

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

**KARBONTETRAKLORÜR(CCl₄) İLE DENEYSEL OKSİDADİF STRES VE
KARACİĞER HARABİYETİ OLUŞTURULAN SIÇANLARDA ALIÇ (*Crataegus
orientalis*) BİTKİSİNİN MEYVE LİYOFİLİZE EKSTRAKTININ KARACİĞER
KORUYUCU VE ANTİOKSİDAN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Murat ALTINBAŞAK
DANIŞMAN: Prof. Dr. İsmail ÇELİK

VAN-2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI

**KARBONTETRAKLORÜR(CCl₄) İLE DENEYSEL OKSİDADIF STRES VE
KARACİĞER HARABİYETİ OLUŞTURULAN SIÇANLARDA ALIÇ(*Crataegus
orientalis*) BİTKİSİNİN MEYVE LİYOFİLİZE EKSTRAKTININ KARACİĞER
KORUYUCU VE ANTIOKSİDAN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN: Murat ALTINBAŞAK

Bu çalışma VYYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından FYL-2017-
5755No'lu proje olarak desteklenmiştir.

VAN-2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. İsmail ÇELİK danışmanlığında, Murat ALTINBAŞAK tarafından sunulan "Karbontetraklorür (CCl₄) İle Deneysel Oksidatif Stres ve Karaciğer Harabiyeti Oluşturulan Sıçanlarda Alıç (*Crataegusorientalis*) Bitkisinin Meyve LiyofilizeEkstraktının Karaciğer Koruyucu ve Antioksidan Rolünün Araştırılması" isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 19/04/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. İsmail ÇELİK.

İmza:

Üye: Doç. Dr. Fatih ÇAĞLAR ÇELİKEZEN

İmza:

Üye: Doç. Dr. Metin KONUS

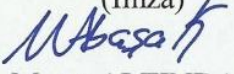
İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 10/05/2019 tarih ve 2019/28-I sayılı kararı ile onaylanmıştır.

İmza
Prof. Dr. Suat SENSOY
Enstitü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atf yapıldığını bildiririm.

(İmza)

Murat ALTINBAŞAK

ÖZET

KARBONTETRAKLORÜR(CCl₄) İLE DENEYSEL OKSİDADİF STRES VE KARACİĞER HARABİYETİ OLUŞTURULAN SIÇANLARDA ALIÇ(*Crataegus orientalis*) BİTKİSİNİN MEYVE LİYOFİLİZE EKSTRAKTININ KARACİĞER KORUYUCU VE ANTİOKSİDAN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

ALTINBAŞAK, Murat
Yüksek Lisans Tezi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. İsmail ÇELİK
Nisan 2019, Sayfa 115

Bu çalışmada, karbon tetraklorür (CCl₄) ile deneysel karaciğer harabiyeti ve oksidadif stres oluşturulan sıçanlarda (*Wistar albino*) alıç (*Crataegus orientalis*) (CO) meyve liyofilize ekstraktının farklı dozlarda karaciğer hasarı üzerine koruyucu etkileri ile antioksidan rolü araştırıldı. Ratlara uygulanan 21 günlük muameleler sonunda: bitki ekstresinin koruyucu göstergesi olarak aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH) serum enzim seviyeleri, lipit profili [trigliserit (TG), total kolesterol (TC)], kreatinin (CRE) ve üre düzeyleri belirlendi. Diğer yandan bitki ekstresinin antioksidan rolü için eritrosit, beyin, böbrek ve karaciğer dokusu örneklerinde paraoksonaz (PON1), katalaz (KAT), süperoksid dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon S-transferaz (GST) enzim aktiviteleri ve redükte glutatyon (GSH) seviyeleri gibi antioksidan savunma sistemi unsurları (AOSU) ile malondialdehit (MDA) düzeyleri tespit edildi.

Elde edilen sonuçlara göre, AST, ALT, LDH değerleri CCl₄ grubunda normal kontrol'a (NK) göre anlamlı ($p \leq 0.05$) artışlar olurken, ekstrakt verilen gruplarda CCl₄ grubuna göre anlamlı ($p \leq 0.05$) azalmalar olduğu tespit edildi. Tüm grupların AOSU'daki dalgalanmalarla birlikte, CCl₄ grubunun doku MDA düzeyleri NK grubuna göre istatistiki açıdan anlamlı ($p \leq 0.05$) düzeyde artarken, söz konusu çoğu parametrelerde ekstrakt verilen gruplarda NK grubu değerlerine yakın düzeye çekildiği kaydedildi. Sonuç olarak; alıç meyvesi ekstraktının karaciğer hasarına bağlı gelişen komplikasyonlara karşı antioksidan ve karaciğer koruyucu etkilerinin mevcut olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Antioksidan, *Crataegus orientalis* Karaciğer koruyucu, Karbon tetraklorür, Sıçan

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE HEPATOPROTECTIVE AND ANTIOXIDANT ROLE OF LYOPHILIZED EXTRACT OF HAWTHORN (*Crataegus orientalis*) FRUIT IN CARBON TETRACHLORIDE (CCL₄) INDUCED OXIDATIVE STRESS AND LIVER DAMAGE.

ALTINBAŞAK, Murat
M. Sc.Thesis, Molecular Biology and Genetics
Supervisor: Prof. Dr. İsmail ÇELİK
April 2019, 115 Pages

In this study, the hepatoprotective and antioxidant role of different doses of Lyophilized Extract of Hawthorn (*Crataegus orientalis*) (*C. orientalis*) Fruit against Carbon Tetrachloride (CCl₄) Induced Oxidative Stress and Liver Damage was investigated. After 21 days of treatment: aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH) serum enzyme levels, lipid profile [triglyceride (TG), total cholesterol (TC)], creatinine (CRE) and urea levels were determined as an indicator of hepatoprotective effects of *C. orientalis*. In addition, the antioxidant capacity of the Lyophilized Extract of Hawthorn (*C. orientalis*) Fruit was evaluated by determination of such paraoxonase (PON1), catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), glutathione S-transferase (GST) enzyme activities and reduced glutathione (GSH) level and malondialdehyde (MDA) content in the erythrocyte, brain, kidney and liver tissue samples.

According to the results obtained, AST, ALT and LDH values were significantly ($p \leq 0.05$) higher in CCl₄ group compared to normal control, however, these parameters were significantly ($p \leq 0.05$) lower in extract supplemented groups compared to CCl₄ group. Whereas MDA content of CCl₄ groups increased significantly in all tissues compared to normal control group ($p \leq 0.05$), it was recorded that extract supplemented diet restored most of the parameters towards the normal control values with fluctuations in the antioxidant defence constituents (ADCs). As a result; It is thought that hawthorn fruit extract may have antioxidant and hepatoprotective effects against the complications of liver damage.

Keywords: Antioxidant, Carbon tetrachloride, *Crataegus orientalis*, Hepatoprotective, Rat



ÖN SÖZ

Bu tez çalışması süresince beni yönlendiren, deneyimlerini aktaran ve her türlü yardımlarını esirgemeyen danışmanım Sayın hocam Prof. Dr. İsmail ÇELİK'e teşekkür ederim.

Katkı ve yardımlarından dolayı Doç. Dr. Özlem ORUÇKILINÇ'a, Doç. Dr. Gökhan OTO'ya, Doç. Dr. Necati ÖZOK'a, Doç. Dr. Erdal ÖĞÜN'e, Doç. Dr. Yıldray BAŞBUĞAN'a, Dr. Öğr. Ü. Elif Ebru ALKAN'a, Sevgi YÜKSEK'e, Rezzan Temelli GÖCEROĞLU'na, Muhammet Nazif GÜMÜŞ'e, Özgül ÖZBAY'a ve İnan GÜNEŞ'e, Biyoloji Bölümü ile Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nün tüm öğretim elemanlarına, teşekkür ederim.

Ayrıca yaşamım boyunca hep desteğini gördüğüm sevgili anneme teşekkür ederim.

Çalışmayı VYYÜ-BAP-FYL-2017-5690 numara ile maddi olarak destekleyen, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığına ayrıca teşekkür ederim.

