olarak hesapladık.

Kavaklı ve arkadaşları Wistar albino türü sıçanlarda ağırlık düşürme modeliyle medulla spinalis yaralanmasını çalışmışlardır. Çalışmalarında curcumin' in antioksidan etkisini araştırmışlar. Deneyde SOD ve MDA düzeyleri çalışılmıştır. CUR gurubunda SOD düzeyi kontrol gurubuna göre daha yüksek ve MDA düzeyinin de kontrol gurubuna göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Kavaklı ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada curcumin oksidatif hasara karşı medulla spinalisi koruyucu etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir (134).

Yine curcumin için anoreksia, öksürük, diabetes, karaciğer rahatsızlıkları, sinüzit gibi rahatsızlıklara karşı güçlü roldeki bir ajan olduğu bildirilmiştir(135, 136).

Belvıranlı ve arkadaşları yaşlı dişi sıçanlarda kalp dokusunda meydana gelen oksidatif strese karşı curcumin' in etkilerini çalışmışlar. Oluşan oksidatif hasara karşı koruyucu rolde olduğu ve antioksidan savunma sistemini güçlendirdiğini bildirmişlerdir (137).

Sayantan ve arkadaşları curcumin' in güçlü anti-endometriotik bir bileşik olduğunu bildirmektedirler (138).

Çeşitli oksidatif stres koşulları altında curcumin' in lipid peroksidasyonu, hidrojen peroksidi inhibe ettiği ve antioksidan aktiviteyi (SOD, GSH) artırdığı yapılan çalışmalarla desteklenmiştir (139-141).

Pek çok çalışmada CUR' un radikal süpürücü etkisi bildirilmektedir (142-144).

Literatürde farklı dozlarda CUR uygulaması bulunmaktadır. Gastrointestinal sistemde emiliminin az olması sebebiyle yüksek dozlarda kullanımı tercih edilmektedir. CUR dozu 30 mg/kg serebral korteks ve hipokampusde radikal süpürücü etkisinin gözlenmesi için yeterli olduğu bildirilmektedir (145).

CUR' un radikal süpürücü etkisini gösterdiği çalışmalardaki doz miktarları 30 mg/kg, 100 mg/kg, 200mg/kg olduğu bildirilmektedir (146-150).

30 mg/ kg erkek grubunda timus, akciğer ve böbrek ağırlıklarındaki göreceli artış kaydedildiği bildirilmesine rağmen, bu durumun histopatolojik değişikliklerle ilişkilendirilmezken vücut ağırlığındaki değişikliklerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Dişi gruplar arasında ise belirgin bir fark olmadığı bildirilmiştir (133).

Issuriya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada deneysel olarak dexamethasone bağı beyin hipokampus' unda hasar meydana getirip curcimin içerikli *Curcuma Longa* (CL) bitki etanolik ekstresinin koruyucu etkilerini incelemişlerdir. 21 gün süren çalışmanın sonucunda CL uygulanan grupta CA1 ve dentat gyrusta nöral yoğunluğun dexamethasone (Dx) grubuna göre anlamlı şekilde restore edildiğini bildirmektedirler. Ayrıca Dx uygulanan gruplarda CA1, CA3 ve dentat gyrus bölgelerinde Glial fibriler asidik protein-immunoreaktivite (GFAP-ir) astrosit yoğunluğu anlamlı derecede azaldığı, CL uygulanan grupta ise anlamlı derecede artış gözleendiği bildirilmiştir (151).

Merkezi sinir sisteminin bağı dokusunu oluşturan astrositler Curcuminin koruyucu etkilerini ortaya koyacak şekilde bu bileşiğin uygulandığı grupta anlamlı artış

gösterdiği bildirilmiştir. Pekçok yaygın kullanımına rastladığımız dexamethasone hipokampuste tahrip edici etki gösterdiği, meydana gelen bu tahribata karşı curcumin ise koruyucu rolü olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmalardan edindiğimiz izlenimler Curcuminin hipokampus üzerindeki koruyucu etkisini kendi çalışmamız içinde kullanabileceğimizi düşündük.

2014 yılında yapılan bir çalışmada Rutin flavonoid maddesinin AA ile sitotoksik yapılmış PC12 (purkinje) hücreleri ve sıçanlara günde 50 mg/kg AA intraperital verilerek oluşturulmuş nörotoksik etkileri üzerine antioksidan, hücre canlılığı oranları test edilmiş çalışma sonucunda doza bağlı rutin gruplarının AA tarafından öldürülmüş PC12 hücrelerin azalmasına neden olmuştur. Ayrıca tüm rutin flavonoidi gruplarında MDA seviyesinde anlamlı derecede azalma görülmüştür (152).

Bizim çalışmamızda da uyguladığımız curcumin maddesi rutin flavonoid maddesi gibi AA uygulanan gruba kıyasla doku MDA seviyesini istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürerek antioksidan etki göstermiştir.

Curcumin ile yapılan bir çalışmada, Curcuminin kemoterapi gören sıçanların barsak fonksiyon bozukluğuna karşı koruyucu etkileri, kilo kaybı ve serum endotoxin, D-lactate ve D-Amino-Acid Oxidase seviyeleri incelenmiştir. 6 gün süren çalışma sonucunda Curcumin ile muamele (i.p.) edilen grupların kemoterapiye bağlı kilo kaybını, serum endotoxin, D-lactate ve D-Amino-Acid Oxidase seviyelerinin artmasını ve hasar görmüş barsak fonksiyonunu anlamlı olarak değiştirebileceği bildirilmiştir (153).

Tıpkı Yao ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada olduğu gibi CUR' un kilo kaybındaki koruyucu etkisine bakmak istedik. Çalışma gruplarımızda kilo takibi aldığımızda CUR' un literatürle uyumlu olarak AA' nın meydana getireceği kilo kaybını önleyeceğini tahmininde bulunsakta yinede anlamlı bir kilo kaybında koruma sözü konusu olmamıştır. Bu duruma deney süresinin ve curcuminin ratlara uygulama şeklinin neden olabileceğini düşünmekteyiz. Özellikle curcimini verme metodumuz olan oral gavajın ratlarda yumuşak doku zedelenmesine ve strese neden olmuş olabileceğini düşündüğümüzden Yao ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadaki kilo kaybı korumasının kendi çalışmamızda sağlanmamış olduğunu saptadık.

