

**T.C.  
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Yüksek Lisans Tezi**

**RATLARDA LPS'İN KAN DOKUSU ÜZERİNE AKUT ETKİSİ  
VE SODYUM SELENİT VE VİTAMİN E'NİN KORUYUCU  
ROLÜ**

**ZEHRA İLÇE**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Dilek PANDIR**

**Yozgat 2019**



**T.C.  
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Yüksek Lisans Tezi**

**RATLARDA LPS'NİN KAN DOKUSU ÜZERİNE AKUT ETKİSİ  
VE SODYUM SELENİT VE VİTAMİN E'NİN KORUYUCU  
ROLÜ**

**ZEHRA İLÇE**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Dilek PANDIR**

**Bu çalışma, Yozgat Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi  
Tarafından 6601-FBE/18-216 Kodu İle Desteklenmiştir.**

**Yozgat 2019**



YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ

TEZ ONAY FORMU

T.C.  
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

Enstitümüzün Biyoloji Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans/Doktora Programı 70110317002 numaralı öğrencisi Zehra İLÇE'nin hazırladığı "Ratlarda LPS'nin Kan Dokusu Üzerine Akut Etkisi ve Sodyum Selenit ve Vitamin E'nin Koruyucu Rolü" başlıklı tezi ile ilgili tez savunma sınavı, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri gereğince 01/08/2019 Perşembe günü saat 13.00'da yapılmış, tezin onayına oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.

**Başkan** : Dr. Öğr. Üyesi Sedat PER

**Jüri Üyesi (Danışman)** : Prof. Dr. Dilek PANDIR

**Jüri Üyesi** : Dr. Öğr. Üyesi Zekiye KOCAKAYA

**ONAY:**

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun 02.../08.../19 tarih ve 36. sayılı Enstitü Yönetim Kurulu Kararı ile onaylanmıştır.

02.../08.../2019

Prof. Dr. Mustafa SACMACI  
Müdür

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>ÖZET</b> .....	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	
Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	
Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b> .....	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	
Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	
1.1. Vitamin E ile İlgili Genel Bilgi .....	2
1.2. Sodyum Selenit ile İlgili Genel Bilgi .....	3
1.3. Oksidatif Stres ile İlgili Genel Bilgi .....	3
1.4. Malondialdehit (MDA) ile İlgili Genel Bilgi .....	4
1.5. Antioksidanlar ile İlgili Genel Bilgi.....	4
1.5.1. Süperoksit Dismutaz (SOD) ile İlgili Genel Bilgi.....	5
1.5.2. Katalaz (CAT) ile İlgili Genel Bilgi.....	6
1.5.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx) ile İlgili Genel Bilgi.....	6
1.6. DNA Hasarı ve Komet Testi ile İlgili Genel Bilgi.....	6
1.7. Kan Dokusu ile İlgili Genel Bilgi.....	7
<b>2. MATERYAL VE YÖNTEM</b> .....	<b>9</b>
2.1. Hayvanlar.....	9
2.2. Kimyasallar.....	9

2.3. Hayvanlara Uygulama Planı.....	9
2.3.1. Kontrol Grubu .....	
<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>	
2.3.2. SS ile Muamele Edilen Grup.....	
<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>	
2.3.3. VE ile Muamele Edilen Grup.....	12
2.3.4. SS+VE ile Muamele Edilen Grup.....	
<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>	
2.3.5. LPS ile Muamele Edilen Grup.....	
<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>	
2.3.6. LPS+SS ile Muamele Edilen Grup.....	
<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>	
2.3.7. LPS+VE ile Muamele Edilen Grup.....	
<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>	
2.3.8. LPS+SS+VE Muamele Edilen Grup.....	
<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>	
2.4. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi.....	
<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>	
2.4.1. Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi.....	
<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>	
2.4.2. Katalaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi.....	
<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>	
2.4.3. Glutatyon Peroksidaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi.....	
<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>	
2.5. Malondialdehit Miktarının Belirlenmesi.....	
<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>	
2.6. Komet Testi ile DNA Hasarının Belirlenmesi.....	
<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>	

2.7. Verilerin Değerlendirilmesi.....

**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

**3. BULGULAR** .....

Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

**TARTIşMA VE SONUÇ** .....

Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

**KAYNAKLAR** ..... **26**

**ÖZGEÇMİş** ..... **34**

**RATLARDA LPS'NİN KAN DOKU ÜZERİNE AKUT ETKİSİ VE SODYUM  
SELENİT VE VİTAMİN E'NİN KORUYUCU ROLÜ**

**Zehra İLÇE**

**Yozgat Bozok Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Biyoloji AnaBilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi**

**2019; Sayfa:36**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Dilek PANDIR**

**ÖZET**

Lipopolisakkarit (LPS), akut enflamasyona neden olan ve insan sağlığını tehdit eden gram (-) bakterilerden elde edilir. Gram (-) bakterilerinin hücre duvar yapısının bir bileşeni olan LPS saflaştırılmış glikolipit yapısına sahiptir. Bu çalışmada sıçanların kan dokusunda LPS'nin vitamin E (VE) ve/veya sodyum selenit (SS) ile DNA'da meydana getirdiği yapısal değişimlerin belirlenmesi ve antioksidan enzim aktivitelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Yapılan çalışmada sıçanlar kontrol grubu ve uygulama gruplarına göre toplamda sekiz gruba ayrıldı: kontrol grubu, VE uygulanan grup (200 mg/kg), SS uygulanan (0.35 mg/kg) grup, VE+SS uygulanan grup (200+0.35 mg/kg), LPS uygulanan grup (10 mg/kg), LPS+VE uygulanan grup (10+200 mg/kg), LPS+SS (10+0.35 mg/kg) uygulanan grup ve LPS+SS+VE uygulanan grup (10+0.35+200 mg/kg). Antioksidan enzim aktiviteleri ve DNA'daki yapısal değişiklikler 6 saat sonunda kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. LPS'nin sıçan eritrositlerinde ve lökositlerinde antioksidan enzim aktivitelerini azalttığı ve komet testi sonuçlarına göre de DNA hasarına neden olduğu tespit edilmiştir. VE ve SS'in enzim aktivite testlerinde ve DNA hasarı tespitinde LPS kaynaklı hasarı eritrosit ve lökositlerde azaltmıştır. Sonuç olarak, VE ve SS'in birlikte uygulanması



LPS kaynaklı kan toksisitesine karşı koruyucu olduğu görölmüştür. Bu nedenle LPS'ye bağlı toksisiteyi azaltmak için yiyecek veya içecekler VE ve SS içermelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Lipopolisakkarit, Sodyum selenit, Kan dokusu, Antioksidan enzimler.



**ACUTE EFFECT OF LPS ON BLOOD TISSUE OF RATS AND  
PROTECTIVE ROLE OF SODIUM SELENITE AND VITAMIN E**

**Zehra İLÇE**

**Yozgat Bozok University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Biology  
Master of Science Thesis**

**2019; Page:36**

**Thesis Supervisor: Prof. Dr. Dilek PANDIR**

**ABSTRACT**

Lipopolysaccharide (LPS) is derived from gram-negative bacteria that cause acute inflammation and threaten human health. LPS, which is a component of the cell wall structure of Gram (-) bacteria, has a purified glycolipid structure. In this study, it was aimed to determine changing structure of DNA and to evaluate the antioxidant enzyme activities LPS-induced with vitamin E (VE) and/or sodyum selenit (SS) in the blood tissues of the rats. This study, the rats were divided into eight groups according to the control and treatment groups: control group, VE-treatment group (200 mg/kg), SS-treatment (0.35 mg/kg) group, VE + SS-treatment group (200 + 0.35 mg/kg), LPS-treatment group (10 mg/kg), LPS + VE group (10 + 200 mg/kg), LPS + SS (10 + 0.35 mg/kg) group and LPS + SS + VE group (10 + 0.35 + 200 mg / kg). Antioxidant enzyme activities and changing structure of DNA were compared with the control group after 6 hours. It was found that LPS reduced antioxidant enzyme activities in rat erythrocytes and leukocytes and caused DNA damage in the results of Comet test. VE and SS were found to inhibit LPS-induced erythrocytes and leukocytes damage in enzyme activities tests and DNA damage detection. As a result, it was seen that co-administration of VE and SS have protective against LPS-

induced blood toxicity. Therefore, food and beverages with VE and SS should be taken in order to reduce the toxicity of LPS.

**Keywords:** Lipopolysaccharide, Sodium selenite, Blood tissue, Antioxidant enzymes.



## TEŞEKKÜR

Tez alıőmam boyunca bana yol gösteren hocam Sayın Prof. Dr. Dilek PANDIR'a, alıőmalarımnda bana yardımcı olan Arő. Gr. Ali DEMİRBAĞ'a ve kardeőim Biyolog Fatma İLE'ye; tm alıőmam boyunca maddi ve manevi yönden desteklerini esirgemeyen aileme teőekkürlerimi borç bilirim.

Bu tez alıőması Yozgat Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje Kodu: 6601-FBE/18-216). Maddi desteklerinden dolayı Yozgat Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine teşekkür ederim.

## TABLO LİSTESİ

	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>Tablo 2.3.1.</b> Deneyde oluşturulan gruplar ve uygulanan madde miktarları....	10
<b>Tablo 3.2.1.</b> Kan dokusunda kontrol ve uygulama gruplarında DNA hasarının ( $\pm$ SD) % DNA, kuyruk uzunluğu ve kuyruk momentinin ortalama değerleri.....	18



## ŞEKİLLER LİSTESİ

### Sayfa

<b>Şekil 3.1.</b> Kontrol grubu ve uygulama gruplarının eritrositlerinde SOD aktivitelerinin karşılaştırılması.....	15
<b>Şekil 3.2.</b> Kontrol grubu ve uygulama gruplarının lökositlerinde SOD aktivitelerinin karşılaştırılması.....	16
<b>Şekil 3.3.</b> Eritrositlerde CAT enzim aktivitelerinin kontrol ve uygulama grupları arasında karşılaştırılması.....	17
<b>Şekil 3.4.</b> Lökositlerde CAT enzim aktivitelerinin kontrol grubu ve uygulama grupları arasında karşılaştırılması.....	17
<b>Şekil 3.5.</b> Eritrositlerde GPx enzim aktivitelerinin kontrol grubu ve uygulama grupları arasında karşılaştırılması.....	18
<b>Şekil 3.6.</b> Lökositlerde kontrol ve uygulama gruplarında GPx enzim aktivitesinin karşılaştırılması.....	18
<b>Şekil 3.7.</b> Eritrositlerde MDA seviyelerinin kontrol grubu ve uygulama grupları arasında kıyaslanması.....	19
<b>Şekil 3.8.</b> Lökositlerde MDA düzeylerinin kontrol grubu ve uygulama grupları arasında karşılaştırılması.....	19
<b>Şekil 3.9.</b> Kontrol grubu ve uygulama gruplarının kan dokusunda meydana gelen DNA hasarı	22

## KISALTMALAR

**LPS** : Lipopolisakkarit

**SS** : Sodyum Selenit

**VE** : Vitamin E

**Gram (-)** : Gram Negatif

**DNA** : Deoksiribo Nükleik Asit

**SOD** : Süperoksit Dismutaz

**CAT** : Katalaz

**MDA** : Malondialdehit

**GPx** : Glutatyon Peroksidaz

**ROT** : Reaktif Oksijen Türleri

**TNF- $\alpha$**  : Tümör Nekrozis Faktör Alfa

**NADP** : Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

**NADPH** : Nikotinamid Adenin Dinükleotid Hidrojen Fosfat

## 1. GİRİŞ

Mikroorganizmaların toksinleri ve bazı antijenik yapıları bir başka organizmanın yapısında inflamasyona neden olabilmektedir. Gram (-) bakterilerin hücre duvar yapısının bir bileşeni olan ve 'endotoksin' olarak da adlandırılan lipopolisakkarit (LPS) saflaştırılmış glikolipit yapısına sahiptir. LPS'nin toksisiteden sorumlu olan bölümü Lipit A'dır ve toksisitesi sebebiyle üzerinde en çok araştırma yapılan toksindir [1-5]. LPS'nin neden olduğu doku hasarları, ileri boyutta organ hasarları, genellikle reaktif oksijen türleri (ROT) ve azot türevlerinin oluşumu ile ilişkilendirilir. LPS etkisiyle oluşan bu reaktif türler, lipit peroksidasyonuna, DNA mutasyonlarına yol açarak proteinleri inaktive edebilirler [6, 7]. Savunma sisteminin yeterli olmadığı durumlarda ROT ve antioksidanlar arasındaki denge tehlikeye girer ve doku hasarlarına neden olur [8]. Antioksidan savunma sistemleri, ROT oluşumunu ve meydana getirdiği hasarı önleyen sistemlerdir [9].