2019

Murat ALTINBAŞAK



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÖN SÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELER LİSTESİ	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Karaciğer.....	3
1.1.1. Karaciğer Morfolojisi	3
1.1.1.1. Karaciğerin Görevleri.....	4
1.1.2. Karaciğer Fizyolojisi.....	5
1.1.3. Karaciğer Enzimleri.....	6
1.1.4. Karaciğer Hasarı	7
1.1.5. Karaciğerde Rejenerasyon	9
1.2. Karbontetraklorür (CCl ₄).....	10
1.2.1. CCl ₄ Etki Mekanizması.....	11
1.3. Lipit Profili	13
1.3.1. Trigliserit.....	13
1.3.2. Kolesterol	13
1.3.3. Plazma Lipoproteinleri.....	14
1.3.3.1. Şilomikronlar	15
1.3.3.2. Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VDLD).....	15
1.3.3.3. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)	16
1.3.3.4. Düşük yoğunluklu lipoprotein (HDL).....	16
1.4. Kreatinin	17
1.5. Üre.....	18
1.6. Paraoksonaz 1 (PON1) Enzimi	18
1.7. Serbest Radikaller	20

	Sayfa
1.8. Serbest Radikallerin Kaynakları	21
1.9. Reaktif Oksijen Türleri (ROT).....	22
1.9.1. Süperoksit Radikali ($O_2^{\bullet-}$)	23
1.9.2. Hidrojen Peroksit(H_2O_2)	24
1.9.3. Hidroksil Radikali ($\cdot OH$)	25
1.9.4. Singlet Oksijen ($^1O_2^{\bullet}$).....	26
1.9.5. Nitrikoksit Radikali($NO\cdot$)	26
1.9.6. Hipokloröz Asit (HOCl).....	27
1.10. Serbest Radikallerin Hasar Yapıcı Etkileri	27
1.10.1. Karbonhidratlara Etkileri	28
1.10.2. Proteinlere Etkileri.....	28
1.10.3. DNA ve Nükleik Asitlere Etkileri	29
1.10.4. Lipidlere etkileri ve Lipid peroksidasyonu	29
1.10.4.1. MDA.....	30
1.11. Oksidatif Stres	31
1.12. Antioksidan Savunma Sistemi	32
1.12.1. Endojen (doğal) Kaynaklı Antioksidanlar	33
1.12.1.1. Enzim Olan Endojen Kaynaklı Antioksidanlar	33
1.12.1.1.1. GSH-Px	33
1.12.1.1.2. KAT.....	34
1.12.1.1.3. SOD.....	35
1.12.1.1.4. GST	36
1.12.1.1.5. GR	37
1.12.1.2. Enzimatik Olmayan (nonenzimatik) Antioksidanlar	38
1.12.1.2.1. GSH.....	38
1.12.1.2.2. Melatonin.....	39
1.12.1.2.3. Miyoglobin ve Hemoglobin.....	40
1.12.1.2.4. Sistein	40
1.12.2. Eksojen Antioksidanlar	40
1.12.2.1. Vitamin Eksojen Antioksidanlar	40
1.12.2.2. Gıdalarda Bulunan Eksojen Antioksidanlar	40

	Sayfa
1.12.2.3. İlaç Olarak Kullanılan Eksojen Antioksidanlar	41
1.13. Serum Enzimleri.....	41
1.13.1. Transaminazlar AST ve ALT	41
1.13.2. Laktat dehidrogenaz (LDH)	42
1.14. Alıç Bitkisi ve Meyvesi İle İlgili Genel Bilgiler	42
1.14.1. Alıç Meyvesinin Sağlık Açısından Önemi.....	43
1.15. Araştırmanın Amacı	44
2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ	47
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	51
3.1. Deneyselerde Kullanılan Materyaller	51
3.2. Bitki Ekstraktlarının Hazırlanması.....	51
3.3. Deney Hayvanları.....	53
3.4. Deneysel Muamele ve Gruplandırma	53
3.5. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması.....	54
3.6. Eritrosit Paketinin Hazırlanması	55
3.7. Doku Süpernatantların Eldesi	55
3.8. Analizlerin Yapılması.....	55
3.8.1. Serum Parametrelerin Belirlenmesi	55
3.8.2. MDA Tayini	56
3.8.3. GSH Tayini	57
3.8.4. KAT Tayini	58
3.8.5. GSH-Px Tayini	59
3.8.6. GST Tayini.....	61
3.8.7. SOD Tayini	61
3.8.8. Doku homojenatında PON1 enzim düzeyinin belirlenmesi.....	63
3.9. İstatistik Analizler	63
4. BULGULAR.....	65
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	83
KAYNAKLAR.....	101
ÖZGEÇMİŞ.....	115

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1.1. Serbest radikal kaynakları.....	21
Çizelge 3.1. CAT fosfat tamponun hazırlanışı.....	58
Çizelge 3.2. CAT fosfat tampon solüsyonların karıştırılarak hazırlanması.....	58
Çizelge 3.3. CAT tampon ve örneklerin küvete pipetlenmesi.....	59
Çizelge 3.4. GSH-Px ayraçların küvete pipetlenmesi.....	60
Çizelge 3.5. GST aktivitesi ölçümünde kullanılan çözelti ve numune oranları.....	61
Çizelge 3.6. Küvete SOD ayraçların pipetlenmesi.....	63
Çizelge 4.1. Deneme başlangıcı ve sonunda canlı hayvan ağırlıkları, günlük su ve yem tüketim miktarları.....	65
Çizelge 4.2. Gruplara göre bazı kan serum enzimi değerleri.....	67
Çizelge 4.3. Gruplara göre ratların trigliserit ve total kolesterol değerleri.....	69
Çizelge 4.4. Gruplara göre ratların bazı dokularındaki paraoksonaz1, lipit proksidasyon ve antioksidan enzim değerleri.....	71



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Karaciğerden bir kesit ve karaciğer hücresi	3
Şekil 1.2. CCl ₄ moleküler yapısı	10
Şekil 1.3. Vücuttaki önemli serbest radikaller ve serbest radikal hasarı sonuçları	20
Şekil 1.4. Lipid peroksidasyon şeması	31
Şekil 1.5. Glutatyonunun redüksiyonu	37
Şekil 1.6. İndirgenmiş glutatyon yapısı	38
Şekil 1.7. Yükseltgenmiş glutatyon yapısı.....	38
Şekil 1.8. <i>C. orientalis</i> meyve ve yaprağı.....	43
Şekil 1.9. <i>C. orientalis</i> bitkisi	43
Şekil 3.1. Ekstraksiyon aşaması	52
Şekil 3.2. Ekstraksiyon aşaması	52
Şekil 3.3. Ekstraksiyon aşaması	52
Şekil 3.4. Ekstraksiyon aşaması	52
Şekil 3.5. Ekstraksiyon aşaması.	52
Şekil 3.6. Ekstraksiyon aşaması.	52
Şekil 3.7. Ekstraksiyon aşaması	53
Şekil 3.8. Ekstraksiyon aşaması	53
Şekil 4.1. Uygulamanın ilk günü ve uygulamanın son günü ratların canlı ağırlıkları grafiği.	65
Şekil 4.2. Guruplara göre rat başına düşen günlük tüketilen yem ortalamaları grafiği.	66
Şekil 4.3. Guruplara göre rat başına düşen günlük tüketilen su ortalamaları grafiği	66

Şekil	Sayfa
Şekil 4.4. Graplara göre ratların serum ALT, AST ve ÜRE enzim düzeyleri grafiği	67
Şekil 4.5. Graplara göre ratların serum CRE ve PON1 enzim düzey grafiği	68
Şekil 4.6. Graplara göre ratların serum LDH düzey grafiği	69
Şekil 4.7. Graplara göre ratların serum TG ve TC düzeyleri grafiği.	70
Şekil 4.8. Graplara göre ratların bazı dokularındaki PON1 düzeyleri grafiği	72
Şekil 4.9. Graplara göre ratların bazı dokularındaki CAT düzeyleri grafiği	73
Şekil 4.10. Graplara göre ratların bazı dokularındaki GPX düzeyleri grafiği	74
Şekil 4.11. Graplara göre ratların bazı dokularındaki GSH düzeyleri grafiği.	76
Şekil 4.12. Graplara göre ratların bazı dokularındaki GST düzeyleri grafiği	77
Şekil 4.13. Graplara göre ratların bazı dokularındaki SOD düzeyleri grafiği.	78
Şekil 4.14. Graplara göre ratların bazı dokularındaki MDA düzeyleri grafiği.....	80