Raffaella Molteni ve arkadaşlarının orta şiddette strese (karanlık, açlık, kalabalık... vb) maruz bırakılmış sıçanların hipokampuslarından alınmış kesitlerde BDNF gen salınımı değerlerini ölçmüşlerdir. Çalışma sonunda stresli grupların, stresli olmayan gruplara göre vücut ağırlıkları, ağırlık kazanmaları ve besin tüketim

miktarlarının daha düşük olması ile birlikte total BDNF gen salınım miktarının da stressiz gruba göre daha düşük olduğunu tespit ettiklerini bildirmişlerdir (154).

Bu çalışmanın bize sunmuş olduğu bilgi ışığında stresin BDNF salınımını etkilediğini bildiğimiz için mümkün olduğu sürece stres koşulu yaratmamak adına çalışmamız boyunca enjeksiyonlar tek bir kişi tarafından gerçekleştirilmiştir. Objektif veriler elde etmek için çalışmamıza gerekli hassasiyeti gösterdik.

Lommatzsch ve arkadaşları, yaptıkları ölçümlerle mesane, akciğer ve kolonda ki BDNF seviyelerinin deri ve beyin BDNF seviyesinden daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada BDNF'nin kandaki seviyeleri ile diastolik kan basıncı, total kolesterol, LDL kolestrol, bady mass indeks ve trigliserit arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (155).

Birçok çalışma kadınların plazmadaki BDNF seviyesinin düşüklüğü ölüm riskini artırdığını bildirmişlerdir (156-159).

Birçok çalışma da BDNF' nin farklı dokularda farklı düzeylerde olabilecebileceği bildirilmektedir. Plazmadaki BDNF seviyesinin düşüklüğü, ölümcül riskler yaratabilecek kadar hayati öneme sahiptir. Böylesine büyük bir önemi bulunan faktörü bizde çalışmak istedik.

Yapılan bir çalışmada diabet oluşturulmuş farelere 3 hafta verilen BDNF' nin diabetik farelerin kan glukoz seviyelerini ve HbA<sub>1c</sub> seviyelerini kontrol gruplarına göre anlamlı derecede düşürdüğünü tespit etmişlerdir. Yapılan bu çalışmada sadece BDNF' nin kan glukoz seviyesini düşürmediği aynı zamanda sistemik glukoz ayarını restore ettiğini ileri sürmektedir (160).

Şizofreni hastalarının BDNF seviyelerinin sağlıklı kişilere göre daha düşük olduğu bildirilmektedir (161). Çalışmalar göstermiştir ki BDNF ekspresyonunda azalma meydana geldiği zaman alzheimer, parkinson, huntington ve bipolar bozukluklar gibi nörolojik rahatsızlıklara sebep duğu bildirilmektedir (162).

Tüm bunlar BDNF birçok doku, organ ve faktörle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Referans çalışmalar BDNF' nin azalmasının nörolojik hastalıklarla yakından ilişkili olabileceğini göstermektedir. Buda hipokampus tahribatında BDNF miktarının nasıl değişeceği sorusunu akıllara getirmiştir. Çalışmamızda AA ile hipokampusta oluşan histopatolojik hasar sonrası BDNF miktarı beklediğimiz yönde azalma göstermiştir.

Fabio Carletti ve arkadaşları oluşturdukları epilepsili rat modeli üzerinde nocodazole ve paclitaxel ilaçlarının hipokampusta MDA seviyeleri üzerine etkilerini

incelemişlerdir. Çalışma başında ve devamında nocodazole uygulanan grubunun kontrol gruplarına göre MDA seviyesini istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığını paclitaxel uygulanan grubun kontrol gruplarına kıyasla MDA seviyesinde istatistiksel olarak herhangi bir fark bulamadıklarını bildirmişlerdir (163).

Kendi çalışmamızda da nocodazole gibi curcumin hipokampus MDA seviyesini kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde azalttığını tespit ettik.

Kir ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, deneysel olarak oluşturdukları epilepsili ratlara intraperitoneal enjeksiyon olarak verilen noropeptide Y maddesinin hipokampus te BDNF, MDA, GSH ve NO seviyeleri üzerine etkilerini incelemişlerdir. Çalışmaları sonucunda kontrol grupları ile noropeptide Y grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç görülmez iken MDA seviyesinin kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı, Glutasyon seviyesini ise artırdığını tespit etmişlerdir. Noropeptide Y, pentylenetetrazole ile indüklenmiş rat hipokampusünde nitrooxidative hasarını azalttığını bildirmişlerdir (164).

Yaptığımız çalışmada MDA ve GSH seviyeleri arasında ters bir orantı görülmüştür. Bir parametre artış gösterdiğinde diğer parametrenin sayısal değeri düşüş göstermiştir. Çalışmamız da kullandığımız curcimin maddesinin hipokampus dokusundaki MDA seviye değişimi üzerine etkisi, Kir ve arkadaşlarının Noropeptide Y' nin hipokampus dokusundaki MDA değişimi ile benzerlik gösterdiği görülmüştür (164).

Macit ve arkadaşları uzun süre alkole maruz bıraktıkları ratlarda merkezi sinir sisteminde meydana getirdikleri hasarın oluşturduğu oksidatif stres üzerine bazı antioksidanların etkilerini incelemişler. Çalışma da antioksidan madde olarak ratlara melatonin (4 mg), ebselen (20 mg), proantosiyanidin (PAC) (100 mg), vitamin E (100 mg) ve vitamin C (100mg), etanol uygulanmasının 22. gününden başlayarak oral gavajla 7 gün boyunca vermişlerdir. Çalışmanın sonucunda kronik alkole maruz bıraktıkları hipokampal dokuda MDA seviyelerinde kayda değer bir artış saptarlarken, SOD ve GSH-Px miktarlarını anlamlı ölçüde düşürdüklerini ve çalışmada kullandıkları tüm antioksidanlar hem SOD düzeylerindeki azalmayı hem de MDA düzeylerindeki artmayı tersine çevirerek düzelttiklerini, vitamin E ve vitamin C etanol verilen sıçanlardaki hipokampal GSH-Px düzeylerindeki düşüş üzerine etkisiz olduğunu bildirmişlerdir. Çalışma bulgularında kronik alkole maruz bırakılmanın rat hipokampusunda melatonin, ebselen, PAC, vitamin E ve vitamin C tedavisi ile düzeltilebilen oksidatif stress yanıtlarına sebep olabileceğini, ayrıca, sonuçlarının

melatonin, ebselen ve PAC' ın hipokampal oksidatif stres üstüne vitamin E ve vitamin C' den daha etkili olduğunu göstermişlerdir (165).