Canlının dolaşımında bakteri bulunmasına bakteriyemi, enfeksiyonun sistemik hale geçmesine ise sepsis adı verilir. Gram (-) bakterilerde bir hücre duvarı yapısı olan LPS, endotoksin olarak da isimlendirilir. Endotoksinin dolaşımda bulunması durumuna endotoksemi adı verilmektedir. LPS immünolojide tanımlanan en iyi antijendir. Dolaşımda belirli miktarda bulunması durumunda savunma hücrelerince yangısal cevap tetiklenir. Özellikle makrofaj ve monositler tarafından ilk cevap olarak tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-1beta (IL-1 $\beta$ ) gibi proinflamatuvar sitokinler salınır. Hücreler tarafından salınan TNF- $\alpha$ 'nın doku hasarı, hipotansiyon ve organ yetmezliğine neden olduğu bildirilmiştir [10-12]. TNF lökosit yüzeyindeki adhezyon moleküllerini aktive ederek nötrofillerin endotel hücrelerine yapışmasını sağlar ve degranülasyon sonucu açığa çıkan proteazlar toksik oksijen radikalleri endotel hücrelerinin zedelenmesine yol açmaktadır [11].



## 1.1.Vitamin E

Güçlü ve doğal bir antioksidan olan vitamin E (VE)'nin biyolojik fonksiyonu; hücre bileşenlerini serbest radikallerin oksidasyonundan korumaktır. Özellikle badem, pamuk, yer fıstığı gibi bitkilerin yağlarında bol miktarda bulunur [13]. İnsanda hemen hemen tüm dokularda bulunmasına rağmen yağ doku, plazma ve karaciğerde daha yoğundur [14, 15]. Zar fosfolipitlerinin yapısındaki doymamış yağ asitlerini doyurarak, hücre içi zarların metabolizmasını ve zar yapısını bozan peroksit radikallerin oluşumunu önlemektedir [16, 17]. Hücre ve organellerin membran lipitleri üzerindeki etkisi sebebiyle oksidatif hasara karşı bir savunma hattı oluşturarak membran stabilitesini sağlamaktadır [18]. DNA sentezinde yer alma, kanseri önleme, B lenfositlerini uyarma ve immunoglobulin sentezini artırma [19], A vitamininin bağırsaktan emilimini ve dokulardaki düzeyini artırma VE'nin diğer işlevleri arasında yer almaktadır [20].

VE, 200 °C'ye kadar ısıya, asidik bir etkiye ve alkalilere karşı dayanıklı olup ultraviyole ışınları karşısında kolayca bozulan ve oksitlenme ile biyolojik etkisini kaybeden bir yapıya sahiptir [21, 22].

Serbest radikallerin kanser tetikleyici etkisi olduğu [23] ve VE'nin antimitojenik, antikarsinojenik ve antiklastojenik etkilerinin olduğu *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla gösterilmiştir [24].

Birçok canlı için ağır metallerin hasara neden olduğu ve oluşan toksisitede serbest radikallerin temizlenmesinde etkili rol alan VE ile azaltıldığı yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir [25-27]. VE yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkilidir. Eritrosit membranları ve solunum sistemi membranlarında yoğunlaşarak en yüksek oksijen kısmi basıncına ulaşır [28]. İnsan eritrositlerinin *in vitro* ortamda hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ile hemolizini önleyen VE'nin eritrositlerin  $H_2O_2$ 'ye duyarlılığının ölçülmesiyle tespit edilmiştir [29].

Yapılan çalışmalarda VE eksikliğine bağlı olarak periferik sinir yaralanması olan ratlarda dejeneratif değişiklikler olduğu ve aksonal rejenerasyonun azaldığı ortaya konulmuştur [30, 31].

## 1.2. Sodyum Selenit

Sodyum selenit (SS) canlı organizmalar için antioksidan özellikte esansiyel bir iz elementtir [32-34]. Selenyum olarak bilinen SS, 1817 yılında Jon Berzelius tarafından sülfirik asit üretimi sırasında sülfürdioksidin oksidasyonunda açığa çıkan kalıntılardan keşfedilen bir elementtir. Doğada kırmızı kristaller, camsı kolloidler ve hekzagonal yapıda bulunur [35]. Hücrelerde, antigenotoksik ve antimutajenik özellikleri nedeniyle ROT'ların birikim riskini azaltan ve hücre içi redoks dengesini koruyan biyolojik güvenlik açısından önemli bir antioksidandır [36]. Bazı çalışmalar, insanlarda antioksidan kapasiteyi artırıcı faaliyetleri sebebiyle; kanser ve kardiyovasküler sistem hastalıkları gibi birçok hastalıklara karşı koruyucu olduğunu ortaya koymuşlardır [36-39].

Vücuttaki toplam miktarı 10-20 mg arasında değişen selenyum, insan vücudunda büyük miktarı kas dokusunda, eritrositler, trombositler ve bağışıklık sistemi hücrelerinde olmak üzere yüksek oranda bulunmaktadır [40].

Orta dereceli selenyum eksikliği; Alzheimer, Parkinson gibi nörolojik hastalıklara, enfeksiyon artışı ve kanser riskine, tiroid fonksiyonlarında azalmalara yol açabilir. Bu durum insan sağlığı ile yakından ilişkili bir mineral olduğunu ortaya koymaktadır [41]. Selenyumun uzun süreli eksikliğinde ise tüm vücut dokularında glutatyon peroksidazın (GPx) aktivitesinin azaldığı görülmüştür. Enzimin aktivitesi kandaki selenyum seviyesi ile orantılıdır [25]. SS; GPx için önemli bir bileşendir. GPx enzimi, SS aracılığı ile tehlike oluşturabilecek olan  $H_2O_2$ 'ye karşı yağ asidi hidroperoksitlerinin yıkılmasını sağlar. SS antioksidanının bu peroksitlerin oluşumunu durdurucu etkisine GPx yardımcı olur [42, 43].

## 1.3. Oksidatif Stres

Oksidatif stres; canlı organizmada hücre dışı matriksin yapısını ve biyolojik membranları parçalayan, DNA hasarına neden olarak hücre de genetik yapı ve fonksiyon bozulmalarını oluşturan oksidanlara karşı antioksidan kapasitenin azalmasıdır [44, 45].

Oksidatif stres tabii bir süreçtir, oksijene gereksinimi olan tüm canlı yapılarında çeşitli durumlarda oluşmaktadır. Organizmanın biyolojik sistemleri bu stresi denetleyen özel mekanizmalar içermektedir. Kontrol mekanizmalarının etkili olmadığı durumlarda oksidatif hasar ortaya çıkmaktadır[46].

Serbest radikaller; son yörüngelerinde eşleşmemiş elektrona sahip kararsız, molekül ağırlıkları düşük ve kısa ömürlü moleküllerdir [47]. Oksidatif stres, serbest radikallerin üretimi ve vücudun antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizlik olarak da tanımlanabilir [48].

#### **1.4. Malondialdehit (MDA)**

Serbest oksijen gruplarının dokularda meydana getirdiği hasarın ve lipit peroksidasyonu şiddetinin derecesinin belirlenmesi için kullanılan kriterlerden biri MDA seviyesinin belirlenmesidir. MDA, yağ asidi oksidasyonunun niceliksel ya da özel bir göstergesi değildir. Lipit peroksidasyonu sonucunda oluşan MDA, kan plazmasında kolaylıkla tanımlanabilmekte ve oksidatif stres ölçümlerinde de kullanılmaktadır. Ayrıca plazmada kolay çözülebilir olması MDA'yı idrarda da görülebilir kılmaktadır [9].

MDA, membran bileşenlerinin çapraz bağlanmalarına ve polimerizasyonuna neden olduğundan dolayı iyon transportu ve hücre yüzeyindeki spesifik yapıların kümeleşmesi gibi iç membranın bazı özelliklerini olumsuz etkilemektedir. MDA, bu özelliklerinden dolayı karsinogenik, genotoksik ve mutajenik bir bileşiktir [9, 49].

#### **1.5. Antioksidanlar**

Antioksidanlar; canlı hücrelerde oksidasyon sonucu oluşan aktif oksijenleri tutarak ya da oluşumlarını engelleyerek hücresel düzeyde meydana gelebilecek zararları önleyen, dejeneratif hastalıkların oluşumunu durduran maddelerdir [50]. Antioksidanların; zar yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonlarını engelleyici etkileri en önemli etkilerinden biridir. Antioksidanların nükleik asitleri, proteinleri, lipitleri ve diğer hedef makromolekülleri koruyucu etkileri bulunmaktadır [51, 52].

Antioksidanların serbest oksijen radikallerine etkileri dört farklı şekilde sınıflandırılmaktadır [53].

1. Toplayıcı etkileri ile radikalleri tutarak daha zayıf özellikte yeni bir moleküle dönüştürürler.
2. Bastırıcı etkileri ile radikallerle etkileşime girer ve hidrojen aktararak aktivitelerini azaltır veya inaktive ederler.
3. Zincir kırıcı etkileri ile radikallerin fonksiyonlarını engelleyici etki gösterirler.
4. Onarıcı etkileri ile serbest radikallerin canlı yapısında oluşturdukları hasarı onarıcı etki gösterirler.

Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve GPx serbest oksijen radikallerinin etkilerine karşı biyolojik sistemlerin temel antioksidan enzimleridir [8]. Aerobik organizmalar oksijen toksisitesinden bu önemli üç enzim yardımıyla korunmaktadır [54].

#### **1.5.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)**

17-85 kDa molekül ağırlığında metaloenzim olan süperoksit anyon radikallerinin dismutasyonu sonucunda moleküler oksijeni hidrojen peroksite katalize eden, tüm hücrelerde oksijenin zararlı etkilerine karşı önemli bir savunma etkeni olan ve katalitik aktivitesi çok yüksek olan bir enzimdir [55]. SOD enziminin antioksidan özelliği ilk kez 1968 yılında Mc Cord ve Fridovich'in yaptığı araştırmalar sonucu anlaşılmıştır [56]. Oksidasyon reaksiyonunda, metabolizma ürünü olan toksik süperoksit anyonunun çok hızlı olarak daha zararsız olan  $H_2O_2$ 'ye dönüşümünü katalize eder. Bu ters değişim reaksiyonunda, süperoksit radikalinin anyon ve katyon formları aynı oranda bulunmakta ve pH: 4.8'de kendiliğinden gerçekleşmektedir. Ancak pH değeri 7.35-7.45 arasında iken reaksiyon çok daha yavaş olmaktadır. SOD enziminin ortamda bulunması durumunda ve pH en az 7.4 koşullarında ters değişim reaksiyonu dört kat hızlı gerçekleşmektedir [57].