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
A°	Angstrom
μ	Mikro
α	Alfa
β	Beta
δ	Delta
°C	Santigrat derece
dk	Dakika
g	Gram
L	Litre
mg	Miligram
mL	Mililitre
μL	Mikrolitre
M	Molar
mM	Milimolar
nmol	nanomol
mmol	Milimol
nM	nanomolar
μmol	Mikromol
rpm	Dakikada devir sayısı
S	Saniye
U	Ünite
pg	Pikogram

Kısaltmalar**Açıklama**

ΔA	Absorbans değişimi
ADP	Adenozindifosfat
ALP	Alkelen fosfataz
ALT	Alaninaminotransferaz
Apo A1	Apolipoprotein A1
Apo A2	Apolipoprotein A2
Apo B	Apolipoprotein B
Apo C	Apolipoprotein C
Apo C-II	Apolipoprotein C-II
Apo E	Apolipoprotein E
AST	Aspartataminotransferaz
ATP	Adenozintrifosfat
BHT	Bütillenmişhidroksitoluen
CAT	Katalaz
CCl₄	Karbontetraklorür
CCl₄	Karbontetraklorür grubu
CCl₃O₂	Triklorometilperoksil
CCl₃	Triklorometil
CDNB	1-kloro-2,4-dinitrobenzen
CFCs	Kloroflorakarbon
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
CO₂	Karbondioksit
CO1	<i>C. orientalis</i> 1.doz grubu
CO2	<i>C. orientalis</i> 2.doz grubu
Cu	Bakır
CCl₄+CO1	Karbontetraklorür + <i>C. orientalis</i> 1.doz grubu
CCl₄+CO2	Karbontetraklorür + <i>C. orientalis</i> 2.doz grubu
DNA	Deoksiribonükleik asit
DTNB	5,5'-Ditiyobis-2nitrobenzoik asit
EC	Enzim komisyonu

EDTA	Etilendiamintetraasetikasit
EGF	Epidermal büyüme faktörü
EPA	Birleşik Devletler Çevre Koruma Dairesi
FGF	Fibroblast büyüme faktörleri
G6PD	Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz
GR	Glutasyonredüktaz
GSH	Redükteglutasyon
GSH-Px	Glutasyonperoksidaz
GSSG	Okside glutasyon
GST	GlutasyonS-transferaz
H₂O₂	Hidrojen peroksit
HbA	Hemoglobin A
HCl	Hidroklorik asit
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HGF	Hepatosit büyüme faktörü
HOCl	Hipokloröz asit
IL-6	İnterlökin-6
IL-1h	İnterlökin-1h
IDL	Orta yoğunluklu lipoprotein
INP	2-3-5- phenyl tetrazolium
İP	İntraperitonal
LDH	Laktatdehidrogenaz
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LP	Lipit peroksidasyonu
LPL	Lipoprotein lipaz
MDA	Malondialdehit
Mn	Manganez
MPO	Myeloperoksidaz
NAD	Nikotinamidadenindinükleotid
NADP	Nikotinamidadenindinükleotid fosfat
NADPH	İndirgenmiş nikotinamidadenindinükleotid fosfat
NH₃	Amino

NK	Kontrol grubu
NO[•]	Nitrik oksit radikali
O₂^{•-}	Süperoksit radikali
O₂	Tekli oksijen molekülü
OD₁	Linear absorbans azalması en düşük
OD₂	Linear absorbans azalması en yüksek
OD	Optik dansite
[•]OH	Hidroksil radikali
ONOOH	Peroksinitrit
PFOA	Pentadekafluorooktanoik asit
PL	Parafin likit
PON1	Paraoksonaz1
PON2	Paraoksonaz2
PON3	Paraoksonaz3
PBS	Fosfat tamponu çözeltisi
R	Radikal
RBP	Retinol bağlayıcı protein
RNA	Ribonükleik asit
RO[•]	Alkoksi radikali
ROO[•]	Peroksil radikali
ROOH	Lipidhidroperoksit
ROT	Reaktif oksijen türleri
SD	Standart sapma
-SH	Sülfidril grubu
-S-S	Disülfid bağı
SOD	Süperoksitdismutaz
TBA	Tribarbütik asit
TBHQ	Tersiyer bütül hidroksikinon
TCDD	2,3,7,8 – tetraklorodibenzo-P-dioksinin
TC	Total kolesterol
TCA	Trikloraasetik asit
TG	Trigliserit
TGF-α	Transforme edici büyüme faktörü alfa

TGF-β1	Transforme edici büyüme faktörü beta1
TNF-α	Tümör nekrozis faktör alfa
UV	Ultraviyole ışın
VEGF	Vasküler endotel büyüme faktörleri
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
WHO	Dünya sağlık örgütü





1.GİRİŞ

Vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturan karaciğer, canlı organizmada bulunan safra kanalları yoluyla safrayı duodenuma boşalttığından ekzokrin, glikoproteinler, fibrinojen, protrombin, albumin, globulinler gibi proteinleri ve glikoz sentezlemesi ile bu maddeleri kana doğrudan doğruya vermesinden dolayı ise endokrin bir bez olup önemli metabolik fonksiyonlarda rol olmaktadır (Burroughs ve ark., 2005). Anatomik lokalizasyonu, fizyolojik ve biyokimyasal işlevlerinden dolayı pek çok toksik, zararlı madde ve ilaçlara genellikle maruz kalmaktadır. Karaciğer hasarı, belirtilerinin çok geç ortaya çıkması nedeniyle tedavisi zor olan patolojik bir durumdur (Dhanabal ve ark., 2006; Naaz ve ark., 2007).

Farklı biçimlerdeki karaciğer hasarları oksidatif stres ve bunu takip eden serbest radikallerin ortaya çıkmasıyla oluşmaktadır (Bacon ve ark., 1983; Kaplowitz ve ark., 1989). Toksik oksi ve hidroksi radikallerin, lipidperoksidasyonu veya diğer başka yollarla hepatositlerin hücre membranlarında hasara sebep oldukları aynı zamanda bu radikallerin hem *in vitro* hem de *in vivo* ortamlarda karbonhidratlar, proteinler, lipidler ve deoksiribonükleik asit (DNA) üzerinde hasara sebebiyet verdiği gösterilmiştir (Slater ve ark., 1984; Brattin ve ark., 1985).

Karaciğerde ksenobiyotikler hasar oluşturabilir, bunlardan biri de karbon tetraklorürdür (CCl₄). CCl₄, deneysel karaciğer hasarı oluşturmak amacıyla yaygın olarak kullanılır ve peroksidant aktiviteleri de bilinen bir maddedir. CCl₄'ün metabolizması sonucu ortaya çıkan serbest radikaller organizmalar üzerinde olumsuz etkiler oluşturmaktadır (Muriel ve ark., 2001; Wang ve ark., 2005).

CCl₄ ile oluşan hücre hasarı, lipit peroksidasyonundaki artışa bağlıdır ve CCl₄'ün toksik etkisinin, serbest radikal olan triklorometil (CCl₃) radikaline dönüşümü ile başladığı belirlenmiştir. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada karaciğer hastalıklarında oksidatif stres ve bunun sonucunda ortaya çıkan karaciğer hasarı ile fibrozis arasında ilişki olduğu belirlenmiştir (Shimizu, 2003).