Macit ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, etanolün hipokampal dokuda meydana getirdiği oksidatif stresi MDA düzeyi üzerinden tartışmışlardır. Bizim çalışmada da AA ile muamale edilmiş rat hipokampus dokusundaki MDA seviyesi örnek çalışmaya uygun paralellik göstermiştir. Buda çalışmamızdaki AA maruziyetinin oksidatif strese yol açabileceğini göstermiştir. Macit ve arkadaşlarının oksidatif hasara karşı çeşitli antioksidanların kullanıldığı çalışmaya benzer olarak bizde CUR' un antioksidan özelliğinden yararlanmak istedik. Çalışmamız da sonuçlar göstermiştir ki (Tablo 4. 1. ) AA maruziyetine bağlı MDA düzeyindeki artmayı CUR' un dengeleyebileceği olmuştur. Böylelikle CUR' un oksidatif stres üzerine etkisini literatürlerdeki antioksidan ajanlar gibi (165, 166) etkili olabileceğini söyleyebiliriz.

2008 yılında Zararsız ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, formaldehitin hipokampus üzerine olan nörotoksik etkileri ile bu etkilere karşı omega-3 ( $\omega$ -3) yağ asitlerinin koruyucu etkisi biyokimyasal seviyede araştırmışlardır. Formaldehit uyguladıkları sıçanlarda ( $44.6 \pm 2.6$ ) MDA düzeylerinin kontrol ( $22.6 \pm 2.0$ ) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı tespit etmişlerdir. Formaldehit uygulaması ile birlikte 14 gün süreyle  $\omega$ -3 yağ asiti verdikleri sıçanlarda ise MDA ( $20.1 \pm 1.7$ ) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalış olduğunu bildirmişlerdir (166).

Çalışmamızda AA maruziyeti sonucu oksidatif stresin meydana gelebileceği biyokimyasal parametreler ile (Şekil 4. 1. ve Şekil 4. 2. ) gösterilmiştir. Lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA' daki önemli artış oksidatif strese işaret etmektedir (167) ve bizim çalışmamız aynı paralellikte olmuştur. Çalışmamız da, Macit ve arkadaşlarının (165) çalışmasına paralel olarak oksidatif stres sonucu GSH parametresi düşük bulunmuştur. Oksidatif stres sonrası ortaya çıkan serbest oksijen radikallerini süpürmesi amacıyla GSH tüketiminde önemli derecede artış olduğunu düşünmekteyiz. Bu yüzden GSH oranı da azalış göstermiştir.

Literatür de daha önce AA ve CUR uygulamasından sonra hipokampusde oluşan AA maruziyetine karşı CUR daha önce kullanılmamıştır. Bu açıdan çalışmamıza ait parametre ve bulguların ilk olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca hipokampus bölgesinde stereolojik hesaplama yapan bir çalışmaya rastlamadık.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

AA, rat hipokampus dokularında  $p < 0.05$  anlamlılık düzeyi esas alındığında GSH düzeyini önemli derece düşürdüğü, beyin dokusunda BDNF düzeyini azalttığı ve MDA seviyesini ise anlamlı derecede artırdığı görülmüştür. Biyokimyasal ve histopatolojik verilerimize dayanarak oksidatif stres ve hasara yol açtığını söyleyebiliriz.

AA ile CUR' un birlikte uygulanması, rat hipokampusunda meydana gelen oksidatif stresi baskılamıştır. CUR güçlü antioksidan etkisini göstermiş ve oksidatif hasarı önemli derece engellemiştir.

Deney gruplarımıza stereolojik metotlardan cavalieri ile hacim hesabı yöntemini uygulayarak hacimsel hesaplamada bulunduk. Stereolojik hesaplama sonuçlarımıza göre gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadığını gözlemledik. Bununda çalışma süresinin kısa olmasından kaynaklanabileceği ihtimali dâhilinde olabileceğini düşündük. Çalışma süresinin bizim çalışmamızdan daha uzun olduğu bir çalışmada alansal hesaplamada farklılık olabilir. Bu yönde bir araştırmaya ihtiyaç duyulabilir.

Histopatolojik açıdan deney gruplarımızı ele aldığımızda, AA' nın hipokampus doku nöronları üzerinde belirgin bir şekilde hasar verici olduğunu ve CUR' un ise yine bu hasara karşı koruyucu olduğunu gözlemledik.

Çalışmamız AA maruziyetini yaşamış rat hipokampusunda CUR' un oluşan hasara karşı GSH oranını anlamlı derece artırdığı ilk çalışmadır.

Çalışmamız da CUR' un hem nörotoksositeye hemde AA' ya karşı koruyucu rolü ile AA maruziyeti sonrası azalan BDNF salınımı CUR takviyesi sonrası arttığı ve normal seviyelere geldiği görülmüştür.

Yüksek derecede fırınlanmış veya pişirilmiş gıdalarda bulunan AA' nın tüketimi beynimizin önemli bir merkezi olan hafızanın da anahtarı hipokampus dokusunda ciddi hasarlar vermesi söz konusudur. Meydana gelen bu hasarların önlenmesi için güçlü antioksidan özelliği bulunan ve ana bileşeni CUR olan zerdeçalın tüketilmesini tavsiye ediyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Pan X, Zhu L, Lu H, Wang D, Lu Q, Yan H. Melatonin Attenuates Oxidative Damage Induced by Acrylamide In Vitro and In Vivo, *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 703-9.
2. LoPachin RM. The changing view of acrylamide neurotoxicity. *Neurotoxicology* 2004, 25: 617-30.
3. Spencer PS, Schaumburg HH. Ultrastructural studies of the dying-back process. III. The evolution of experimental peripheral giant axonal degeneration. *Journal of J Neuropathol Exp Neurol* 1977, 36: 276-99.
4. Spencer PS, Schaumburg HH. Ultrastructural studies of the dying-back process. IV. Differential vulnerability of PNS and CNS fibers in experimental centralperipheral distal axonopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1977, 36: 300-20.
5. Spencer PS, Schaumburg HH. Clinical and experimental studies of distal axonopathy. A frequent form of brain and nerve damage produced by environmental chemical hazards. *Ann N Y Acad Sci* 1979, 329: 14-29.
6. Allam A, El-Ghareeb AA, Abdul-Hamid M, Baikry A, Sabri M. I. Prenatal and perinatal acrylamide disrupts the development of cerebellum in rat: biochemical and morphological studies. *Toxicol Ind Health* 2011; 27(4): 291–306.
7. Spencer PS, Schaumburg HH. A review of acrylamide neurotoxicity. Part II. Experimental animal neurotoxicity and pathologic mechanisms. *Can J Neurol Sci* 1974; 1 (3): 152–69.
8. Heath CW, Falk H, Creech JL. Characteristics of cases of angiosarcoma of the liver among vinyl chloride workers in the United States. *Ann NY Acad Sci* 1975, 246: 231–6.
9. Johnson KA, Gorzinski SJ, Bodner KM, Campbell R, Wolf C, Friedman MA, Mast RW. Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986, 85: 154–68.
10. Ghanayem BI, McDaniel LP, Churchwell MI, Twaddle NC, Snyder R, Fennel RT. Role of CYP2E1 in the epoxidation of acrylamide to glisidamide and formation of DNA and hemoglobin adducts. *Toxicol Sci* 2005, 88 (2), 311-8.