### **1.5.2.Katalaz (CAT)**

Katalaz (CAT) enzimi 1937 yılında sığır karaciğerinden Sumner ve Dounce tarafından izole edilmiş ve yaklaşık 240 kDa molekül ağırlığındadır. Aktif kısmında dört tane  $Fe^{+3}$  bulunduran, her biri feriprotoporfirin grup olan dört benzer alt birim içeren bir hemoproteindir. Oksidatif stres tarafından düzenlenen bu enzim en fazla böbreklerde, hepatositlerde ve eritrositlerde bulunur [58-60].

CAT enzimi, SOD'a benzer bir dismutasyon mekanizması ile biyolojik sistemleri  $H_2O_2$ 'nin zararlı etkilerine karşı korumak için su ve moleküler oksijene parçalar [51, 61]. Ortamdaki  $H_2O_2$  konsantrasyonunun çok fazla arttığı durumlarda CAT enziminin aktivitesi belirgin olarak artmaktadır.  $H_2O_2$ 'yi substrat olarak kullanan enzimler (GPx gibi)  $H_2O_2$  konsantrasyonunun düşük olduğu durumlarda devreye girerek  $H_2O_2$ 'yi ortamdaki uzaklaştırırlar [62].

### **1.5.3. Glutatyon Peroksidaz (GPx)**

Birbirinin aynısı dört alt birimden oluşan tetramerik bir enzim olan GPx ilk kez 1957 yılında Mills tarafından memeli eritrositlerinden izole edilmiştir. Selenoenzim olarak adlandırılan GPx enziminde her bir alt birim bir tane selenyum atomu içerir [9].

GPx, hücrede bulunan diğer antioksidanlarla birlikte, solunum patlaması sırasında serbest radikalleri engelleyici etkisiyle fagositik hücrelerin hasar görmesini engelleyerek; önemli fonksiyonları olduğunu göstermiştir. Eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır. Yaşlılarda ve Down Sendromlu hastalarda eritrosit GPx aktivitesi yüksek, prematürelere düşük bulunmuştur. Lökosit GPx aktivitesi hipertansiyonlu hastalarda ve yaşlılarda yüksek bulunmuştur [63].

## **1.6. DNA Hasarı ve Komet Testi**

Kalıtsal bilginin nesilden nesile güvenilir bir şekilde aktarılabilmesi için DNA yapısının korunması büyük önem taşımaktadır. Hücre DNA'sında yapısal değişikliklere neden olan ya da DNA sarmalında kırılmalara yol açarak hasara neden olan ajanlara genel anlamıyla genotoksik madde veya genotoksik ajan adı verilmektedir [64]. Genetik materyalin moleküler mekanizmasında endojen veya

ekzojen etkenler sebebiyle meydana gelen değişiklikler “DNA Hasarı” olarak adlandırılmaktadır [65]. İnsersiyon ve delesyonlar, deaminasyon, metilasyonlar, oksidatif hasarlar, DNA replikasyonu sırasında meydana gelen replikasyon hataları endojen etkenler olarak sayılabilirler [66-69]. Karsinojen olmadığı halde hücre içinde okside olarak; karsinojenik hale gelen benzopren, guanin-sitozin bazları arasına girerek DNA’da heliks yapının bozulmasına neden olan ekzojen etkenlerden biridir. DNA hasarına neden olan ajanlar, arasında fındıkta bulunan alfatoksin, kemoterapötik ilaçlar ve ultraviyole ışınlar sayılabilir [66, 70].

Onarılabilen tek biyomolekül olması açısından DNA molekülü dinamik bir yapıya sahiptir. Telifisi olmayan DNA hasarları hücrenin apoptoz mekanizmalarını aktive ederek hücreyi ölüme götürür veya onarım mekanizmaları ile DNA hasarı giderilir [71, 72]. DNA’da oluşan hasar hücrede farklı yanıtlar oluşmasına neden olmaktadır. Hücrede meydana gelen hasara karşı kontrol mekanizmaları tarafından hasarlı DNA çıkarılarak DNA çift zincirinin doğru bir biçimde yapılandırılması, hücre döngüsü ilerlemesinin engellenmesiyle hasarlı kromozomların kalıtsal aktarımının önlenmesi, hücrede transkripsiyonel cevap oluşturularak hücrenin yararına olacak şekilde değişmesi sağlanabilir. Ciddi olarak hasar görmüş hücrelerde programlı hücre ölümü, apoptoz gerçekleşecek şekilde DNA hasarına önemli yanıtlar oluşturmaktadır [65, 71, 73].

1970’den bu yana geliştirilerek uygulanmaya devam eden birçok genotoksisite testi bulunmaktadır [74]. DNA hasarının belirlenmesinde kullanılan birçok teknik, pahalı ve uzun çalışma süresi gerektirmesi nedeniyle ya da çalışma sonunda istenilen başarıya ulaşılamamasından dolayı tercih edilmemiştir [75, 76]. İlk defa 1984 yılında İsveçli bilim adamları Ostling ve Johanson tarafından geliştirilmiş “Comet Assay” veya “Tek Hücre Elektroforezi” olarak bilinen teknik; hızlı, oldukça kantitatif ve duyarlı bir yöntemdir [77]. Mikroskopik incelemelerde hasarlı DNA’ların “kuyruklu yıldız” şeklinde görülmesinden dolayı “Komet Metodu” olarak adlandırılmıştır [78].

## **1.7. Kan Dokusu**

Kan; canlıda iç ortamın dengesinin oluşturulmasında, besin maddelerinin, vitaminlerin, hormonların, antikorların, yağların ve minerallerin çözülmüş olarak ya

da taşıyıcı proteinler aracılığıyla vücutta taşınmasında, enfeksiyona neden olan mikroorganizmalara karşı vücuda bağışıklık kazandıran akışkan özelliğe sahip bağ dokusunun özelleşmiş bir tipidir [79].

Kan dokusu şekilli ve şekilsiz elemanlardan oluşur. Şekilsiz eleman plazma ve şekilli elemanlar olarak kan hücreleri bulunur. Kırmızı kan hücreleri olarak bilinen eritrositler, beyaz kan hücreleri olarak bilinen lökositler ve platelet olarak adlandırılan trombositler kan dokusunun şekilli elemanlarıdır [80].

Eritrositler; 7-8 µm çapında, 2,6 µm kenar kalınlığında ve 0,8 µm merkez kalınlığına sahip disk şeklindeki yapılardır. Nükleus bulundurmayan yapıları; maksimum seviyede oksijen bağlayarak dokulara taşıma ve karbondioksiti maksimum düzeyde dokudan uzaklaştırmak için özelleşmiştir. Yaşam süreleri yaklaşık 120 gündür. Kemik iliğinde, karaciğerde ve dalakta bulunan % 90 oranındaki büyük çoğunluğu makrofajlar tarafından fagosite edilirler [81]. Hemoglobin adı verilen molekül ağırlığı 68 dalton olan ve gaz taşınmasında görevli proteine sahiptirler [80].

Lökositler akyuvarlar olarak da bilinirler. Hemoglobin içermedikleri için renksiz olan bu hücreler yabancı maddeleri fagosite edebilme özelliğindeki kan dokusu elemanlarıdır. Hacim olarak eritrositlere göre daha büyüktürler. Kanda bulunan lökositlerin %20-25'ini tek çekirdekli lökositler olan lenfositler oluşturur. %4-6'sını kanın en büyük hücreleri olan monositler oluşturur. Nötrofil, eozinofil ve bazofil lökositlerin, çok parçalı çekirdekli yapılarıdır. Lökositlerin %70'ini nötrofil, %2-4'ünü eozinofil ve %0,5'in bazofil oluşturur.

Diğer bir kan dokusu elemanlarından trombositler; büyüklükleri ortalama 3 mikron kadar olan, 1 mm<sup>3</sup> kanda yaklaşık 250-900 bin arasında bulunurlar ve kanın pıhtılaşmasında görev almaktadırlar [82].

Bu çalışmada; LPS'nin sıçan kanında sebep olabileceği sitotoksik etkisi üzerine birer antioksidan olan VE ve SS'in koruyucu rolünün olup olmadığı araştırılmıştır.

## **2. MATERYAL VE YÖNTEM**

### **2.1. Hayvanlar**

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden (HAYDEK) (16/133) etik kurul onayı ile gerçekleştirilmiştir. Araştırmada erkek Wistar türü sıçanlar kullanılmıştır (yaklaşık 300-320 gr ağırlık). Hayvanlar, her kafeste 7 hayvan olacak şekilde kafeslere yerleştirilmiştir. Toplamda 8 grup oluşturulmuştur. Standart laboratuvar diyeti ve su ile beslenen hayvanlara 22-30 °C oda sıcaklığında, karanlık/aydınlık (12 saat/12 saat) ışık periyodu uygulanmıştır. Uygulama yapılmadan 10 gün önce hayvanlar karantina altına alınmışlardır.

### **2.2. Kimyasallar**

Deneyde hayvanlara 3 madde verilmiştir. Bunlar;

- Lipopolisakkarit (LPS)
- Sodyum selenit (SS)
- Vitamin E (VE)

Uygulanan kimyasal maddeler LPS ve SS Sigma, VE ise Merck adlı firmadan temin edilmiştir. VE mısır yağında, SS ve LPS su içinde çözülerek hayvanlara uygulanmıştır.

### **2.3. Hayvanlara uygulama planı**

Sıçanlar, kontrol gurubu (n=7) ve uygulama gurubu (n=49) olarak ikiye ayrılmıştır. Deneyde oluşturulan guruplardaki her bir hayvana uygulanan madde miktarları Tablo 1'de verilmiştir. Deneyde oluşturulan 8 grup;

1. Grup: Kontrol grubu
2. Grup: SS uygulanan grup



3. Grup: VE uygulanan grup
4. Grup: SS+VE uygulanan grup
5. Grup: LPS uygulanan grup
6. Grup: LPS+SS uygulanan grup
7. Grup: LPS+VE uygulanan grup
8. Grup: LPS+SS+VE uygulanan grup



**Tablo 2.1.** Denejde oluşturulan gruplar ve uygulanan madde miktarları

Grup No	Gruplar	Hayvan Sayısı	Uygulanan Madde Miktarı	Uygulama Süresi
1	Kontrol	7	-	6 saat
2	SS	7	0.35 mg/kg v.a	
3	VE	7	200 mg/kg v.a VE	
4	SS+VE	7	0.35 mg/kg v.a SS 200 mg/kg v.a VE	
5	LPS	7	10 mg/kg v.a	
6	LPS+SS	7	10 mg/kg v.a LPS 0.35 mg/kg v.a SS	
7	LPS+VE	7	10 mg/kg v.a LPS 200 mg/kg v.a VE	
8	LPS+SS+VE	7	10 mg/kg v.a LPS 0.35 mg/kg v.a SS 200 mg/kg v.a VE	

### **2.3.1 Kontrol Grubu**

Kimyasal madde uygulanmamış olan gruptur.

### **2.3.2 SS ile Muamele Edilen Grup**

Her bir hayvana, suda çözülerek oral gavaj yoluyla; 0.35 mg/kg v.a SS verilmiştir.

### **2.3.3 VE ile Muamele Edilen Grup**

Her bir hayvana, mısır yağında çözülerek oral gavaj yoluyla; 200 mg/kg v.a (vücut ağırlığı) VE verilmiştir.

### **2.3.4 SS+VE ile Muamele Edilen Grup**

Her bir hayvana, 200 mg/kg v.a VE mısır yağında; 0.35 mg/kg v.a SS suda çözülerek; oral gavaj yoluyla verilmiştir.

### **2.3.5 LPS ile Muamele Edilen Grup**

Her bir hayvana intraperitoneal olarak; 10 mg/kg v.a LPS suda çözülerek uygulanmıştır.

### **2.3.6 LPS+SS ile Muamele Edilen Grup**

Her bir rata intraperitoneal (i.p) olarak; suda çözülerek 10 mg/kg v.a LPS, suda çözülerek, 0.35 mg/kg v.a SS oral gavaj yoluyla verilmiştir.