Lipit peroksidasyonun son ürünü olarak, malondialdehit (MDA) oluşur ve oksidatif hasarda önemli bir indikatördür. Lipit peroksidasyon düzeyi, MDA ölçümü ile belirlenmektedir (Düzgüner, 2005). Ayrıca antioksidan kapasite etkinliği ise antioksidan göstergesi olarak değerlendirilebilecek enzimlerden katalaz (KAT), süperoksid dismutaz

(SOD), glutasyon peroksidaz (GPx), glutasyon S-transferaz (GST) ve paraoksonaz1 (PON1) enzimi ile redükte glutasyon (GSH) seviyeleriyle belirlenebilmektedir.

Literatür taramalarında günümüzde karaciğer harabiyeti ve fibrizösü üzerine çeşitli bitki ekstraktaları ile yapılan birçok bilimsel çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışma ile bizde alternatif tedavi yöntemleri olarak halk arasında kullanılan alıç meyvesinin (*C. orientalis*) karaciğer harabiyeti tedavisine yönelik iyileştirici etkisini araştırmayı amaçladık.

Alıçlar Türkiye’de ve dünyada geniş yayılış göstermesine rağmen etkilerinin *in vivo* çalışmalarla araştırılması önem arz etmektedir. Alıç bitkisi meyvelerinden marmelat ve reçel yapılır. Ayrıca, meyve olarak da tüketilir. Bitkiye çok güçlü antioksidan özellikler veren flavonoid (flavonlar) bileşikleri açısından oldukça zengindir. Bundan dolayı gıdaların ve insan vücudunun serbest radikallere karşı korunması elzemdir.

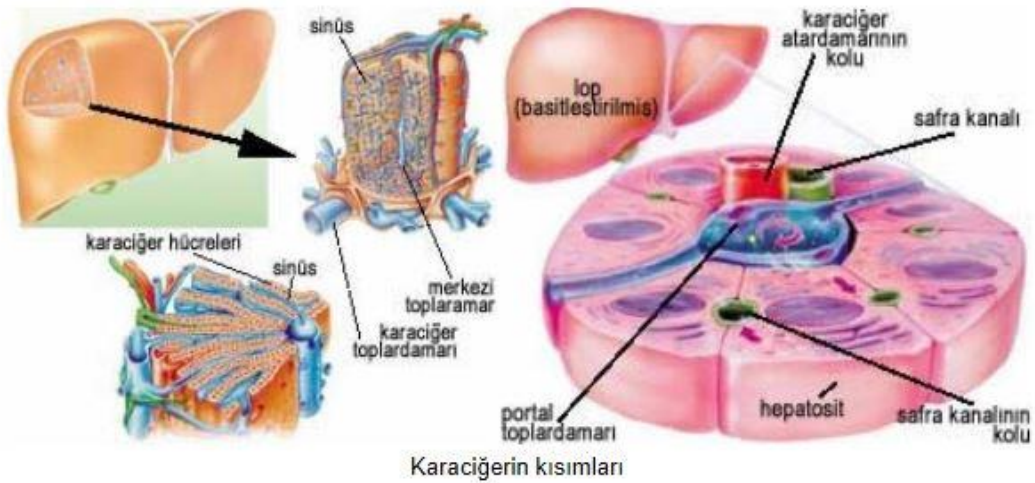
Bu araştırmayla Türkiye’nin Van yöresinde yetişen ve meyve olarak tüketilen alıç bitkisinin *C. orientalis* (CO) türünün CCl₄ ile intraperitoneal yolla subkronik uygulamalarına maruz bırakılıp karaciğer harabiyetine uğratılan sıçanlara 100 kg/mg ve 200 kg/mg şeklinde iki farklı doz meyve ekstraktı verilerek alıç meyve ekstraktının iyileştirici etkilerinin göstergesi olarak değerlendirilebilecek biyobelirteçler olan serum Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT) ve Laktat dehidrogenaz (LDH) enzim seviyeleri, lipit profili [total trigliserit (TG), total kolesterol (TC)], kreatinin ve üre bakıldı. Ayrıca, eritrosit, karaciğer, beyin ve böbrek dokusu örneklerinde antioksidan kapasite etkinliğinin göstergesi olarak değerlendirilen antioksidan enzimlerden KAT, SOD, GSH-Px, GST ve GSH seviyeleri ile lipid peroksidasyon MDA düzeyleri ve DNA hasarı göstergesi ve antioksidan bir enzim olan paraoksonaz1 (PON1) enzimi aktivitesi bakıldı. Bahsi geçen biyolojik parametreler üzerine CO meyvesinin etkilerinin ortaya konulması bilimsel çalışmalar için önem taşımaktadır. Bu CO türünün sıcak kanlı canlılar üzerinde *in vivo* olarak çalışılmasının, gıda biyokimyası alanındaki araştırmalarla ilgili önemli bir boşluğu dolduracağı kanaatindeyiz.

1.1. Karaciğer

1.1.1. Karaciğer Morfolojisi

Karaciğer, karın boşluğunun sağ üst bölümünde, diyaframın altında olup mide ve bağırsakların üstünde yerleşmiştir. Vücudun deriden sonra en büyük organı ve en büyük bezidir. Sindirim sistemine ait yardımcı bir bez olarak kabul edilir (Ross ve ark., 2003). Normal uzunluğu 20-25 cm olan karaciğerin yüksekliği 14-17 cm ve önden arkaya doğru genişliği 10-14 cm'dir (Süzen, 2006).

Karaciğer, fibröz bağ dokusu olan bir kapsülle (glison kapsül) kaplıdır ve doğrudan diyaframa veya diğer organlara yapıştığı yerler dışında, kapsülü seroz bir yapı çevreler (Şekil 1). Glison kapsülü; damar ve sinir kollarıyla karaciğer parankimi için destekleyici bir yapı sağlamakta ve parankimi ikiye ayırmaktadır (Şekil 1) (Aslan, 2005).



Şekil 1.1. Karaciğerden bir kesit ve karaciğer hücresi (anonim 2003).

Karaciğer, safra kanalları yoluyla safraı duodenuma boşalttığından ekzokrin bir bez, glikoproteinler, fibrinojen, protrombin, albumin, globulinler gibi proteinleri ve glikoz sentezlenmesi ve bu maddeleri kana doğrudan doğruya vermesinden dolayı ise endokrin bir bez özelliği gösterir (Junqueira ve ark., 1998).

1. 1. 1. 1. Karaciğerin Görevleri

Karaciğerin önemli görevlerini aşağıdaki gibi maddelerle özetleyebiliriz (Solomon, 1997):

- a. Vücuda giren birçok ilaçların ve zehirli maddelerin meydana getirdiği toksik etkiyi azaltır veya ortadan kaldırır.
- b. Kandaki besin maddelerini depolar veya işler.
- c. Kandaki glikozu glikojene çevirir ve depolar. Glikoza ihtiyaç duyulduğu zaman depodan glikojen parçalanır ve kana glikoz salgılanır.
- d. Kanda bulunan birçok plazma proteinini üretir.
- e. Bakteri ve yıpranmış kırmızı kan hücrelerini fagosite eder.
- f. Yağların sindiriminde görev alan safra sıvısını salgılar ve yağların sindiriminde önemli rol alır.
- g. Protein, karbonhidrat ve yağların metabolizmasında birçok önemli fonksiyonu yerine getirilir.
- h. Aminoasitleri, yağ asidine ve üreye çevirir.

Vücudun enerji kaynaklarını dengeler: Karaciğerin önemli görevlerinden biri de kandaki enerji kaynağı olan glikozu dengede tutar. Karaciğer kandaki glikoz oranını devamlı kontrol eder ve beslenme sırasında alınan glikoz, glikojene çevrilerek karaciğerde depolanır. Kandaki glikoz miktarı düşmeye başlayınca, karaciğer depoladığı glikojeni tekrar glikoza çevirerek kana verir ve böylece kandaki glikoz düzeyinin dengelenmiş olur.

Kendi kendini onarabilir: Kendini onarabilme özelliği vardır ve bir kısmı tahrip olduğunda kalan diğer hücreler hemen çoğalarak eksik kısmı tamamlar. Ölen ve zedelenen hücreler ortamdaki uzaklaştırılır ve yerine yenileri üretilip koyulur. Bir karaciğer hücresi yaklaşık 500'den fazla işlemi yapabilecek kapasitede olup bu işlemleri ardı ardına değil aynı anda yapabilmektedir.