11. Sharp D. Acrylamide in food. *Lancet* 2003, 361: 361-2.
12. Altınöz E. Ratlarda Akrilamid Kaynaklı Oksidatif Stres ve Genotoksisite Üzerine N-Asetilsisteinin Etkilerinin Araştırılması, Doktora Tezi, İnönü Üniv., Sağlık Bilimleri Enst., Malatya 2009.
13. Kavaklı A, Cet A, Parlakpınar H, Akpolat N, Şahna E. Ratlarda beyin iskemi reperfüzyon hasarı sonucu oluşan morfolojik değişikliklere melatonin ve pinealektominin etkisi. *F Ü Sağ Bil Derg* 2007; 21(2): 63-6.
14. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol* 2003; 17(1): 24-38.
15. Sharma RA, Gescher AJ, Steward WP. Curcumin: the story so far. *Eur J Cancer* 2005; 41 (13): 1955-68.
16. Dohare P, Garg P, Jain V, Nath C, Ray M. Dose dependence and therapeutic window for the neuroprotective effects of curcumin in thromboembolic model of rat. *Behav Brain Res* 2008; 193: 289–97.
17. Dutta S, Padhye S, Priyadarsini KI et al. Antioxidant and antiproliferative activity of curcumin semicarbazone. *Bioorg Med Chem Lett* 2005; 15: 2738– 44.
18. Lim CS, Jin DQ, Mok H et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of xanthorrhizol in hippocampal neurons and primary cultured microglia. *J Neurosci Res* 2005; 82: 831–8.
19. Singh S, Khar A. Biological effects of curcumin and its role in cancer chemoprevention and therapy. *Anticancer Agents Med Chem* 2006; 6: 259–70.
20. Birr S.C, Ambekar S, Kukreja S, Nanda A: Julius Caesar Arantius (Giulio Cesare Aranzi, 1530-1589) and the hippocampus of the human brain: history behind the discovery. *J Neurosurg* 2015, 971-5.
21. Konrad C, Ukas T, Nebel C, Arolt V, Toga A.W, Narr K.L: Defining the human hippocampus in cerebral magnetic resonance images-An overview of current segmentation protocols. *NeuroImage* 2009, 47: 1185-95.
22. <http://ofenlab.wayne.edu/research.php>, Erişim Tarihi: 01.04.2016
23. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 3. baskı. Ankara, Güneş Kitabevi 2001. 318-21.
24. Songur A, Ozen OA, Sarsılmaz M. Hipocampus. *J Med Sci* 2001; 21: 427-31.
25. Arthur C, Guyton MD, John EH. Textbook of Medical Physiology. 11th ed, Philadelphia, Saunders 2006.
26. Afifi A, Bergman R. Functional Neuroanatomy Text and Atlas. McGraw Hill 2th ed. New York: Lange Medical Books 2005.

27. Ozan H. Ozan Anatomi. 3. Baskı. Ankara, Klinisyen Tıp Kitabevleri 2014: 526.
28. İkinci A. Beyin İskemisi Sonrasında Uygulanan Etil Piruvatın Sıçan Hipokampusunun Nöron Sayısı Üzerine Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı. Yüksek lisans tezi, Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi 2011.
29. Songur A. Sıçanlarda solunan formaldehitin postnatal gelişim sürecinde formatio hippocampi üzerine etkilerinin morfolojik olarak incelenmesi. Sağlık Bilimler Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi 2001.
30. Crossman A.R. Neuroanatomy. In: Grays anatomy. Ed.: Standring, S. 39th ed. *Elsevier Inc* 2005: 264, 405-8.
31. Greenstein B, Greenstein A (Çeviri Editörü: Bozbuğa M), Nörobilim Renkli Atlası Nöroanatomi ve Nörofizyoloji, Nobel Tıp Kitabevleri 2004: 70-1-318-9.
32. <http://emedicine.medscape.com/article/342150-overview> Erişim Tarihi: 15.03.2016
33. Stephen S. Sternberg MD. Histology for Pathologists. Lippincott. Philadelphia-New York: Raven Publishers 1995: 248.
34. Doğan T, Fonksiyonel Nöroanatomi, on üçüncü baskı, Odtü Yayıncılık 2014: 228-31.
35. Dere F. Nöroanatomi Fonksiyonel Nöroloji, 4. baskı, Adana, Nobel Kitabevi 2012: 120,415.
36. Berry M, Bannister LH, Standring SM, Nervous System. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE. Ferguson MWJ editors. Gray's Anatomy. 38th edition, New York, *Churchill Livingstone* 1995: 1124-6.
37. Vida I, Frotscher MA. Hippocampal interneuron associated with the mossy fiber system, *Proc Natl Acad Sci* 2009; 97: 1275-80.
38. Tıpta Hayvan Çalışmaları ve Etik: <http://thefuar.com/icerik.asp?id=398&Uid=2> 5.01.2016.
39. Hayvan Deneyleti Etiği: <http://uvt.ulakbim.gov.tr/tip/sempozyum7/altug.pdf> 5.01.2016.