### **2.3.7 LPS+VE ile Muamele Edilen Grup**

Her bir hayvana suda çözülerek intraperitoneal olarak, 10 mg/kg v.a LPS; mısır yağında çözülerek 200 mg/kg v.a Vitamin E, oral gavaj yoluyla verilmiştir.

### **2.3.8 LPS+SS+VE Muamele Edilen Grup**

Her bir hayvana 10 mg/kg v.a LPS, suda çözülerek intraperitoneal olarak; 200 mg/kg v.a VE, mısır yağında çözülerek ve 0.35 mg/kg v.a SS, suda çözülerek oral gavaj yoluyla verilmiştir.

## **2.4. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi**

### **2.4.1. Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi**

Aktivite tayini için Marklund ve Marklund'un [83] yöntemi kullanılmıştır. SOD enzim aktivite tayini için 4 °C'de 1000 rpm'de 10 dk süpernatantlar santrifüj edilmiştir. İçerisinde Tris-EDTA tamponu bulunan küvetlere farklı hacimlerde süpernatant eklenmiş ve sonrasında enzim kaynağı ilave edilmiştir. Elde edilen karışımlara pyrogallol konulmuş ve 440 nm spektrofotometrede absorbans ölçümü yapılmıştır. Hesaplamalar yapıldıktan sonra kan hücreleri için U/mg Hb ve U/mg protein olarak aktivite belirlenmiştir.

### **2.4.2. Katalaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi**

Aktivite, Aebi [84] metodu ile tayin edilmiştir. CAT enzim aktivitesinin tayini için süpernatantlar 1000 rpm de 10 dakika 4°C'de santrifüj edilmiştir. Öncelikli olarak peroksizomlardaki CAT'ı açığa çıkarmak için süpernatanta Triton X-100 eklenmiştir. Sonrasında H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eklenmiş ve 240 nm'deki absorbans değeri ölçülmüştür. Hesaplamalardan sonra enzim aktivitesi kan hücreleri için U/mg Hb ve U/mg protein birimiyle verilmiştir.

### **2.4.3. Glutatyon Peroksidaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi**

GPx enzim aktivitesinin belirlenmesi için Paglia ve Valentine [85]'nin yöntemi uygulanmıştır. 4 °C'de 16.000 rpm'de 20 dakika süpernatantlar santrifüj edilmiştir. Bu yöntem, GR'nin 340 nm'de nikotinamid-adenin-dinükleotid hidrojen fosfat'ı (NADPH) oksitlemesiyle oluşan absorbansın ölçülme prensibine dayanmaktadır. NADPH'in Nikotinamid-adenin-dinükleotid fosfat (NADP)'a yükseltgenmesi 340 nm'de absorbansın azalmasına neden olur. GPx aktivitesinin tayininde dolaylı olarak kullanılmıştır. Elde edilen karışımın üzerine H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> eklenerek reaksiyon başlatılmış ve 340 nm'de 3 dakika boyunca oluşan absorbanslar okunmuştur. Enzim aktivite sonuçları kan hücreleri için U/mg Hb ve U/mg protein olarak verilmiştir.

## **2.5. Malondialdehit Miktarının Belirlenmesi**

Ohkawa ve arkadaşlarının [86] metodu kullanılarak MDA miktarının belirlenmesi için süpernatantlar, 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen karışıma tiyobarbitürik asit (TBA) eklenerek oluşan reaksiyon sonucunda lipit peroksidasyonunun son ürünü olan MDA'nın spektrofotometrede 532 nm'de absorbans değeri ölçülmüştür. Sonuçlar kan hücreleri için nmol/Hb ve nmol/protein olarak verilmiştir.

## **2.6. Komet Testi İle DNA Hasarının Belirlenmesi**

%1'lik yüksek erime dereceli agar mikrodalga fırında ısıtılarak sıvı hale getirilmiştir. Rodajlı lamlar, sıvı agara batırılıp oda sıcaklığında bir gün kurumaya bırakılmıştır. Heparinli, steril ve vakumlu tüplere alınan kan numunesinden; içerisinde 1000 µl RPMI-1640 besiyeri bulunan ependrof tüp içerisine 15 µl eklenmiştir. 2000 rpm'de 5 dk santrifüj edilmiş elde edilen pellet üzerine 80 µl % 0.65'lik agaroz eklenerek pipetleme yapılmıştır. Elde edilen karışımdan 75 µl alınarak bir gün önce hazırlanmış olan lamlar üzerine dökülmüş ve üzeri kapatılarak +4 °C'de 30 dk inkübasyona bırakılmıştır. Preparatlar 90 dk çözündürme solüsyonunda bekletilmiş, 40 dk dilue elektroforez içerisinde bırakılmış ve daha sonra 200 Volt'ta 4 dk yürütülmüştür. Yürütme işleminin bitmesiyle 5'er dk üç kez dH<sub>2</sub>O'da bekletilerek kurumaya bırakılmıştır. Kuruyan preparatlar 80 µl etidyum bromür ile boyanmış ve mikroskopik incelemeye hazır hale getirilmiştir.

## **2.7. Verilerin Değerlendirilmesi**

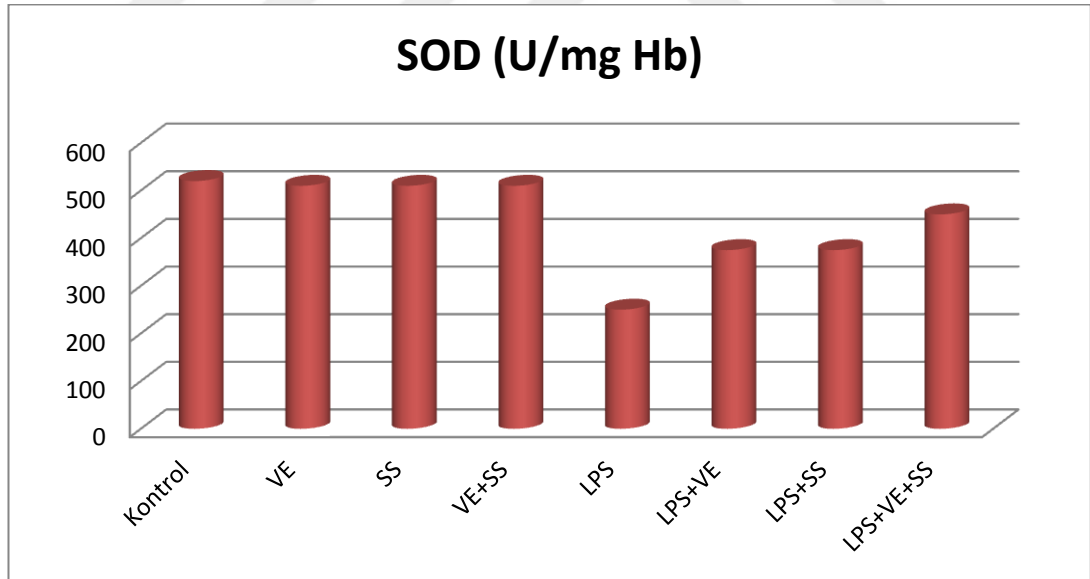
Tezde verilen istatistiksel analizlerin tamamı Windows SPSS 11.5 bilgisayar programında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi ile yapılmıştır. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### 3. BULGULAR

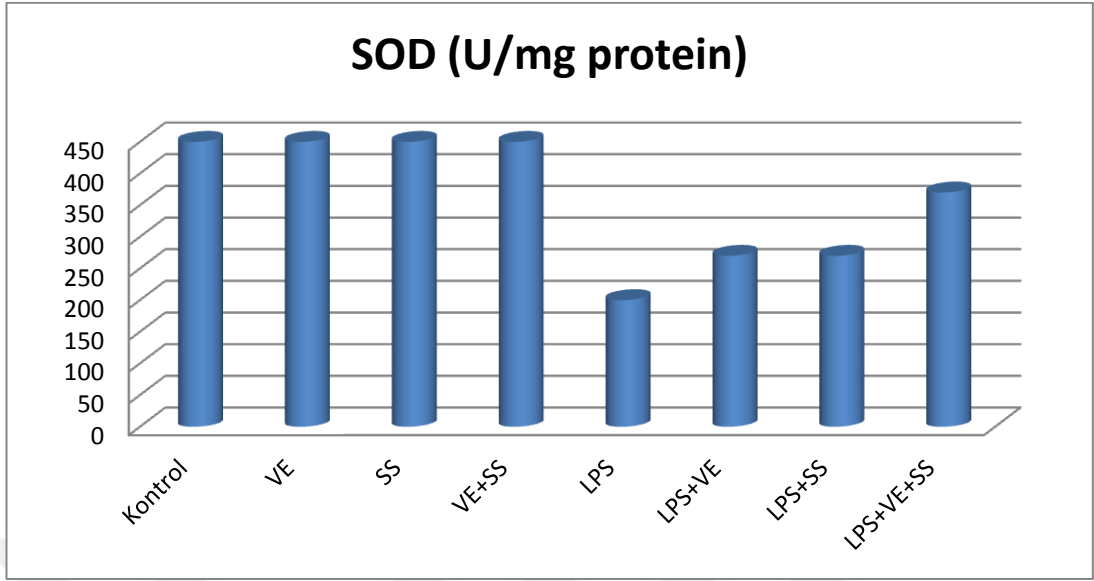
#### 3.1. Biyokimyasal Bulgular

##### 3.1.1. Enzim Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

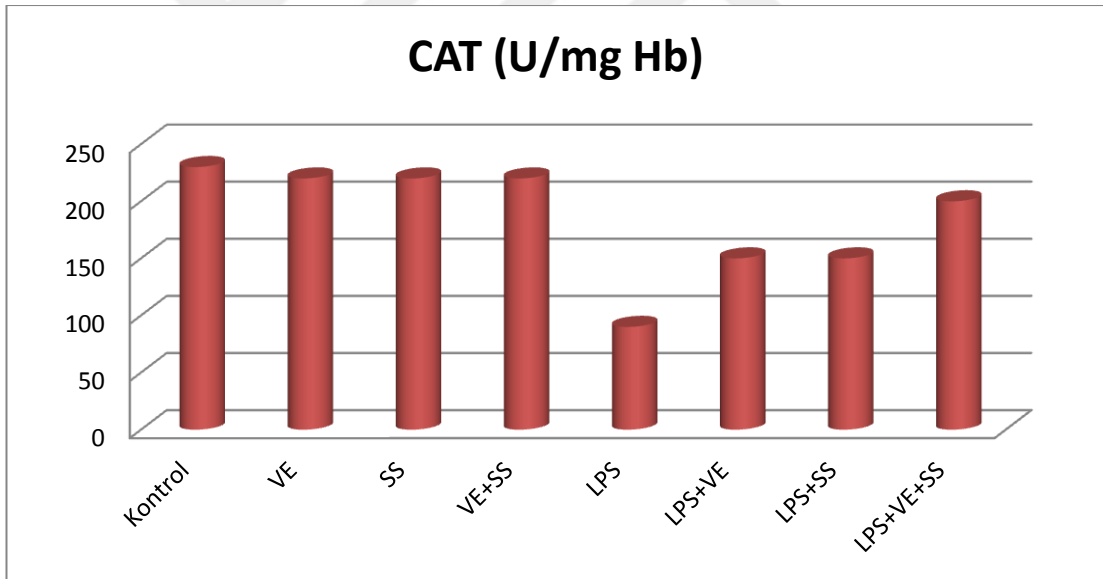
6 saatin sonunda kontrol grubu ve uygulama gruplarının eritrosit ve lökositlerinden elde edilen biyokimyasal sonuçlar karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu ile SS, VE ve SS+VE uygulanan gruplar karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak bir fark olmadığı belirlenmiştir. LPS, LPS+SS, LPS+VE ve LPS+SS+VE uygulanan gruplarda eritrosit ve lökositlerde enzim aktivite değerlendirmelerinde anlamlı değişimler tespit edilmiştir ( $P<0.05$ ). LPS ile muamele edilen grubun SOD, CAT ve GPx aktivitelerinde düşüş olduğu tespit edilirken, LPS+SS, LPS+VE ve LPS+SS+VE uygulanan grupların antioksidan enzim aktivitelerinde LPS ile muamele edilen gruba göre artış olduğu belirlenmiştir. Antioksidan enzim aktivite değişim grafikleri şekil 3.1-8’de verilmiştir.