Bakterileri temizler: Karaciğerdeki kupffer hücreleri, bağırsaktan gelen bakterileri ortadan kaldırır.

Vücutun savunma sistemini destekler: Sadece beslenme ve metabolizma atıkları için bir filtre olmasının yanı sıra bağışıklık maddeleri olan globülinleri ve damar tamir grupları olan enzimleri de üretmektedir.

Kanı depolar: Karaciğer, küçülebilen ve genişleyebilen bir yapıya sahiptir ve bu özelliği sayesinde kan damarlarındaki kanı depolayabilir ya da bırakabilir. Sağlıklı bir vücuttaki karaciğer, toplam kanın %10'unu tutar. Vücutta kan ihtiyacı olduğu zaman karaciğer, depolamış olduğu kanı dolaşıma geri verir ve kan ihtiyacını giderir.

Ekonomik çalışır: Kaslarda glikoz harcanması sonucunda laktik asit ortaya çıkar ve laktik asit kasta kaldığı sürece acı vermesinin yanı sıra çalışmayı engeller. Karaciğer bu asidi kaslardan tutarak yeniden glikoza döndürebilir.

Ölü alyuvarların yenilerini üretir: Karaciğer, ölen alyuvarları yerine yenilerinin üretildiği, proteinin büyük bir kısmının parçalandığı ve aminoasitler olarak tekrardan farklı amaçlar için kullanıldığı yerdir.

1. 1. 2. Karaciğer Fizyolojisi

Karaciğer, vitaminlerin ve besin maddelerinin kan dolaşımından alınmasından, dağıtılmasından ve depolanmasından sorumludur ayrıca çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) seviyelerini ve kan glukoz düzeylerini korur. Karaciğer tarafından plazma proteinleri üretilmesine ve salgılanmasına ilaveten, çok sayıda toksik maddeleri de bağlar ve indirger, fakat bu toksik maddeler aşırı miktarlarda olduğu zaman karaciğer hasara uğrayabilir. Karaciğer, detoksifikasyon reaksiyonlarının yanı sıra, dolaşımdaki plazma proteinlerinin çoğunu üretir. Bunların başlıcaları (Rumevleklioğlu, 2007).

Non-immün α - ve β - globülinler: Plazma kolloid ozmatik basıncının korunmasına yardımcı olur ve değişik maddelerin taşıyıcı proteini olarak rol oynar.

Albumin: Plazma kolloid ozmotik basıncını koruyarak plazma hacminin ve doku sıvı dengesinin düzenlenmesini sağlar.

Protrombin ve fibrinojen: Kan pıhtılaşmasında görev alan önemli bileşiklerdir.

Lipoproteinler: VLDL karaciğerde çok fazla sentezlenir, bunlar trigliseritlerin karaciğerden diğer organlara taşınmasına yardımcı olur.

Glikoproteinler: Demir taşınımı ile ilgili proteinlerdir.

Karaciğer, bazı vitaminleri kan dolaşımından alarak depolar ve bunları biyokimyasal olarak modifiye eder (Junqueira ve ark., 2003). Bu vitaminlerden bazıları:

K Vitamini: Şilomikronlar aracılığıyla karaciğere taşınır ve protrombin ile diğer pıhtılaşma faktörlerinin karaciğerde sentezi için önemlidir. İnce bağırsaktaki bakteriyel flora tarafından sentezlenir ve vücuda diyetel olarak alınmasıyla burada hızlı şekilde absorbe edilip, daha sonra VLDL ile salgılanır.

A Vitamini: Karaciğer vitamin A'nın depo edilmesi, alınması ve dolaşım miktarının korunmasında önemli rol oynar. Kandaki A vitamini düzeyi azaldığı zaman karaciğer üzerindeki ito hücrelerinde bulunan depo alanlarından vitamin A'yı harekete geçirdikten sonra, A vitamini retinol bağlayıcı proteine (RBP) bağlı bir şekilde dolaşıma katılır. Karaciğer, RBP sentezler ve RBP sentezi, plazmadaki A vitamin seviyeleri ile düzenlenir.

D Vitamini (kolekalsiferol): Karaciğer, D vitamininin dönüşüm metabolizmasında önemli bir rol oynar. Karaciğer D3 vitaminini 25-hidroksikalsiferole dönüştürür. Buda D vitamininin aktif formuna dönüşmeden önceki yaygın şeklidir. D vitamini, A vitamininden farklı olarak karaciğerde depolanmayıp iskelet kaslarına ve yağ dokusuna dağılır. Fosfat ve kalsiyum mekanizmasında önemli bir vitamindir.

Bunun yanı sıra karaciğerin, demir dengesini düzenleme ve depolama gibi fonksiyonları da vardır. Vücut da bulunan demirin büyük bir bölümü karaciğerde ferritin şeklinde depo edilir. Karaciğer hücrelerinde, demir ile birleşen apoferritin adında bir protein vardır. Vücut sıvılarında demir seviyesi yükseldiği zaman, apoferritinle birleşerek ferritini oluşturur ve gerektiğinde başka yerde kullanılmak üzere saklanır. Vücut sıvılarında demir seviyesi düştüğü zaman ferritin demiri serbest bırakır. Böylece, karaciğerdeki apoferritin-ferritin sistemi bir demir deposu görevi yaptığı gibi kan demirinin tampon işlevini de yürütür (Guyton, 2001).

1. 1. 3. Karaciğer Enzimleri

Karaciğerdeki hücre harabiyeti veya kolestaz hakkında bilgi vermeye yönelik karaciğer fonksiyon testi olarak bilinen bazı enzim ölçüm yöntemleri bulunmaktadır. Karaciğerdeki harabiyeti hakkında genel bilgi ALT, AST veya ALP ve GGT enzim

aktivitelerinin ölçülmesiyle anlaşılabilir ve karaciğerdeki harabiyet bu enzimlerin serum düzeylerinde yükselmesine sebep olur. (Roderick, 2004).

Aminotransferaz enzimleri karaciğerde önemli görevleri olan enzimlerdendir ve plazmadaki yüksek aminotransferaz enzim seviyeleri zengin hücre hasarını gösterir. Aminotransferazlardan ALT ve AST karaciğer hasarının belirlenmesinde ayrı bir önem taşır. Genellikle tüm karaciğer hastalıklarında, serum ALT ve AST düzeylerinde yükselme gözlenir. İlerlemiş hücre nekrozuna sebep olan durumlarda daha belirgin düzeylerde yükselme meydana gelir (Soyak, 2006).

Aspartat aminotransferaz; bir amino asitin alfa amino gurubunun bir alfa keto asite transferi ile yeni bir alfa keto asidi ve yeni bir alfa amino asiti meydana getiren reaksiyonu katalizler. Reaksiyona katılan maddelerden her ikisi önce bir ara madde oluştururlar. Bu ara madde bir hidrolitik olarak yeni bir keto asite ve yeni bir amino asite parçalanır. Pridoksal fosfat koenzim olarak görev yapmaktadır ve amino grupları için bir ara taşıyıcı olarak hizmet eder. En çok kalp kası, iskelet kası, beyin, karaciğer ve böbrekte bulunur. Kas, kalp ve karaciğer hücresindeki şiddetli travma ve nekrozlu durumlarda kısa bir sürede serumdaki miktarı oldukça artar (Ertekin, 1996).

Alanin aminotransferaz; karaciğer, beyin ve kasta yoğun konsantrasyonda bulunur. Glutamik asitten bir amino gurubunu, pirüvik asite transfer eder ve alanin amino asiti oluşurken yine alfa keto glutarik asit ortaya çıkar. ALT karaciğerin akut hücre hasarında AST'ye göre daha spesiftir (Murray ve ark., 1993).