40. Dilberovic, F., Secerov, D., Tomic, V.: Morphological characteristics of the gyrus dentatus in some animal species and in man. *Anat Anz*, 161(3): 231-8, 1986.
41. Kaplan S. 4 ve 20 haftalık erkek ve dişi sıçanların hipokampusunda nöronal asimetri. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji ve Emriyoloji Anabilim Dalı, Doktora tezi, Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 1990.
42. Balki S. Ghrelin leptin ve melatonin hormonlarının erkek sıçanlardahipokampustaki katekolaminerjik nörotransmitter düzeylerine etkilerininaraştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı. Doktora tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, 2008.
43. O'Keefe J, Nadel L.*The Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford: Clarendon Pres, 1978.
44. Eichenbaum H, Cohen NJ. From Conditioning to Conscious Recollection. In: Eichenbaum H, Cohen NJ. *Memory Systems of the Brain*. Oxford: Oxford University Pres, 2001.
45. O'Mara S. The subiculum: what it does, what it might do, and what neuroanatomy has yet to tell us. *J Anat* 2005, 207(3): 271-82.
46. Neuroscience Salamanca, Spain. Phylogenetic Expansion of Cortical Surface Area: <http://psyc254.uconn.edu/meds5377/cortexstudents.html>, 5 Ocak 2016.
47. Bayramiçli, M.*Deneysel Mikrocerrahi*,1. Baskı. İstanbul, Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret A.Ş., 2005: 109.
48. Buzsaki G. China Cities Website Alliance.  
[http://csonline.dayoo.com/201310/06/10002021\\_110384148.htm](http://csonline.dayoo.com/201310/06/10002021_110384148.htm), 03 Mayıs 2016.
49. Guyton AC, Conway DH. Textbook of Medical Physiology. Çeviri: Çağlayan Yeğen B. *Tıbbi Fizyoloji*,12baskı, Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri 2013: 718-9.
50. Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. Physiology. Çeviri: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, Fizyoloji, 5. Baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2008: 193.
51. Barr ML, Klernam, JA. *The Human Nervous System*, 5th ed. Philadelphia, JB Lippincott Comp 1988: 266.
52. Carlson NR, Fizyolojik Psikoloji Davranışın Nörolojik Temelleri. Şahin M. (Çeviren),8. Basım, Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık 2013: 364.

53. Guyton AC, Hall JE, Tıbbi Fizyoloji. Cavuşoğlu H (Çeviren). 1.Baskı, İstanbul: Nobel, 2001.
54. Duvernoy HM. *The human hippocampus. Functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI*, 3rd ed.Berlin, Springer 2005.
55. O'Keefe J, Conway DH. Hippocampal place units in the freely moving rat: why they fire where they fire. *Exp Brain Res* 1978, 31(4): 573-90.
56. Binder DK, Scharfman HE, Brain-Derived Neurotrophic Factor (Mini Review), *Growth Factors* 2004, 3: 123-31.
57. Acheson A, Conover JC, Fandl JP, DeChiara TM, Russell M, Thadani A, Squinto SP, Yancopoulos GD, Lindsay RM. A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death, *Nature* 1995, 374(6521): 450-3.
58. Huang HJ, Reichardt LF. Neurotrophins: Roles in Neuronal Development and Function, *Annu Rev Neurosci* 2001, 24: 677-736.
59. Tongiorgi E. Activity-Dependent expression of brain-derived neurotrophic factor in dendrites: facts and open questions. *Neuroscience Res* 2008, 61: 335–46.
60. Cevher N. Bipolar Tip I Bozukluğu OlanErgenlerde Serumda Beyinden Köken Alan Nörotrofik Faktör Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi 2009.
61. Lamb YN, Thompson CS, McKay NS, Waldie KE, Kirk IJ. The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) val66met polymorphism differentially affects performance on subscales of the Weschsler Memory Scale. *Front Psychol* 2015; 6: 1212.
62. Sun BF, Wang QQ, Yu ZJ. Exercise Prevents Memory Impairment Induced by Arsenic Exposure in Mice: Implication of Hippocampal BDNF and CREB *Plosone* 2015; 10(9): e0137810.
63. Manna A, Piras F, Caltagirone C, Bossù P, Sensi SL, Spalletta G. Left hippocampus-amygdala complex macro- and microstructural variation is associated with BDNF plasma levels in healthy elderly individuals. *Brain Behav* 2015; 5(7): e00334.
64. Gölükcü M, Tokgöz H. Gıdalarda akrilamid oluşum mekanizması ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Derim Derg* 2005: 41-8.

65. Can N.Ö, Akrilamidin Gıda Maddelerinde Oluşumuna Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi ve Miktarının Tayini. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Analitik Kimya Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, 2007.
66. Tareke E, Rydberg P, Karlsson P, Eriksson S, Tornqvist M. Acrylamide: a cooking carcinogen. *Chem Res Toxicol* 2000, 13: 517–22.
67. Tareke E, Rydberg P, Karlsson, Eriksson PS, Törnqvist M. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. *J Agri Food Chem* 2002, 50: 4998–5006.
68. Pennisi M, Malaguarnera G, Puglisi V. Neurotoxicity of acrylamide in exposed workers. *Int J Environ Res Public Health* 2013, 10(9): 3843–54.
69. Parzefall W. Minireview on the toxicity of dietary acrylamide. *Food Chem Toxicol* 2008, 46: 1360–4.
70. Smith CJ, Perfetti TA, Rumpel MA, Rodgman A, Doolittle DJ. “IARC Group 2B carcinogens” reported in cigarette mainstream smoke. *Food Chem Toxicol* 2001, 39: 183–205.
71. Schettgen T, Weiss T, Drexler H, Angerer JA. First approach to estimate the internal exposure to acrylamide in smoking and non-smoking adults from Germany. *Int J Hyg Environ Health* 2003, 206: 9–14.
72. Tareke E, Rydberg P, Karlsson P, Eriksson S, Tornqvist M. Acrylamide: a cooking carcinogen? *Chem Res Toxicol* 2000, 13: 517–22.
73. Tareke E, Rydberg P, Karlsson P, Eriksson S, Tornqvist M. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated food stuffs. *J Agric Food Chem* 2002, 50: 4998–5006.
74. Obón-Santacana M, Slimani N, Lujan-Barroso L. Dietary intake of acrylamide and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Ann Oncol* 2013, 24(10): 2645-51.
75. Gökmen V, Palazoğlu TK, Acrylamide formation in foods during thermal process with a focus on frying. *Food Bioprocess Technology* 2007, 1(1): 35-42.
76. Monica-Lazaro J, Wedzicha BL, Mottram DS. Investigation on the effects of amino acids on acrylamide, 186 pyrazines and Michael addition products in model systems. *J Agric Food Chem* 2009, 57: 9011-5.
77. Claus A, Carle R, Schieber A. Acrylamide in Cereal products: a review. *J Cereal Sci* 2008, 47: 118-33.