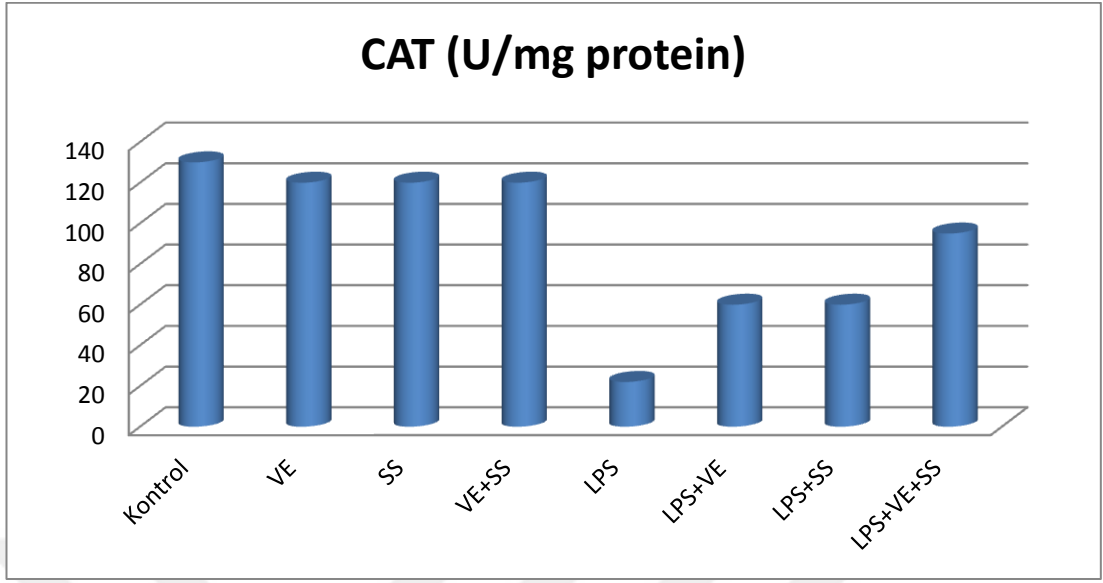
**Şekil 3.1.** Kontrol grubu ve uygulama gruplarının eritrositlerinde SOD aktivitelerinin karşılaştırılması.



**Şekil 3.2.** Kontrol grubu ve uygulama gruplarının lökositlerinde SOD aktivitelerinin karşılaştırılması.

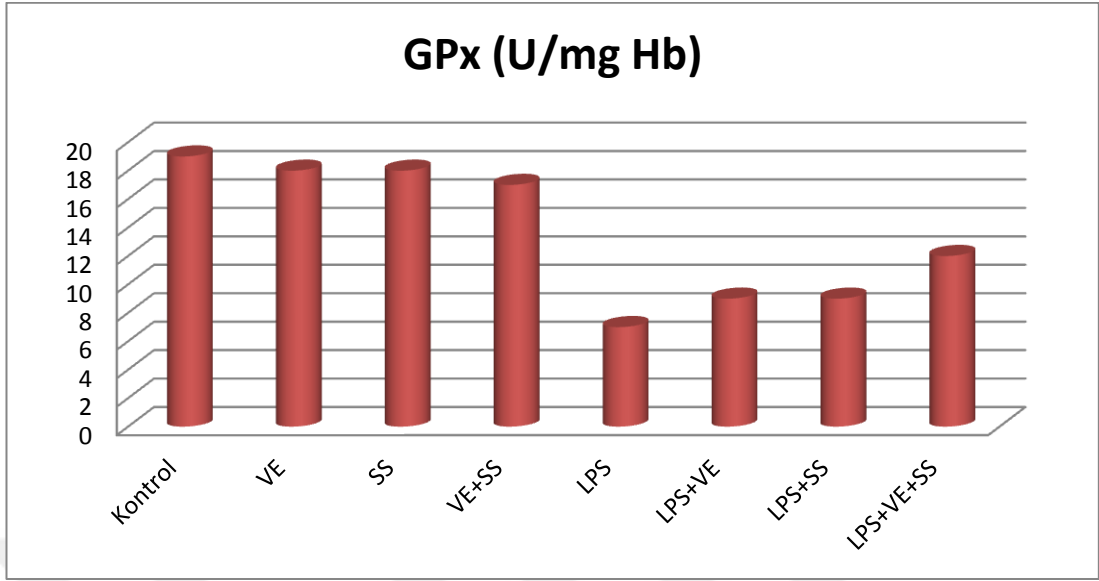


**Şekil 3.3.** Eritrositlerde CAT enzim aktivitelerinin kontrol ve uygulama grupları arasında karşılaştırılması.

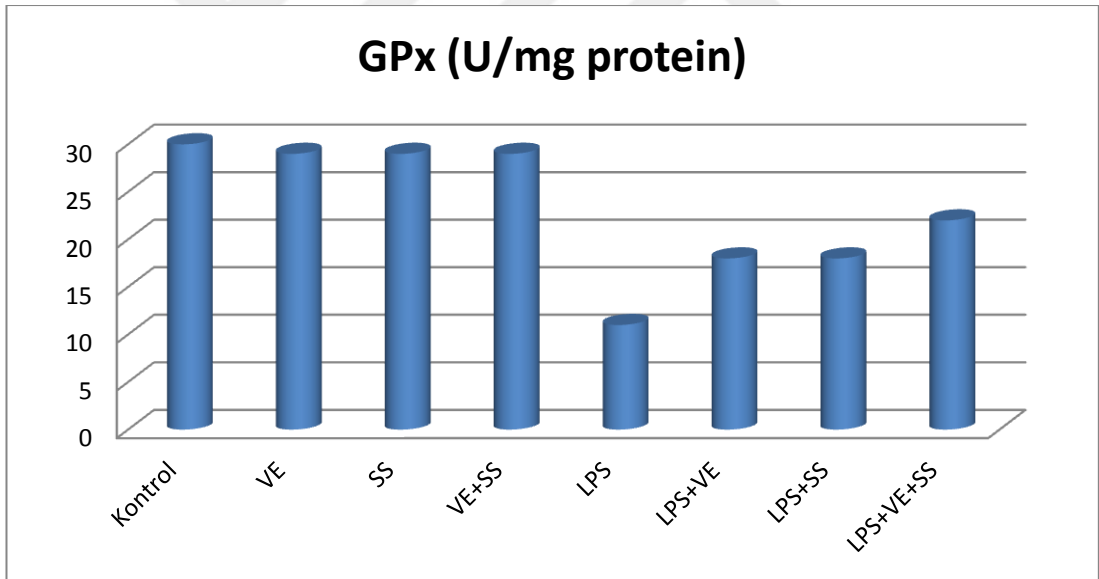


**Şekil 3.4.** Lökositlerde CAT enzim aktivitelerinin kontrol grubu ve uygulama grupları arasında karşılaştırılması.





**Şekil 3.5.** Eritrositlerde GPx enzim aktivitelerinin kontrol grubu ve uygulama grupları arasında karşılaştırılması.

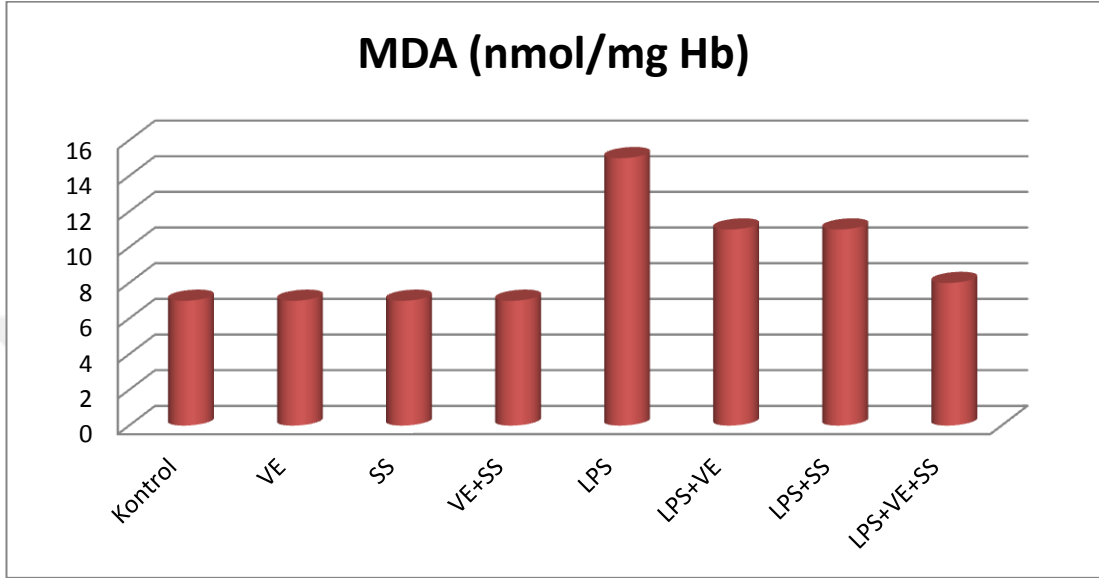


**Şekil 3.6.** Lökositlerde kontrol ve uygulama gruplarında GPx enzim aktivitesinin karşılaştırılması.

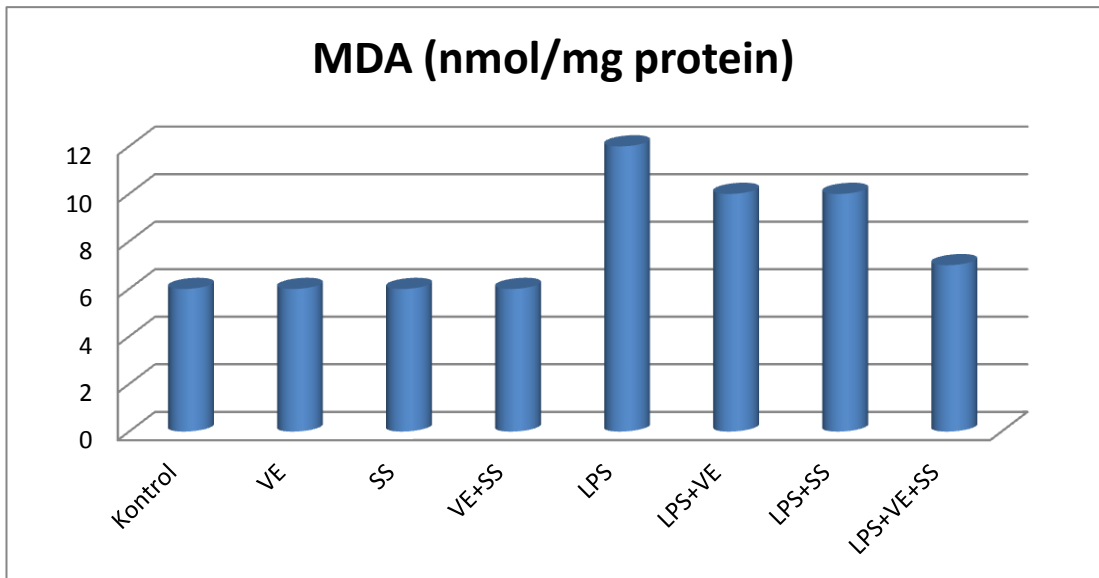
### 3.1.2. MDA Miktarının Değerlendirilmesi

Kan dokusu elemanlarından eritrosit ve lökositlerin MDA düzeyinin belirlenmesinde elde edilen sonuçlar Şekil 3.7 ve Şekil 3.8’de gösterilmiştir. LPS uygulanan gruplar ile kontrol grubu, SS, VE ve SS+VE uygulanan gruplar incelendiğinde, MDA seviyesinde anlamlı artışlar olduğu gözlenmiştir. Ancak LPS+SS ve LPS+VE

uygulanan gruplarda LPS uygulanan gruba kıyasla MDA seviyesinde anlamlı bir azalma meydana geldiği belirlenmiştir. LPS+SS+VE uygulanan grup LPS+SS ve LPS+VE uygulanan gruplarla kıyaslandığında MDA düzeyinde istatistiksel olarak bir azalma olduğu belirlenmiştir.