1. 1. 4. Karaciğer Hasarı

Farklı tiplerde mikrobik, metabolik, toksik, neoplastik ve dolaşımsal hastalıklar karaciğer organını etkiler. Kalp yetmezliği, kanser, alkolizm ve ekstrahepatik enfeksiyonlar gibi çoğu hastalıkta karaciğeri sekonder olarak harabiyete uğratır. Karaciğerin depolama özelliği olmasından dolayı, karaciğer bozukluklarının kliniğe yansması çok geç belirginlik gösterebilir, bundan dolayı karaciğer hasarı kronikleştiği durumlarda karaciğer parankiminin ilerleyici kaybı ve safra sıvısı akışının değişik sebepler sonucunda engellenmesiyle karaciğer fonksiyonları ciddi oranlarda etkilenebilir (Robbins ve ark., 2000).

Karaciğerin bu hasarlara karşı beş adet cevap şekli vardır:

İnflamasyon: İnflamasyon parankimde dağılabileceği gibi lökositlerin giriş bölgesiyle de sınırlı olabilir. Karaciğere gelen inflamatuvar hücrelerin hepatosit hasarına hepatit adı verilir. İnflamasyonu hepatosit apoptozisi ya da nekrozu izleyebilir veya tersi durum olarak iyileşme de görülebilir. Kupffer hücreleri, hepatositlerin nekroza uğramaları ile ölü hücreleri fagosite yaparlar ve bunun sonucunda parankim içerisinde inflamatuvar hücre grupları meydana getirirler (Vinay Kumar ve ark., 2000).

Dejenerasyon: Geri dönüşümlü hücre zedelenmesi bulgusu hücresel şişme, balonlaşma dejenerasyonu olarak da adlandırılır. Atılamayan safra, demir ve bakır gibi bazı maddeler de canlı hepatositlerde birikebilir. Yağ damlacıklarının hepatosit içinde birikmesine steatoz denir. Nükleusun yerini değiştiremeyen birden fazla küçük yağ damlacığının oluşumu mikrovessiküler steatoz olarak adlandırılırken büyük yağ damlacığının oluşumuna ise makroveziküler steatoz denir (Robbins ve ark., 2000).

Nekroz: Canlı organizmada bir grup hücre ve lökale doku ölümü sonucu oluşan lezyona nekroz denir. Ağır bir hücre zedelenmesi ile nekroz oluşabilir. İmmün ve kimyasal mekanizmada oluşan bozukluklar sonucu hepatositlerin apoptozise gitmeleri ile oluşan nekrozda, izole hepatositler, büzülmüş piktonik koyu eozinofilik ‘Councilman cisimcikleri’ halini alırlar. Osmotik etkiyle şişip parçalanan hepatositlerin durumuna litik nekroz adı verilir.

Genellikle nekrozlar bölgesel bir dağılım gösterirler. Bu durum, santral venin hemen trafındaki hepatositlerin nekrozunda olabildiğince belirgindir (sentrilobüler nekroz). Bu tip nekrozda inflamasyon bulgusu yoksa ilaçlar, toksik ajanlar ve iskemi hasarın yol açtığı düşünülmektedir (Vinay Kumar ve ark., 2000).

Fibrozis: Doğrudan inflamasyona veya toksik hasara cevap olarak fibrotik doku oluşur. Fibrozisin başlangıç periyodunda portal alanın çevresinde, içinde veya sentral venler çevresinde oluşabilir veya sinüzoidler içinde depolanabilir. Fibröz bantlar zamanla karaciğerin farklı bölgelerini birleştirir ve bu durum ise ‘köprüleşme fibrozisi’ olarak adlandırılır (Vinay Kumar ve ark., 2000).

Siroz: Karaciğerin anatomik yapısının fibrozis ve nodülleşme sonucu harabiyete uğramasıdır. Kronik ve ilerleyici bir karaciğer hastalığıdır. Batı ülkelerinde başta gelen 10 ölüm sebeplerinden biridir. Kronik karaciğer hastalığının bu son devresi üç karakteristik özellik ile tanımlanabilir (Vinay Kumar ve ark., 2000).

- 1- İnce bantlar ya da nodüllerin yerini alan geniş skar dokusu şeklinde köprüleşen fibröz septumlar,
- 2- Çevrelenmiş hepatositlerin rejenerasyonundan kaynaklanan çok küçük ya da büyük parankimal nodüller,
- 3- Tüm karaciğerin genel yapısının bozulması.

1. 1. 5. Karaciğerde Rejenerasyon

Karaciğer, rejenerasyon özelliği fazla olan bir organdır. Karaciğer dokusunun toksik ajanlarla ya da cerrahi yolla kaybedilmesi sonucunda, karaciğer hücrelerinin bölünmesini başlatan ve dokunun özgün kitlesi oluşuncaya kadar devam eden bir prosesi meydana getirir. Sıçanlarda karaciğerin %75'i alındığında bir ayda alınan dokunun yenilediği görülür. Fakat insanda bu seviyede bir gelişme görülemez (Junqueira ve ark., 1998).

Doku alınması gibi durumlarda şalon düzeyinin azalmasına bağlı olarak hızlı bir mitoz olayı başlar. Kanda dolaşan şalon denilen mitoz inhibitörleri ile karaciğerdeki mitoz olayı kontrol edilir ve şalon düzeyinin artması rejenerasyon ilerledikçe devam eder, bunun sonucunda da mitotik aktivite azalır ve biter (Junqueira ve ark., 1998).

Büyüme faktörü ve sitokinler karaciğer rejenerasyonunda önemli rol oynarlar. Bu faktörler şunlardır:

1-) Epidermal büyüme faktörü (EGF): Hepatositlerde DNA sentezini uyardığı bilinen ilk faktördür (Michalopoulos, 1990).

2-) Hepatosit büyüme faktörü (HGF): Birçok dokudaki proteinin ve plazmanın yapısında bulunan bir büyüme faktörüdür. Ratlarda hepatektomi sonrasında bir saat içinde plazma HGF konsantrasyonu 20 kat artmıştır (Nishizaki ve ark., 1995). CCl₄ ve D-galaktozamin gibi toksik maddeler de karaciğer nonparankimal hücrelerinde HGF artışına sebep olur (Michalopoulos, 1990).

3-) TNF- α ve IL-6: TNF- α ve reseptör eksikliği ve IL-6 gen delesyonu olan koyunlarda karaciğer DNA sentezinin bozulduğu gözlenmiştir (Michalopoulos ve De Frances, 1997).

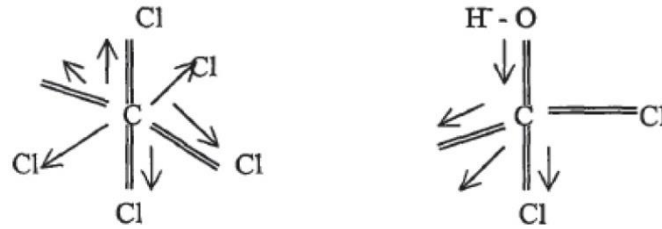
4-) Transforme edici büyüme faktörü alfa (TGF- α): EGF ile benzer reseptörleri etkileyen ve rejenerasyonun başlangıç fazından sonra rol aldığı belirtilmektedir (Michalopoulos, 1990).

5-) Norepinefrin: EGF'yi arttırarak indirekt yöntemle, α 1-adrenerjik reseptör yöntemiyle direkt karaciğer rejenerasyonunu arttırır (Michalopoulos ve De Frances, 1997).

6-) Diğerleri: Karaciğer rejenerasyonunda en önemli inhibitörlerden biride TGF- β 1'dir. Ayrıca bunun yanında triiyodotironin, retinoik asit, fibroblast büyüme faktörleri (FGF), vasküler endotel büyüme faktörleri (VEGF), siklosporin, ilaçlar, büyüme hormonu, vazopressin gibi faktörlerin karaciğer rejenerasyonunda olumlu yönde önemli rol aldıkları belirtilmektedir (Tsuji ve ark., 1993).

1. 2. Karbon tetraklorür (CCl₄)

Apolar bir molekül yapısına sahip olan karbon tetraklorür, genellikle organik bir çözücüdür. Bir karbon molekülüne dört Cl atomu tetrahedral bir şekilde bağlı olup, H ve Cl iyon değişmesiyle CHCl₃ molekül durumuna geçer (Şekil 1.2) (Doğan, 2000).