78. Powers SJ, Mottram DS, Curtis A. Acrylamide concentrations in potato crisps in Europe from 2002 to 2011. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2013; 30(9):1493–1500.
79. *World Health Organisation*, Health implications of acrylamide in food, 2002. Geneva, Switzerland: FAO/WHO.
80. Dybing E, Sanner T. Risk assessment of acrylamide in foods. *Toxicol Sci* 2003; 75: 7–15.
81. Johnson KA, Gorzinsk SJ, Bodner KM, Campbell R, Wolf C, Friedman MA, Mast RW. Chronic toxicity and oncogenicity study on acrylamide incorporated in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986, 85: 154–68.
82. Friedman MA, Dulak LH, Stedham M. A lifetime oncogenicity study in rats with acrylamide. *Fundam Appl Toxicol* 1990, 27: 95–105.
83. Calleman CJ, Bergmark E, Costa LG. Acrylamide is metabolized to glycidamide in the rat: evidence from hemoglobin adduct formation. *Chem Res Toxicol* 1990, 3: 406-12.
84. Besaratinia A, Pfeifer GP. Weak yet distinct mutagenicity of acrylamide in mammalian cells. *J Natl Cancer Inst* 2003, 95: 889–96.
85. Shipp A, Lawrence G, Gentry R, et al. Acrylamide: review of toxicity data and dose-response analyses for cancer and noncancer effects. *Crit Rev Toxicol* 2006, 36: 481-608.
86. Prasad SN. Muralidhara Evidence of acrylamide induced oxidative stress and neurotoxicity in *Drosophila melanogaster*-its amelioration with spice active enrichment: relevance to neuropathy. *Neuro Toxicology* 2012, 33(5): 1254–64.
87. Pandya U, Saini MK, Jin GF, Awasthi S, Godley BF, Awasthi YC. Dietary curcumin prevents ocular toxicity of naphthalene in rats. *Toxicol Lett* 2000, 115: 195-204.
88. Balasubramanyam M, Koteswari AA, Kumar RS, Monickaraj SF, Maheswari JU, Mohan V. Curcumin-induced inhibition of cellular reactive oxygen species generation: novel therapeutic implications. *J Biosci* 2003, 28: 715- 21.
89. Aggarwal B, Bhatt ID, Ichikawa H, Ahn KS, Sethi G, Sandur SK. Curcumin Biological and Medicinal Properties. 7034\_book.fm 2006: 297-367.



90. Girn HR, Ahilathirunayagam S, Mavor AI, Homer-Vanniasinkam S. Reperfusion syndrome: cellular mechanisms of microvascular dysfunction and potential therapeutic strategies. *Vasc Endovascular Surg* 2007, 41: 227-93.
91. Ak T, Gülçin İ. Antioxidant and antiradical activities of L-carnitine. *Life Sci* 2006, 78(8): 803-11.
92. Aggarwal BB. Nuclear factor-KB: the enemy within. *Cancer Cell* 2004; 6(3): 203-8.
93. Arlt A, Gehrz A, Mürköster S. Role of NF-KB and Akt/PI3K in the resistance of pancreatic carcinoma cell lines against gemcitabine-induced cell death. *Oncogene* 2003, 22(21): 3243-51.
94. Pagliaro B, Santolamazza C, Simonelli F, Rubattu S. Phytochemical Compounds and Protection from Cardiovascular Diseases: A State of the Art. *Biomed Res Int* 2015: 918069.
95. Patel PB, Thakkar VR, Patel JS. Cellular Effect of Curcumin and Citral Combination on Breast Cancer Cells: Induction of Apoptosis and Cell Cycle Arrest, *J Breast Cancer* 2015, 18(3): 225-34.
96. Yang J, Ning J, Peng L, He D. Effect of curcumin on Bcl-2 and Bax expression in nude mice prostate cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015, 8(8): 9272-8.
97. Bose S, Panda AK, Mukherjee S, Sa G. Curcumin and tumor immune-editing: resurrecting the immune system. *Cell Div* 2015, 10: 6.
98. Patil K, Guledgud MV, Kulkarni PK, Keshari D, Tayal S. Use of Curcumin Mouthrinse in Radio-Chemotherapy, induced Oral Mucositis Patients: A Pilot Study. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(8): 59-62.
99. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem* 2004, 266: 37-56.
100. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksidleri ve organizmada prooksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim* 1988, 11: 336-40.
101. Yalçın AS. Serbest radikaller ve patolojik etkileri. *Sendrom* 1992, 4: 40-3.
102. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med* 2000, 109 (1): 33-44.
103. Doğan Z. Gebe Ratlarda Siprofloksasin Kullanımının Fetal Beyin Gelişimi ve Morfolojik Yapı Üzerine Etkilerinin Araştırılması; Quercetin'in Olası Koruyucu Rolünün Belirlenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi, 2012.

- 104.** Cirak B, İnci S, Paloğlu S, Bertan V. Lipid peroxidation in cerebral tumours. *Clin Chim Acta* 2003, 327(1-2): 103-7.
- 105.** Aldemir D, Tufan H, Tecder-Ünal M, Türkoğlu S, Ögüş E, Kayhan Z. Age-related alterations of oxidative stress and arginase activity as a response to intestinal ischemia-reperfusion in rat kidney and liver. *Transplant Proc* 2003, 35(7): 2811-5.
- 106.** Oksante Ar-Ge laboratuvarı. <http://www.oksantest.oksante.com.tr/> 2 Mart 2016.
- 107.** Biçim G, Oksidatif stres ve antioksidan kapasite ile ilişkili gen polimorfizmlerinin değişik yöntemlerle belirlenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı. Yüksek lisans tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi, 2013.
- 108.** Manuela P, Alin C, Radu L. The oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Psychiatr Danub* 2013; 25: 401-9.
- 109.** Alejandro G, Nuria D. Oxidative stress in Alzheimer disease. *Cell Adhesion & Migration* 2009, 3: 88-93.
- 110.** Little RE, Gladen BC. Levels of lipid peroxides in uncomplicated pregnancy: a review of the literature. *Reprod Toxicol* 1999, 13: 347-52.
- 111.** Cnubben NHP, Rietjens IMC, Wortelboer M, Zanden HV, Bladeren PJ. The interplay of glutathione related processes in antioxidant defense. *Environ Toxicol Pharmacol* 2001, 10: 141-52.
- 112.** Frankel EN. Recent advances in lipid oxidation. *Int Sci Food Agric* 1991, 54: 495-11.
- 113.** Esterbauer H, Schaur RG, Zollner H, Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde, and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1991, 11: 81-8.
- 114.** Lawrence JM, Adrianne B. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J* 1987, 1: 441-5.
- 115.** Türk Stereoloji Derneği. Stereoloji Sözlüğü. <http://www.stereoloji.org/sozluk.html> 10 Eylül 2015.
- 116.** Howard CV, Reed MG. *Unbiased Stereology: Tree dimensional measurement in microscopy*. Oxford, Bios Scientific Publishers Guildford, 1998: 39-64.
- 117.** Saper CB. Any way you cut it: A new journal policy for the use of unbiased counting methods. *J Comp Neurol* 1996, 364: 5.