**Şekil 3.7.** Eritrositlerde MDA seviyelerinin kontrol grubu ve uygulama grupları arasında karşılaştırılması.



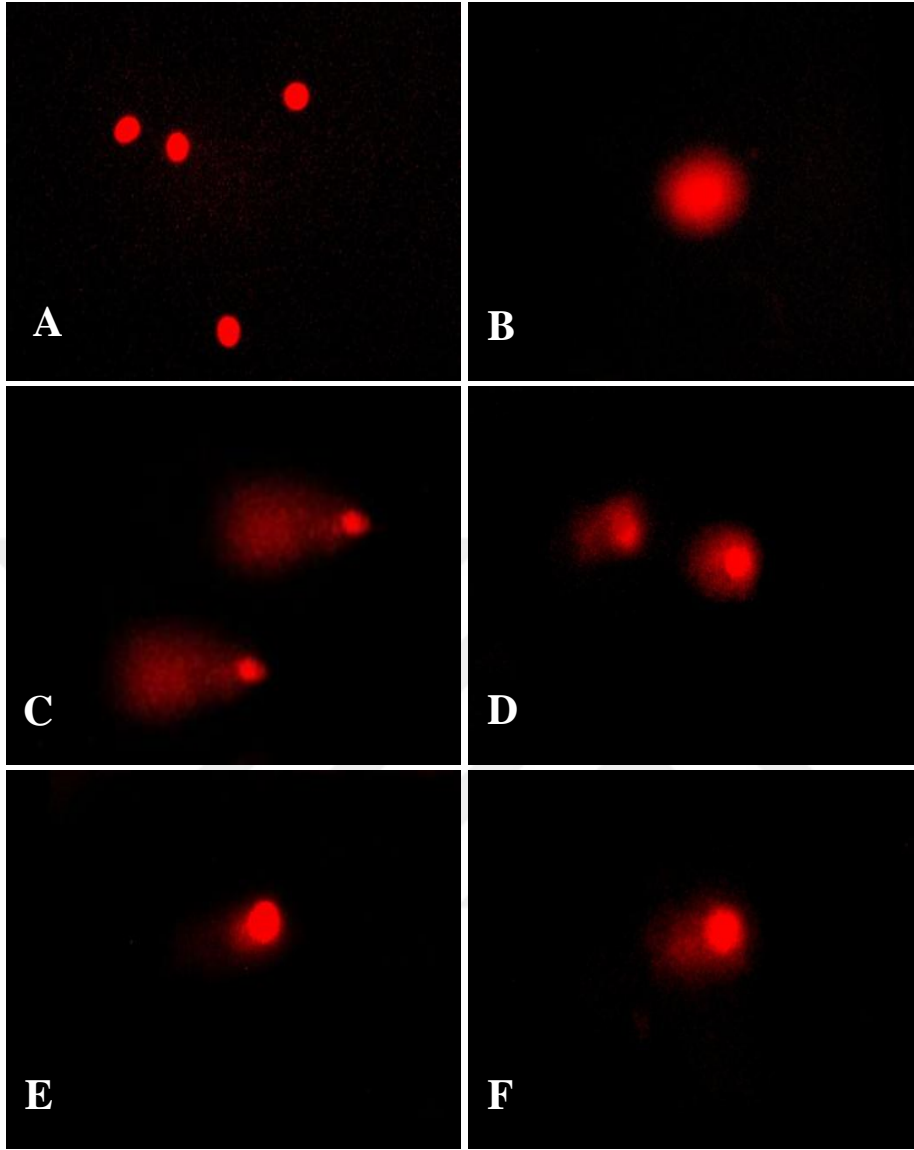
**Şekil 3.8.** Lökositlerde MDA düzeylerinin kontrol grubu ve uygulama grupları arasında karşılaştırılması

### 3.2. Komet analizi

Kan dokusunda DNA hasar tespitini belirlemek için kullandığımız kontrol grubu ve uygulama gruplarına ait DNA kuyruk yüzdesi, kuyruk uzunluğu ve kuyruk momenti değerleri Tablo 3.1’de verilmiştir. Komet testinde kontrol grubu ve SS, VE ve SS+VE uygulanan gruplar karşılaştırıldığında DNA hasarı olmadığı tespit edilmiştir. LPS ile muamele edilen grupta kontrol grubuna kıyasla kuyruk oluşumu belirgin olarak gözlenmiş ve DNA hasarı tespit edilmiştir. LPS uygulamasının DNA hasarını arttırmasına karşın VE ve SS uygulamasının hasarı azalttığı kaydedilmiştir. LPS+VE+SS uygulanan grupta LPS+VE ve LPS+SS ile muamele edilen gruplara göre DNA hasarı istatistiksel olarak azalmıştır (Şekil 3.9).

**Tablo 3.1.** Kan dokusunda kontrol ve uygulama gruplarında DNA hasarının ( $\pm$ SD) % DNA, kuyruk uzunluğu ve kuyruk momentinin ortalama değerleri

Gruplar	Kuyruk DNA % $\pm$ SD	Kuyruk Uzunluğu $\pm$ SD	Kuyruk Momenti $\pm$ SD
Kontrol	35.12 $\pm$ 1.42 <sup>a</sup>	15.20 $\pm$ 5.14 <sup>a</sup>	5.33 $\pm$ 0.07 <sup>a</sup>
SS	40.25 $\pm$ 8.32 <sup>a</sup>	19.32 $\pm$ 2.5 <sup>a</sup>	7.77 $\pm$ 0.20 <sup>a</sup>
VE	38.54 $\pm$ 2.48 <sup>a</sup>	17.65 $\pm$ 0.15 <sup>a</sup>	6.8 $\pm$ 0.03 <sup>a</sup>
SS + VE	40.85 $\pm$ 4.23 <sup>a</sup>	18.25 $\pm$ 6.52 <sup>a</sup>	7.45 $\pm$ 0.27 <sup>a</sup>
LPS	112.14 $\pm$ 11.23 <sup>b</sup>	78.53 $\pm$ 23.15 <sup>b</sup>	88.06 $\pm$ 2.59 <sup>b</sup>
LPS+SS	79.03 $\pm$ 12.32 <sup>c</sup>	41.75 $\pm$ 18.36 <sup>c</sup>	32.99 $\pm$ 2.26 <sup>c</sup>
LPS+VE	76.24 $\pm$ 25.12 <sup>c</sup>	42.36 $\pm$ 12.85 <sup>c</sup>	32.29 $\pm$ 3.22 <sup>c</sup>
LPS+SS+VE	56.35 $\pm$ 9.23 <sup>d</sup>	25.32 $\pm$ 2.65 <sup>d</sup>	14.26 $\pm$ 0.24 <sup>d</sup>



**Şekil 3.9.** Kontrol grubu ve uygulama gruplarının kan dokusunda meydana gelen DNA hasarı. Kontrol grubu (A), VE, SS ve VE+SS ile muamele edilen gruplar (B), LPS uygulanan grup (C), LPS+SS ile muamele edilen grup (D), LPS+VE ile muamele edilen grup (E), LPS+VE+SS uygulanan grup (F).

#### 4. TARTIŞMA VE SONUÇ

LPS, gram negatif bakteriler için hayati önem taşıyan bütünleyici bir hücre duvarı bileşenidir. LPS, gram negatif bakterilerin öldürüldüğü veya bölündüğü zaman meydana gelmekte olup biyolojik mekanizmalar ile çok iyi tanımlanmıştır [87-90]. Yapılan bir çalışmada Bilgin [91], LPS ile stimüle edilmiş hücre hasarında melatonin'in, doku lipid peroksidasyonu ile böbrek ve karaciğer dokusu NF-κB ekspresyonu üzerindeki etkilerini araştırmıştır. LPS ile indüklenmiş hücre hasarında, melatonin verilmesinin lipid peroksidasyonu ve NF-κB ekspresyonu üzerinde düşürücü etkisi olduğu belirlenmiştir. Konak immün sistemin cevabına ve antibiyotik uygulamanın etkisine bağlı olarak, yoğun miktarda bakteriyel sızması, konakçının dolaşımına girmesiyle enflamatuvar mediatörlerin monositler ve makrofajlar gibi hedef hücreleri uyarmasıyla iltihaplanma meydana geldiği tespit edilmiştir [92-95]. Bu çalışmada LPS, O55:B5 serotipli *E. coli*'den elde edilmiş olup 10 mg/kg olarak uygulama gruplarına verilmiştir. Koruyucu olarak SS ve/veya VE verilmiştir. MDA seviyesi, antioksidan enzim aktiviteleri spektrofotometreyle ve DNA yapısındaki değişimler komet yöntemi ile belirlenmiştir. Belirlenen dozlar sıçanlara verildikten 6 saat sonra sıçanlar sakrifiye edilmiş olup deney süresince sıçanların hiçbiri ölmemiştir.

SOD, süperoksit anyonu moleküler oksijen dönüşümünün reaksiyonunu katalize eder. Organizmada serbest radikallere karşı ilk savunma sistemidir [96]. Hücre içindeki peroksizomlarda bulunan CAT, hidrojen peroksitin suya ve moleküler oksijene reaksiyonunu katalize eder [97]. GPx, bir hidrojen peroksit veya organik peroksit substratı olan bir hidroperoksidazdır. GPx, lipid peroksitleri ve hemoglobini eritrositlerde ve diğer dokularda indirgeyici glutatyon olarak kullanarak hidrojen peroksit ve lipid peroksitlerin parçalanmasında rol oynayan peroksitlerin oksidasyonundan korur [9].

Eritrositler önemli radikal havuzlardır. Hidrojen peroksidasyon detoksifikasyonu için GPx, CAT, Vitamin A, E, C gibi hücreler arası antioksidan savunma sistemleri ve süperoksit iyon radikallerinin dağılması için SOD, bloke ettiklerinden daha az toksik hidroksil radikalleri oluşturmak için aktive edilmektedir. Bu çalışmada, sıçanlar 6

saat süreyle LPS ile muamele edilmiştir. LPS uygulamasının ardından, kontrol grubuna kıyasla LPS uygulanan grupta, istatistiksel olarak anlamlı seviyede SOD, CAT, GPx enzim aktivitesinde düşüş MDA seviyesinde artış gözlemlenmiştir. LPS+SS+VE grubuna ait MDA seviyeleri ve antioksidan enzim aktiviteleri incelendiğinde, LPS, LPS+SS ve/veya VE uygulanan gruplara kıyasla, SOD, CAT, GPx aktivitelerinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede arttığı ve MDA seviyesinin azaldığı tespit edilmiştir.