Şekil 1.2. CCl₄ moleküler yapısı (Dianzani, 1979).

CCl₄, renksiz, berrak ve hızlı buharlaşabilen sıvı bir maddedir. CCl₄ doğal olarak bulunmadığından dolayı pek çok kimyasal reaksiyonun sonucunda elde edilir. Kararlı bir kimyasal yapıya sahip olduğundan dolayı çok yavaş bozulur ve çok uzun bir yarılanma ömrü vardır. (National Academies Press, 1995).

Vücuda giren CCl₄'ün büyük oranı soluma yoluyla alınmasının yanında yutma ve deri yoluyla da alınabilir. İnsanlarda yağ dokusuna yerleşir ve buradan da akciğerlere doğru hareket eder. Metabolize olan CCl₄'ün % 4 kadarı nefesle dışarı verilir. Geri kalan kısmı hücre içi moleküller ve proteinler ile etkileşime girer. Çevreden insan

vücuduna günlük ortalama 0,1 µg CCl₄ girişi olduğu tahmin edilmektedir. Birleşik Devletler Çevre Koruma Dairesi (EPA) hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlara dayanarak, CCl₄'ü insan için olası kanserojen (grup B2) sınıfına dahil etmiştir (Thrall ve ark., 2000).

CCl₄ iyi bir kimyasal çözücü olmasından dolayı endüstriyel alanlarda, tohum ekstratlarının elde edilmesinde, soğutucu ekipmanlarda ısı transfer elemanı olarak kloroflorakarbonların (CFCs) sentezinde kullanılmaktadır. Ayrıca CCl₄ pestisit ürünleri, yağlar, petrol ürünlerinde organik çözücü olarak da kullanılır. Tekstil ve kimya fabrikalarına yakın yerlerde yaşayanların, böcek ilaçlaması yapan kişilerin, atık merkezlerinde çalışanların, kuru temizleme sektöründe çalışanların CCl₄'e maruz kaldıkları ve büyük risk altında oldukları söylenebilir (National Academies Press, 1995; Kumar ve ark 2005).

Zehirlenme belirtileri emilimi takiben hemen ortaya çıkar merkezi sinirsisteminin baskılanmasına bağlı olarak maruz kalınan süreye ve doza bağlı olarak baş dönmesi, vücutta dengesizlik, güçsüzlük, sersemlik ve uyuşukluk oluşabilir. Şiddeti az olan vakalarda ise CCl₄'e maruz kalınma ortadan kalktıktan bir süre sonra meydana gelen sorunlarda ortadan kalkmaktadır. CCl₄'e kronik maruz kalma siroza neden olurken, akut maruz kalma hepatotoksisiteye neden olabilir (Basu, 2003).

1. 2. 1. CCl₄ Etki Mekanizması

CCl₄'ün tekrarlayan uygulamaları serbest radikal üretimine neden olarak karaciğer hasarı yapmaktadır. CCl₄ prooksidan aktiviteye sahip olmasının yanı sıra seçici hepatotoksik etkisinden dolayı deney hayvanlarında karaciğer hasarı oluşturmak amacıyla kullanılır (Özoran, 1987; Hernandez-Munoz ve ark., 1997).

CCl₄'ün metabolize olmasıyla meydana gelen reaktif bileşikler veya metabolitler; DNA, lipid, protein ve karbonhidrat gibi hedef moleküllerle kovalent olarak bağlanarak (primer) ya da sekonder ilişki yoluyla [lipid peroksidasyon, reaktif oksijen türleri (ROT) oluşumu, GSH/GSSG oranında değişiklik] hedef moleküllerde farklılık oluşturup toksisite meydana getirir (Weber ve ark, 2003).

CCl₄, akut veya gecikmiş tipte karaciğer toksikasyonlarına yol açmaktadır. Histopatolojik olarak balonlaşma dejenerasyonu, komşu hepatosit yağ başkalaşımı,

hücre iltihabı, santral ven çevresinde lenfosit ve kupffer hücre infiltrasyonu ve nekroz gözlenir. CCl_4 sitokrom P450 monoksijenaz enzim sistemi tarafından triklorometil (CCl_3) ve triklorometilperoksil (CCl_3O_2) radikallerine dönüştürülür. Bu radikaller oldukça aktif olup karbon tetraklorürün karaciğerde, özellikle sentrilobüler bölgede neden olduğu nekroza sorumludurlar. CCl_3 radikali hem makromoleküllerle kuvvetli bileşik oluşturur, hem de oksijenle birleşerek daha aktif bir metabolit olan CCl_3O_2 radikalini meydana getirir.

Bu radikal lipid peroksidasyonunun temel başlatıcısıdır. Lipid peroksidasyonu, lipoprotein sentezinde gerekli olan yapıları da hasara uğratarak hepatik lipidozis'e katkıda bulunur. Aşırı lipid birikimi karaciğerde fonksiyon bozukluğuna sebep olur ve siroza doğru ilerleyen değişimler ortaya çıkar (Güven ve ark., 2003; Oh ve ark., 2003).

Oluşturduğu karaciğer dejenerasyonu, insandaki siroz gelişim sürecine benzerlik gösterdiği için CCl_4 , kemirgenlerde deneysel çalışmalarda en çok kullanılan kimyasal ajandır. CCl_4 'e bağlı karaciğer toksisitesinin oluşmasında oksidatif stres önemli rol oynar (Hong ve ark., 2009).

CCl_4 , lipid peroksidasyonuna neden olarak oksidatif hasara yolaçmaktadır. Oksidatif hasarda karaciğer stellat hücreleri ve fibroblastlar uyarılır, dolayısıyla ekstrasellüler matriks ve kollajen sentezi gerçekleşir. Bunun yanında kupffer hücrelerinin uyarımı, proinflamatuvar sitokinler, tümör nekrozisfaktör- α (TNF- α) ve interlökin 1h (IL-1h) üretimine neden olur. Bu hasara bağlı olarak süreç devam ederse karaciğer fibrozu ve siroz oluşabilir. Toksik oksijen radikallerine bağlı olarak ekstrasellüler matriks yapımı ve yıkımı arasındaki dengenin yapım yönünde bozulmasıyla karaciğer fibrozu oluşur. Yapılan birçok çalışmada karaciğer hastalıklarında artan oksidatif stres ile karaciğer hasarı ve fibrozu arasındaki ilişki gösterilmiştir (Ökten, 1998; Parola ve Robino, 2001; Gochee ve ark., 2003; Wang ve ark., 2005).

Karbon tetraklorür metabolize edildikten sonra oluşan ara ürünler DNA'ya kovalent olarak bağlanırlar. Oluşan reaktif oksijen türleri DNA ile etkileşime girerek doğrudan DNA kırıklarının oluşmasına sebep olurlar. Oksidatif DNA hasarı, insanlardaki birçok hastalığın oluşumunda önemli bir faktördür (Lavanya ve ark., 2009; Kujawska ve ark., 2010).

CCl₄'e bağlı karaciğer hasarının gelişim basamakları Şu Şekilde özetlenebilir, redüktif dehalojenasyon, radikallerin kovalent bağlanması, protein sentezinin inhibisyonu, yağ birikimi, kalsiyum sekestrasyonunda kayıp, apoptozis ve fibrozistir (Boll ve ark., 2001).

1.3.Lipit Profili

Plazma lipoproteinleri genellikle suda çözünmeyen kolesterol, trigliserit gibi makromoleküllerin kandaki taşınma formları ile fosfolipitlerdir. Tek başlarına hidrofobik olan ve çözünmüş olarak plazmadan taşınmayan bu lipidler lipid-protein komplekslerini oluştururlar (Yałçın ve Çetin, 2001; Champe ve ark., 2007).