118. Saper CB. Counting on our reviewers to set the standarts. *J Comp Neurol* 1997, 386:1.
119. Çolakoglu S, Boyun Omurlarının (C3-C7) Gövde Hacimlerinin Stereolojik Yöntemlerle Hesaplanması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi 2006.
120. *Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Türk Stereoloji Derneği*, Deneysel Ve Klinik Çalışmalarda Stereoloji Kursu, 2010: 8-12.
121. Güven D, Altunkaynak BZ, Ayrancı E, Kaplan S, Bildircin FD, Kesim Y, Rağbetli MÇ. Stereological and histopathological evaluation of ovaryanduterinehorns of female rats prenatally exposed to diclofenac sodium. *J Obstet Gynaecol* 2013, 33(3): 258-63.
122. Khoshvakhti H, Yurt KK, Altunkaynak BZ. Effects of melatonin on diclofenacsodiumtreated rat kidney: a stereologica land histopathological study. *Renal Failure* 2015, 37(8): 1379-83.
123. Elman GL. Tissue sulphhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1979, 95: 351-8.
124. Uchiyama M, Mihara M. Determination of MDA precursor in tissue by TBA test. *Anal Biochem* 1978, 36: 271-8.
125. Capei R, Pettini L, Lo Nostro A, Pesavento G. Occurrence of Acrylamide in breakfast cereals and biscuits available in Italy. *J Prev Med Hyg* 2015, 56(4): 190-5.
126. Pelucchi C, Galeone C, Negri E, Bosetti C, Serraino D, Montella M, Talamini R, La Vecchia C. Dietary acrylamide and the risk of endometrial cancer: An Italian case-control study. *Nutr Cancer* 2016, 23: 1-6.
127. Obón-Santacana M, Lujan-Barroso L, Freisling H. Dietary and lifestyle determinants of acrylamide and glycidamide hemoglobin adducts in non-smoking postmenopausal women from the EPIC cohort. *Eur J Nutr* 2016, 2: 1165-5
128. LoPachin RM, Ross JF, Reid ML, Das S, Mansukhani S, Lehning EJ. Neurological evaluation of toxic axonopathies in rats: acrylamide and 2,5-hexanedione. *Neurotoxicology* 2002, 23: 95-110.
129. Yu S, Zhao X, Zhang T, Yu L, Li S, Cui N, Han X, Zhu Z, Xie K. Acrylamide-induced changes in the neurofilament protein of rat cerebrum fractions, *Neurochem Res* 2005, 30(9): 1079-85.

- 130.** Husain R, Agrawal AK, Hasan M, Seth PK. Modulation of acrylamide-induced neurochemical and behavioral deficits by cerebellar transplants in rats, *Pharmacol Biochem Behav* 1994, 49(3): 443-8.
- 131.** Yao X, Zhang Y, Yan L, Yao L, Guan W, Zeng F, Cao F, Zhang Y. Acrylamide exposure impairs blood-cerebrospinal fluid barrier function. *Neural Regen Res* 2014, 9: 555-60.
- 132.** Zargar S, Siddiqi NJ, Ansar S, Alsulaimani MS, El Ansary AK. Therapeutic role of quercetin on oxidative damage induced by acrylamide in rat brain. *Pharm Biol* 2016, 5: 1-5.
- 133.** Imai T, Kitahashi T. A 13-week toxicity study of acrylamide administered in drinking water to hamster. *J Appl Toxicol* 2014, 34(1): 57-65.
- 134.** Kavaklı Ş, Koca C, Alici O. Antioxidant effect of curcumin in spinal cord injury in rats, *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2011, 17(1): 14-8.
- 135.** Aggarwal B, Bhatt ID, Ichikawa H, Ahn KS, Sethi G, Sandur SK. Curcumin - Biological and Medicinal Properties. 7034\_book.fm 2006: p. 297-367.
- 136.** Wang X, Jiang Y, Wang YW, Huang MT, Ho CT, Huang Q. Enhancing antiinflammation activity of curcumin through O/W nanoemulsions. *Food Chem* 2008, 108: 419-24.
- 137.** Belviranlı M, Okudan N, Nurulloğlu Atalık KE. Effect of Curcumin supplementation on oxidant/antioxidant status of heart tissue in aged rats, *Genel Tıp Derg* 2012, 22(2) 61-6
- 138.** Jana S, Paul S, Swamakar S. Curcumin as anti-endometriotic agent: Implication of MMP-3 and intrinsic apoptotic pathway. *Boichem Pharmacol* 2012, 83(6): 797-804.
- 139.** Rattan SI. Theories of biological aging: genes, proteins, and free radicals. *Free Radical Research* 2006, 40: 1230-8.
- 140.** Cao L, Leers-Sucheta S, Azhar S. Aging alters the functional expression of enzymatic and non-enzymatic anti-oxidant defense systems in testicular rat Leydig cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004, 88: 61-7.
- 141.** Southorn PA., Powis G. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc* 1988, 63(4): 381-9.
- 142.** Ciftci O, Ozdemir I, Tanyildizi S, Yildiz S, Oguzturk H. Antioxidative effects of curcumin,  $\beta$ -myrcene and 1,8-cineole against 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced oxidative stress in rats liver. *Toxicol Ind Health* 2011, 27: 447-53

143. Ilbey YO, Ozbek E, Cekmen M, Simsek A, Otunctemur A, Somay A. Protective effect of curcumin in cisplatin-induced oxidative injury in rat testis: mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappa B signaling pathways. *Hum Reprod* 2009, 24(7): 1717-25.
144. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin: A short review. *Life Sciences* 2006, 78: 2081– 7.
145. Aktan AK. Yaşlı Sıçanlarda Hipokampuste Oksidatif Stres ve Bcl-2 İlişkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı. Yüksek lisans tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2013.
146. Foxley S, Zamora M, Hack B, Alexander RR, Roman B, Quigg RJ, Alexander, JJ. Curcumin aggravates CNS pathology in experimental systemic lupus erythematosus. *Brain Res* 2013, 1504: 85-96.
147. Kanter M, Aktas C, Erboğa M. Curcumin attenuates testicular damage, apoptotic germ cell death, and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol Nutr Food Res* 2013, 57(9): 157885.
148. Mathuria N, Verma RJ. Curcumin ameliorates aflatoxin-induced lipid peroxidation in liver, kidney and testis of mice-an in vitro study. *Acta Pol Pharm* 2007, 64(5): 413-6.
149. Farombi EO, Abarikwu SO, Adedara IA, Oyeyemi MO. Curcumin and kolaviron ameliorate di-n-butylphthalate-induced testicular damage in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007, 100(1): 438.
150. Khorsandi L, Mirhoseini M, Mohamadpour M, Orazizadeh M, Khaghani S. Effect of curcumin on dexamethasone-induced testicular toxicity in mice. *Pharm Biol* 2013, 51(2): 206-12.
151. Issuriya A, Kumarnsit E, Wattanapiromsakul C, Vongvatcharanon U. Histological studies of neuroprotective effects of Curcuma longa Linn. On neuronal loss induced by dexamethasone treatment in the rat hippocampus. *Acta Histochem* 2014, 116: 1443–53.
152. Motamedshariaty VS, Farzad SA, Nassiri-Asl M, Hosseinzadeh H. Effects of rutin on acrylamide-induced neurotoxicity. *Daru* 2014, 22(1): 2231, 22-7.
153. Yao Q, Ye X, Wang L, Gu J, Fu T, Wang Y, Lai Y, Wang Y, Wang X, Jin H, Guo Y. Protective effect of Curcumin on chemotherapy-induced intestinal dysfunction. *J Clin Exp Pathol* 2013, 6(11): 2342-9.