Bazı araştırmacılar, kimyasalların *in vitro* sitotoksik etkilerinin DNA çift sarmal kırıklarının oluşumundan sorumlu olduğunu bildirmişlerdir [98, 99]. Giri ve ark. [100], kromozomal anormalliklerin, kimyasalların alkillenme özelliklerinden ortaya çıktığı ve bu alkillenmenin DNA hasarına sebep olduğunu raporlamışlardır. Kimyasal maddelerin mutajenik aktivitesinin, moleküler yapılarında alkil ve fosforil gruplarını taşıyan elektrofilik kısmın nükleofilik bölümüne bağlanma kabiliyetlerinden dolayı olabileceği belirtilmiştir [101]. Serbest radikaller, DNA yapısındaki deoksiriboz fosfat iskeletine, pürin ve pirimidin bazlarının spesifik modifikasyonuna ve DNA-protein çapraz bağlanmasına zarar verir [102, 103]. Deoksiriboz iskeletinin oksidasyonu, baz salınımını ve DNA zinciri kırılmalarını indüklerken oksidatif baz modifikasyonları mutasyonlara yol açabilir [104, 105]. Çeşitli çalışmalar, süperoksit anyonunun ve onun dismutasyonunun oluşturduğu hidrojen peroksitin, doğrudan DNA'ya bağlanması yoluyla baz oksidasyonuna ve zincir kırılmalarına yol açmadığını, ancak geçiş metal iyonlarının varlığında Fenton reaksiyonu, hidroksil radikalinin daha aktif olduğunu göstermiştir [106, 107]. Hasar görmemiş DNA'lar komet analizlerinde bütünlüklerini devam ettirirken, hasar görmüş DNA parçaları, elektriksel alanda farklı hızlarda hareket etmektedir, çünkü ortaya çıkan hasar nedeniyle farklı moleküler ağırlıktaki DNA parçaları kuyruk şeklinde bir görüntü oluşturmaktadır. Bu çalışmada elde edilen DNA görüntüleri, LPS hasarının derecesini belirlemek için değerlendirilmiştir. LPS grubu ve kontrol grubu 6 saatin sonunda karşılaştırıldığında, LPS ile muamele edilen gruptaki sıçanların kan dokularında kuyruk % DNA'sı, kuyruk uzunluğu ve kuyruk momenti ölçümlerinde anlamlı bir artış olduğu belirlenmiştir. Enzimatik olmayan antioksidanlardan SS ve VE'nin LPS kaynaklı toksik etkilere karşı kan doku hücreleri üzerinde koruyucu olduğu belirlenmiştir.

Artan sepsis mortalitesi, her yıl vaka sayısındaki artış ve prelinik/klinik araştırmaların başarısızlıkla sonuçlanması modern tıbbı sorgulamaya devam etmektedir. Mevcut düzeyin üzerindeki oranları azaltmak için sistemik inflamatuvar yanıt sendromu olan sepsis üzerine yapılacak araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu alışmada SS ve VE, LPS'ye karşı deneysel sepsis ile insan kanındaki oksidatif stres parametreleri ve sitokinler üzerindeki etkileri araştırılmış ve karşılaştırılmış, sonraki yapılacak çalışmalar için ışık tutmuştur. Çalışmalarda, sepsis kaynaklı kan dokusunda SS ve VE kombinasyonunun, *E.coli* süspansiyonuna karşı tek başına olmalarından daha başarılı olduğu görölmüştür. Buna rağmen, septik enfeksiyonlara yönelik zararların antioksidanlar ve kombinasyonlarıyla birlikte önleyici etkisini değerlendirmek için daha fazla çalışma yapılmalı ve böylece ölümler azaltılmalıdır.



## KAYNAKLAR

1. Mortaş, T., et al., Deneysel endotoksemik sıçanlarda vazoaaktif intestinal peptid ve ginkgo biloba ekstresinin karaciğer koruyucu etkinliği ve bu etkinlikte mast hücrelerinin rolü, *J. Health Sci.*, 17, 86-96, 2008.
2. İskit, A.B., et al., The effects of bosentan, aminoguanidine and L-canavine on mesenteric blood flow, spleen and liver in endotoxaemic mice, *Euro J. Pharmacol.*, 379, 73-80, 1999.
3. Baykal, A., et al., Effects of adrenaline or endotoxin tolerance states on mesenteric blood flow in endotoxaemia, *Aus. NZJ Surg.*, 69, 134-137, 1999.
4. Bone, R.C., The patogenesis of sepsis *Ann. Intern. Med.*, 115, 457, 1991.
5. Cohen, J., The immunopathogenesis of sepsis, *Nat*, 420, 885-891, 2002.
6. Khodir, A.E., et al., Montelukast attenuates lipopolysaccharide-induced cardiac injury in rats, *Hum. Exp. Toxicol.*, 35(4), 388-397, 2016.
7. Cemeli, E., et al., Oxygen-induced DNA damage in freshly isolated brain cells compared with cultured astrocytest in the Comet assay, *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 2, 43-52, 2003.
8. İlce, F., et al., Acute effects of LPS on kidney of rats and preventive role of Vitamin E and Sodium selenite, *Hum. Exp. Toxicol.*, accepted, 2019
9. Akkuş, İ., Serbest Oksijen Radikalleri ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Basım Yayın ve Dağıtım. Konya, 1995.
10. Van Amersfoort, E.S., et al., Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock, *Clin. Microbiol. Rev.*, 16, 397-414, 2003.
11. Lopez-Bojorquez, L.N., et al., Molecular mechanisms involved in the pathogenesis of septic shock, *Arch. Med. Res.*, 35, 465-479, 2004.
12. Opal, S.M., The host response to endotoxin, antilipopolysaccharide strategies, and the management of severe sepsis, *Int. J. Med. Microbiol.*, 297, 365-377, 2007.
13. Hudson, B.J.F., Food antioxidants, Elsevier Applied Science, London and New York, 1990.
14. Bjorneboe, A., et al., Absorption, transport and distribution of vitamin, *J. Nutr.*, 235-236, 1989.

15. Samur, G., Vitaminler mineraller ve sağlığımız, Hacettepe Üniversitesi, 2008.
16. Kanter, M., et al., Cisplatin nefrotoksitesinde E vitamini'nin koruyucu etkileri: ışık ve elektron mikroskopik çalışma, Tıp Araş. Derg., 5(3), 83-90, 2007.
17. Yang, H., et al., Effects of -Tocopherol on Cadmium-Induced Toxicity in Rat Testis and Spermatogenesis, J. Korean Med. Sci., 21, 445-51, 2006.
18. Xia Zhou, D., et al., The protective effect of vitamin E against oxidative damage caused by formaldehyde in the testes of adult rats, Asian J. Androl., 584-588, 2006.
19. Kayaalp, O., Akılcı yönleriyle tıbbi farmakoloji, Palme Yayıncılık, Ankara, 91, 2002.
20. Kalaycıoğlu, L., Biyokimya, 3.basım, Nobel Yayınevi, Ankara, 654, 2006.
21. Dündar, Y., Aslan, R., Bir antioksidan olarak Vitamin E, Gen. Tıp Derg., 9(3), 109-116, 1999.
22. Gajera, H.P., et al., Fundamentals of Biochemistry – A textbook, 2008.
23. Aydın, A., et al., Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Basımevi, 20, 38-53, 2001.
24. Durak, D., et al., Mercury chloride induced oxidative stress in human erythrocytes and the effect of vitamins C and E in vitro, African J. Biotech., 9 (4), 488-495, 2010.
25. Hsu, P., et al., Effects of vitamin E and: or C on reactive oxygen species-related lead toxicity in the rat sperm, Toxicol., 128, 169-179, 1998.
26. Prabu, S.B., et al., Quercetin in combination with vitamins (C and E) improve oxidative stress and hepatic injury in cadmium intoxicated rats, Biomed. Pre. Nut., 1, 1-7, 2011.
27. Valko, M., et al., Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer, Chem. Biol. Interact., 160, 1-40, 2006.
28. Mayes, P.A., Structure and Function of the Water-soluble Vitamins, Biochem. L. Med. Pub., 573-587, 1993.
29. Kayaalp, O., Tıbbi Farmakoloji. Vitaminler. Cilt 2, 9. Baskı, Hacettepe Taş Kitabevi, 1541-1575, 2000.

30. Cuppini, R., et al., Preliminary data on the effect of vitamin E deficiency on the number of myelinated axons of the rat sciatic nerve, *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 64, 861, 1988.
31. Ciaroni, S., et al., Regeneration of the deep peroneal nerve of normal and vitamin E deficient rats after crushing of the sciatic nerve, *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 63, 75, 1987.
32. Tos' -Luty, S., et al., Comparison of histological and ultrastructural changes in mice organs after supplementation with inorganic and organic selenium, *Ann. Agric. Environ. Med.*, 10, 87-91, 2003
33. Stepleton, F., Roadside Mailbox Mail Delivery Signal. U.S. Patent No. 6,065,671, 2000.
34. Brenneisen, P., et al., Selenium, oxidative stress, and health aspects, *Mol. Aspects Med.*, 26(4-5), 256-267, 2005.
35. Kruyt, H.R., *Anorg. Chem.*, 1, 305, 1909.
36. De Zoysa, M., et al., Transcriptional upregulation of disk abalone selenium dependent glutathione peroxidase by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oxidative stress and *Vibrio alginolyticus* bacterial infection, *Fish Shellfish Immun.*, 25(4), 446-457, 2008.
37. Kalender, S., et al., Mercuric chloride- induced testicular toxicity in rats and the protective role of sodium selenite and vitamin E, *Food Chem. Toxicol.*, 55, 456-462, 2013.
38. Takeda, T., et al., Antioxidant responses of selenium-enriched broccoli sprout (*Brassica oleracea*) to paraquat exposure, *Biomed Res. Trace Ele.*, 27(1), 8-14, 2016.
39. El-Demerdash, F.M., Hoda, M.N., Antioxidant effect of selenium on lipid peroxidation, hyperlipidemia and biochemical parameters in rats exposed to diazinon, *J. Trace. Elem. Med. Biol.*, 28(1), 89-93, 2014.
40. Levander, O.A., Selenium. In Mertz W, editors. *Trace Elements in Human and Animal Nutrition-Fifth Edition*, London Academic Press., 209-270, 1986.
41. Navarro-Alarcon, M., Cabrera-Vique, C., Selenium in food and the human body: A review, *Sci. Tot. Environ.*, 400, 115-141, 2008.
42. Kalaycıoğlu, L., et al., *Biyokimya*, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara, 2000.
43. Yenson, M., *İnsan Biyokimyası*, Güneş Kitabevi, Ankara, 1995.

44. Umut, S., KOAH patogenezinde oksidatif stres, KOAH seminer notları. İstanbul, Küre Basım, 1997.
45. Cochrane, C.G., Cellular injury by oxidants, *Am. J. Med.*, 3, 23-29, 1991.
46. Serafini, M., Del Rio, D., Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool. *Redox report*, 9(3), 145-152, 2004.
47. Valko, M., et al., Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 39, 44-84, 2007.
48. Gordon, C.A., Himmelfarb, J., Antioxidant therapy in uremia: Evidence-Based medicine *Seminars in Dialysis*, 17(5), 327-332, 2004.
49. Yoneyama, Y., et al., Relationship Between Plasma Malondialdehyde Levels and Adenosine Diaminase Activities in Preeclampsia, *Clin. Chim. Acta.* 322, 169-173, 2002.
50. Baublis, A.J., et al., Antioxidants in wheat-based breakfast cereals, *Cereals Foods World*, 45, 71-74, 2000.
51. Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C., *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3 rd edn. Oxford University Press, New York, 1999.
52. Yalçın, A.S., Serbest radikaller ve patolojik etkileri. *Sendrom*, 4, 40-43, 1992.
53. Cadenas, E., Packer, L., *Handbook of antioxidants*, Taylor & Francis Group, LLC, New York, USA, 2002.
54. Bhagavan, N.V., *Medical biochemistry*, Harcourt Academic Press, Kanada, 2002.
55. Greenwald, R.A., Superoxide dismutase and catalase as therapeutic agents for human diseases *A. Critic. Rev. Free Radic. Biol. Med.* 8(2), 201-209, 1990.
56. Noumohammadi, I., et al., Evaluation of erythrocyte glutathione peroxidase, superoxide dismutase and total antioxidants in cataract patients, *Arch. Irn. Med.* 4, 123-126, 2001.
57. Cherubini, A., et al., Potential markers of oxidative stres in stroke, *Free Radic. Biol. Med.*, 39, 841-852, 2005.
58. Nordberg, J., Amer, E.S., Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system, *Free Radic. Biol. Med.*, 31(11), 1287-1312, 2001.