- 154.** Molteni R, Rossetti AC, Savino E, Racagni G, Calabrese F. Chronic Mild Stress Modulates Activity-Dependent Transcription of BDNF in Rat Hippocampal Slices. *Nerol plast* 2016; doi 10.1155/2016/2592319.
- 155.** Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging* 2005, 26: 115-23.
- 156.** Zhang HT, Li LY, Zou XL. The immunohistochemical distribution of NGF, BDNF, NT-3, NT-4 in the brains of adult Rhesus monkeys. *J Histochem Cytochem* 2007, 55: 1-19.
- 157.** Raznahan A, Toro R, Proitsi P. A functional polymorphism of the brain derived neurotrophic factor gene and cortical anatomy in autism spectrum disorder. *J Neurodev Disord* 2009, 1: 215-23.
- 158.** Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging* 2005, 26: 115-23.
- 159.** Golden E, Emiliano A, Maudsley S. Circulating brain-derived neurotrophic factor and indices of metabolic and cardiovascular health: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *PLoS One* 2010, 5: e10099.
- 160.** Das UN. Obesity: genes, brain, gut, and environment. *Nutrition* 2010, 26: 459-73.
- 161.** Zhang XY, Liang J, Chen CD. Low BDNF is associated with cognitive impairment in chronic patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2012, 222: 277-84.
- 162.** Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch Med Sci* 2015, (11) 6: 1164-78.
- 163.** Carletti F, Sardo P, Gambino G, Liu XA, Ferraro G, Rizzo V. Hippocampal Hyperexcitability is Modulated by Microtubule-Active Agent: Evidence from In Vivo and In Vitro Epilepsy Models in the Rat, *Front. Cell. Neurosci* 2016, doi: 10.3389.
- 164.** Kir HM, Şahin D, Öztaş B, Musul M, Kuskay S. Effects of single-dose neuropeptide Y on levels of hippocampal BDNF, MDA, GSH, and NO in a rat model of pentylentetrazole-induced epileptic seizure. *Bosn J Basic Med Sci* 2013, 13(4): 242-7.

- 165.** Macit E, Ulusoy G, Celik T, Kayir H, Uzbay T. Comparative Effects of Antioxidants on Chronic Ethanol-Induced Oxidative Stress in Rat Hippocampus. *J Neurol Sci* 2012, (2)31; 329-39.
- 166.** Zararsız İ, Kuş İ, Yılmaz HR, Köse E, Sarsılmaz M. Deneysel Formaldehit Toksikitesi Sonucu Hipokampusta Oluşan Doku Hasarına Karşı Omega-3 Yağ Asitlerinin Antioksidan Etkileri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2008, 22(2): 59 - 64.
- 167.** Goode HF, Cowley HC, Walker BE, Howdle PD, Webster NR. Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. *Crit Care Med* 1995, 23: 646-51.



## **Ek 1- Özgeçmiş**

17.01.1988 tarihinde Sivas' da doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini Sivas ilinde tamamladı. 2008 yılında İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümüne başladı ve 2012 yılında mezun oldu. 2013 yılında İnönü üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalında yüksek lisansa başladı. 2014 yılında Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalında Arş. Gör. olarak çalışmaya başladı.



**Ek 2- Çalışmada kullanılan rat ağırlıkları**

Deney Öncesi	Canlı Vücut Ağırlıkları (gr)				
	Rat No:	Kontrol	CUR	AA	AA+CUR
	1	248	286	286	276
	2	232	289	289	274
	3	240	310	290	272
	4	225	338	272	273
	5	236	286	273	280
	6	232	264	280	273
	7	256	272	276	275
	8	236	287	281	270
	9	-	288	280	270

Deney Sonrası	Canlı Vücut Ağırlıkları (gr)				
	Rat No:	Kontrol	CUR	AA	AA+CUR
	1	249	342	182	207
	2	242	304	194	203
	3	252	294	262	218
	4	240	321	240	226
	5	255	327	218	222
	6	256	286	226	207
	7	270	306	222	203
	8	252	274	-	118
	9	-	285	-	-

### Ek 3- Etik kurul onayı



**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU KARARI**

Toplantı Tarihi : 13-02-2015  
Toplantı Yeri : Tıp.Fak.Toplantı Salonu-Malatya  
Araştırma Protokol no.su : 2015/A-20  
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Türü : Rat  
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Soyü : Wistar-Albino  
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti : E D Farketmez  
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Sayısı : 32 Adet  
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı : Erişkin

Tıp Fakültesi Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Davut ÖZBAĞ'ın yürütücüsü olduğu "Rat hipokampusünde akrilamidin oluşturduğu toksik etkiye karşı zerdeçalın koruyucu etkisinin mikroanatomik olarak incelenmesi" isimli 2015/A-20 Protokol no.lu çalışmanın dosyası incelendi.

Adı geçen araştırmanın; araştırma protokolüne tamamen uyulmak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesi'nde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere çalışmanın yapılmasında herhangi bir etik sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verildi.

 Doç.Dr.M.Arif ALADAĞ Başkan	 Prof. Dr. Nigar VARDI Üye	 Doç. Dr. Yılmaz ÇİĞREMİŞ Üye
 Vet.Hek.M.Zafer BOZDAĞ Üye	 Yrd.Doç.Dr.Mehmet KARATAŞ Üye	 Yrd.Doç.Dr. Mustafa KARAKAPLAN Üye
 Salih AVCI Sivil Üye	 Ahmet GÖNÜLLÜOĞLU Sivil Üye	