59. Young, I.S., Woodside, J.V., Antioxidants in health and disease, *J. Clin. Pathol.*, 54, 176-186, 2001.
60. Memişoğulları, R., Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidan etkisi, *Düzce Tıp Fak. Derg.*, 3, 30-39, 2005.
61. Duthie, G.G., et al., Oxidants, antioxidants and cardiovascular disease, *Nutr. Res. Rev.*, 2, 51-62, 1989.
62. Agar, N.S., et al., Erythrocyte catalase. A somatic oxidant defense? *J. Clin. Invest.*, 77, 319-321, 1986.
63. Beckman, K.B., Ames, B.N., The free radical theory of aging matures, *Physiol. Rev.* 78(2), 547-581, 1998.
64. Kent, C., Teratogens and Carcinogens, in *Basics of Toxicology*, Mutat., 1998.
65. Kulaksız, G., Sancar, A., Nükleotid Eksizyon Onarımı ve Kanser, *Türk Biyokim. Derg.*, 32, 104-111, 2007.
66. Onur, E., et al., DNA Damage and Repair Mechanisms, *Türk Klin. Biyokim. Derg.*, 7, 61-70, 2009.
67. Lindahl, T., Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nat.* 362, 709-715, 1993.
68. Weissbach, A., A chronicle of DNA methylation (1948-1975). *E.X.S.*, 64, 1-10, 1993.
69. Modrich, P., Mismatch repair, genetic stability, and cancer, *Sci.*, 266, 1959-1960, 1994.
70. Ames, B.N., et al., Nature's chemicals and synthetic chemicals: comparative toxicology, *Proc. Natl. Acad. Sci. US.*, 87, 7782-7786, 1990.
71. Friedberg, E.C., DNA Repair, s:1-2. Freeman WH and Company, New York, 1984.
72. Zhang, Y., et al., Involvement of Nucleotide Excision and Mismatch Repair, *Mech. Curr. Genomics*, 10, 250-258, 2009.
73. Norbury, C.J., Hickson, I.D., Cellular responses to DNA damage, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 41, 367-401, 2001.
74. Kramer, P.J., Genetic Toxicology, *J. Pharm. Pharmacol.*, 50, 395-405, 2001.

75. Tice, R.R., et al., The single cell gel/comet assay: guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing, *Environ. Mol. Mut.*, 35, 206-221, 2000.
76. Gichner, T., et al., The use of higher plants in the comet assay, *R.S.C. Adv.*, 98-119, 2009.
77. Ostling, O., Johanson, K.J., Microelectrophoretic study of radiation-induced DNA damages in individual mammalian cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 123(1), 291-298, 1984.
78. Dikilitaş, M., Koçyiğit, A., Canlılarda “Tek Hücre Jel Elektroforez” Yöntemi İle Dna Hasar Analizi (Teknik Not): Comet Analiz Yöntemi, *J. Agric. Facult. Harran Uni.*, 14, 77-82, 2010.
79. Öber, A., İzzetoğlu, G.T., *Histoloji 2.baskı*. Ankara: Nobel yayın dağıtım, 108-109, 2010.
80. Eşrefoğlu, M., *Genel histoloji, 1. Baskı*. Malatya. Medipres Matbaacılık, 189-218, 2009.
81. Baykal, B., *Histoloji konu anlatımı ve atlas 6. baskı*, palme yayıncılık, Ankara, 268-291, 2004.
82. Ganong, F., *Tıbbi Fizyoloji*, San Francisco, CA, 1971.
83. Marklund, S., Marklund, G., Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase, *Eur. J. Biochem.*, 47, 469-474, 1974.
84. Aebi, H., Catalase in vitro, *Method. Enzymol.*, 105, 121-126, 1984.
85. Paglia, D.E., Valentine, W.N., Studies on the quantitative and qualitative characterization of glutathione peroxidase, *J. Lab. Med.*, 70, 158-165, 1987.
86. Ohkawa, H., et al., Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction, *Anal. Biochem.*, 95, 351-358, 1979.
87. Elmas, M., et al., Pharmacokinetics of flunixin after intravenous administration in healthy and endotoxaemic rabbits, *Vet. Res. Commun.*, 30, 73-81, 2006.
88. Turgut, B., et al., Effect of pentoxifylline and indomethacin on rabbits with endotoxin induced disseminated intravascular coagulation (DIC) and comparison with heparin, *Turk. J. Hematol.*, 23(1), 37-46, 2006.

89. İsmail, M.A., Pharmacokinetic study of danofloxacin in febrile goats following repeated administration of endotoxin, *J. Vet. Pharma. Therap.*, 29, 313-316, 2006.
90. Biniek, K., et al., Tumor necrosis factor and interferon activity in the circulation of calves after reated injection low doses of lipopolisacharide, *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 62, 297-307, 1998.
91. Bilgin Ö. Lipopolisakkarit ile uyarılmış hepatik iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan deneklerde, melatonin uygulanmasının doku (karaciğer ve böbrek) nf-kb ekspresyonu ile kan ve doku lipid peroksidasyonu üzerine etkisi, Mersin Üni. Tıp fak., Tıpta uzmanlık, 2007
92. Jacobsen, S., et al., Serum amyloid A isoforms in serum and synovial fluid in horses with lipopolysaccharide-induced arthritis, *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 110, 325-330, 2005.
93. Jacobsen, S., et al., Dose dependency and inividual variability in salacted clinical response after sistemic lipopolysaccharide challenge in cattle, *Vet. Res.*, 36, 167-178, 2005.
94. Danek, J., Effects of Flunixin Meglumine on Selected Clinicopathologic Variables and Serum Testosterone Concentration in Stallions after Endotoxin Administration, *J. Vet. Med. Seri. A*, 53, 357-363, 2006.
95. Dardi, M.S., et al., Pharmacokinetics and dosage regimen of ceftriaxone in *E. Coli* lipopolysaccharide induced fever in buffalo calves, *J. Vet. Sci.*, 6(2), 147-50, 2005.
96. Kılınç, K., Kanserde oksijen radikalleri ve süperoksit dismutaz, *Biyokimya Dergisi* 11, 59-76, 1986.
97. Turens, J.F., *Compherensive Toxicology*, second edition, 4, 219-229, 2010.
98. Opal, S.M., Huber, C.E., Bench-to-bedside review: Toll-like receptors and their role in septic shock, *Critical Care*, 6, 125, 2002
99. Dinarello, C.A., *Interleukin-1, Cytokine Growth Factor Rev.*, 8(4), 253-265, 1997.
100. Giri, C.P., West mhp smulson M. Nuclear protein modification and chromatin substructure. 1. Differential poly(adenosine diphosphate) ribosylation of

chromosomal proteins in nuclei versus isolated nucleosomes, *Biochem.*, 117(17), 3495-3500, 1978.

- 101.** Cohen, J., Adjunctive therapy in sepsis: a critical analysis of the clinical trial program, *Br. Med. Bull.*, 55, 212-226, 1999.
- 102.** Dizdaroglu, M., Chemical determination of free radical-induced damage to DNA. *Free Radic. Biol. Med.*, 10(3-4), 225-242, 1991.
- 103.** Shigenaga, M.K., Ames, B.N., Assays for 8-Hydroxy-2'deoxyguanosine: A Biomarker of in vivo Oxidative DNA Damage. *Free Radic. Biol. Med.*, 10, 211-216, 1991.
- 104.** Cheng, K.C., et al., 8-Hydroxyguanine, an abundant form of oxidative DNA damage, causes G to T and A to C substitutions, *J. Biol. Chem.*, 267, 166-172, 1992.
- 105.** Kuchino, Y., et al., Misreading of DNA templates containing 8-hydroxydeoxyguanosine at the modified base and at adjacent residues, *Nat.*, 327, 77-79, 1987.
- 106.** Aruoma, O.I., et al., Iron Ion-Dependent Modification of Bases in DNA by the Superoxide Radical-Generating System Hypoxanthine/Xanthine Oxidase, *J. Biol. Chem.*, 264, 13024-13028, 1989.
- 107.** Aruoma, O.I., et al., Damage to the Bases in DNA Induced by Hydrogen Peroxide and Ferric Ion Chelates, *J. Biol. Chem.*, 264, 20509-20512, 1989.



## ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Hatay’da doğan Zehra İLÇE, ilk, orta ve lise öğrenimini sırasıyla Kurtlusoguksu İlköğretim Okulu, Kırıkhan Lisesi’nde tamamlamıştır. 2009 yılında kazandığı Çukurova Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü 2017 yılında bitirmiştir.

2014 yılında Çukurova Üniversitesi Eğitim Fakültesinde Pedagojik Formasyon eğitimini başarıyla tamamlamıştır.

2017 yılında yüksek lisans eğitimine Yozgat Bozok Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Ana Bilim Dalında Prof. Dr. Dilek PANDIR danışmanlığında başlamıştır.

### Yayınlar

#### 1. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (*Proceedings*) basılan bildiriler

1. Demirbağ A, Doğanyiğit Z, Bekdemir FO, İlçe Z, Koç K, **İlçe F**, Pandır D, Per S. Usage random amplified polymorphic DNA (RAPD) fingerprint in liver tissue on male rats. 1<sup>st</sup> International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2018).26-27 April 2018, Ankara.

2. Demirbağ A, Doğanyiğit Z, Bekdemir FO, **İlçe Z**, Koç K, İlçe F, Pandır D,Per S. Endotoxemia Induced DNA Damage in Rat Lung. 1<sup>st</sup> International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2018). 26-27 April 2018, Ankara.

3. Demirbağ A, Koç K, İlçe F, Bekdemir FO, **İlçe Z**, Pandır D. Evaluate the toxicity of mercury chloride on human erythrocytes form *in vitro*. 1<sup>st</sup> International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2018). 26-27 April 2018, Ankara.

4. Demirbağ A, Per S, Bekdemir FO, **İlçe Z**, Koç K, İlçe F, Pandır D, Doğanyiğit Z. Effect of lipopolysaccharide on antioxidant capacity of rat brain. 9<sup>th</sup> Ecology Symposiums 2018, 19-23 June, 2018 Kastamonu.

5. Demirbağ A, **İlçe Z**, Bekdemir FO, Koç K, İlçe F, Per S, Pandır D, Doğanyiğit Z. Determination toxicity of lipopolysaccharide with antioxidant capacity in rat pancreas. 9<sup>th</sup> Ecology Symposiums 2018, 19-23 June, 2018 Kastamonu.

6. Demirbağ A, Bekdemir FO, İlçe F, Koç K, **İlçe Z**, Pandır D. Determination toxicity of lead nitrate with antioxidant capacity in *A. cepa*. 9<sup>th</sup> Ecology Symposiums, 19-23 June, 2018 Kastamonu.

7. Demirbağ A, Bekdemir FO, İlçe F, Koç K, **İlçe Z**, Pandır D. Protective effect of sodium selenite against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in *A. cepa*. 9<sup>th</sup> Ecology Symposiums, 19-23 June, 2018 Kastamonu.

## 2. Projeler

1. Lipopolisakkarit'in Kan Doku Üzerine Akut Etkisi ve Sodyum Selenit ve Vitamin E'nin Koruyucu Rolü. Bozok Üniversitesi BAP Projesi, 6601-FBE/18-216, Proje Araştırmacısı (9.833,62 TL).