1.3.1. Trigliserit

Trigliseritler, 3 yağ asidinin ve 1 gliserolün birbirlerine ester bağı ile bağlanması sonucunda oluşan lipidlerdir, bitkisel ve hayvansal lidiplerin temelini oluştururlar. (Murray ve ark., 1990). Vücutdaki yağ dokusu depolarının yaklaşık %95'i kadarı tigliseritten oluşur. Plazmadaki gliserol esterlerinin büyük çoğunluğunuda yine trgliserit oluşturur. Trigliseridler lipaz ve safra asidleri ile gliserol ve yağ asidlerine hidroliz olarak proksimal ileum ve doudenumdan sindirilir. Genellikle suda çözülemedikleri ve güçlü misiller oluşturamadıkları için yağ hücreleri içinde fazla su taşımayan yağlı damlacıkları oluşturmak üzere birikirler. Esas olarak sentez yerleri yağ dokusu ve karaciğerdir. Emildikten sonra tekrar sentezlenen trigliseritler; apolipidproteinler ve kolesterolle birleşerek Őilomikronları oluştururlar. (Champe ve Harvey, 2004).

1.3.2. Kolesterol

Yaygın bir sterol olarak bulunan kolesterol, hücrenin membran zarına akışkanlık özelliğini sağlayan amfipatik bir bileşiktir. Vücut da kolesterol havuzuna en fazla katkı yapan bölümler bağırsak, karaciğer, yumurtalıklar, testis ve adrenal korteks olmasına rağmen tüm vücut dokuları tarafından da sentezlenmektedir. Steroid hormonlarının, D vitamininin ve safra tuzlarının ön maddesi olan kolesterol, kanda lipoproteinlerle

taşınmaktadır. İnsanlarda kolesterolün en önemli taşıyıcısı yoğunluk düzeyi düşük lipoprotein (LDL) dir. Yaşam için elzem olan kolesterolün kandaki yoğunluk düzeyinin belli değerler arasında olması gerekmektedir. Sağlıklı bir insandaki kolesterol değeri yaklaşık olarak 200 mg/dl olması istenir. Büyük bir kısmı vücut tarafından sentezlenen (1 gr/gün) kolesterolün, az bir kısmında ortalama bir diyetle dışarıdan (yaklaşık 0,3 gr/gün) alınabilir. Diğer lipidlerle birlikte bağırsaklardan emilen ve diyetle alınan kolesterol, yoğunluk düzeyi çok düşük (VLDL) olan bir diğer lipoprotein yapılarının içinde ve şilomikronlarla dolaşıma geçer (Keha ve Küfrevioğlu, 2004).

Kolesterolün, kabul edilen sınırların üzerinde olduğu zaman memeliler için olumsuz durumlara yol açabilir fakat memeli canlılar için çok önemli bir lipittir. Karaciğerden periferik dokulara taşınan LDL kolesterolü yükseldiği zaman damar duvarında kolesterol bakımından zengin aterosklerotik plak gelişiminde ve oluşumunda rol oynamaktadır (Crawford ve Di Marco, 2003). Diyabet hastalarının kan serumunda bakılan LDL kolesterol yüksekliği koroner kalp hastalığı için büyük bir risk faktörü olarak değerlendirilebilir. Tip 1 diyabetlerde vuku bulan kalp-damar (kardiyovasküler) hastalıklarından dolayı meydana gelen mortalite ve morbidite diyabet hastası olmayanlara göre iki kat daha fazla olduğundan, diyabet hastalığı kalp-damar hastalığının risk eşdeğeri olarak kabul edilmektedir (Roper ve ark., 2002; Dahl-Jorgensen ve ark., 2005; Soedamah-Muthu ve ark., 2006).

1.3.3. Plazma Lipoproteinleri

Özgün proteinler ve lipidlerin moleküler kompleksleri olan lipoproteinler, apolipoproteinler olarak adlandırılır. Plazma lipoproteinleri, nötral lipid çekirdek (triacilgliserol veya kolesterol esterleri) ve bunun etrafındaki apoproteinler, fosfolipid ve serbest kolesterolden ibaret bir kabuktan oluşmaktadır. Apoproteinler vücutta lipoproteinlerin taşınmaları, dağılmaları ve metabolize edilmelerinde ciddi bir öneme sahiptirler (Nelson ve Cox, 2000).

Suda çözünmeyen lipidler plazmada taşınırken çözünür olabilmek ve kendi içeriklerini dokulara verebilmek için aktif bir mekanizma icra ederler. Başlıca lipoproteinlerin partiküller'i, şilomikronlar, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler

(VLDL) ve düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) olarak tanımlanabilir (Champe ve Harvey, 1997).

1.3.3.1. Şilomikronlar

Şilomikronlar, plazma lipoproteinleri arasında yoğunluk olarak en küçük (< 0.95 g/ml), boyut olarak en büyük ($> 1000 \text{ \AA}$) lipoprotein grubunu oluştururlar ve ince bağırsak epitel hücreleri tarafından üretilir. Şilomikronlar yağda çözünen vitaminler (A, D, E, K), besinsel triaçilgliserol, kolesterol ve kolesterol esterlerini periferel dokulara taşırlar. Besinsel kaynaklı trigliseridleri taşıyan şilomikronlar eksositoz ile önce barsak mukoza hücrelerinden lenf dolaşımına ve oradan da kan dolaşımına geçerler (Champe ve Harvey, 1994). Şilomikronların yapısının ana bileşeni olan triaçilgliserol %89 kadarını, fosfolipid %8'ini, protein %1'ini ve kolesterolde %2'sini oluşturmaktadır.

Şilomikronlar, dolaşıma dahil olduktan sonra lipoproteinler şeklinde kana karışan lipidlerden dolayı artan lipid konsantrasyonu neticesinde plazmaya süt rengine benzer bir bulanıklık verir. Bu bulanıklık lipoprotein lipaz enzimi (LPL) ya da plazma berraklaştırma faktörü (plazma-clearin factor) ile giderilir. LPL enzimi yağ ve kas dokusunda sentezlenip salgılanır. LPL, şilomikronlar üzerine katalitik etki gösterebilmek için mutlak olarak Apo C-II'ye ihtiyaç duyar. Şilomikronlar ve VLDL'deki bu proteinin kaynağı HDL'dir. Şilomikronların periferel dokulardaki kapillerlerin iç kapaklarına yerleşmiş LPL enzimi tarafından triaçilgliserol bölümü koparılır ve gliserol ile serbest yağ asitlerine parçalanır. Yağ asitleri hücrelerin içine geçerken şilomikron kalıntısı olan gliserol karaciğere geçer ve orada metabolize olur. Şilomikronlar üzerindeki Apo E, bu kalıntıların temizlenmesinde ve karaciğer hücreleri tarafından tanınmasında önemli role sahiptir (Yalçın ve Çetin, 2001; Keha ve Küfrevioğlu, 2004).

1.3.3.2. Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL)

VLDL'ler, plazma santrifüj edildiğinde $d < 1.006$ g/ml'de yüzen $300-700 \text{ \AA}$ çapında partiküllerdir. VLDL'in yapısı genel olarak karaciğerde sentezlenen trigliseritten ibaret olup bu trigliseritler, yaklaşık VLDL'in %55-56'sını oluşturur.

Büyük çoğunluğunun karaciğerde sentezlenen VLDL'nin az bir kısmı da bağırsaklarda sentezlenir. VLDL lipoproteini vücutta sentezlenmiş olan trigliserid ve kolesterolün adipoz dokuya ve iskelet kaslarına taşınmasından sorumludur.

Dolaşıma dahil olan VLDL'ler, tıpkı şilomikronlar gibi periferik dokularında LPL'nin etkisine maruz kalır ve büyük oranda trigliseritlerden arınır. LPL ile triaçilgliserollerin VLDL'den uzaklaştırıldıktan sonra geriye kalan kısım orta yoğunluklu lipoprotein (IDL), HDL'ye Apo A-II ve Apo E vererek kolesterol esterleri bakımından zengin ve dansitesi düşük olan lipoproteinlere (LDL) dönüştürülür. Böylece VLDL dolaşımdaki LDL'nin bir öncüsü olur (Başkal, 1989; Yalçın ve Çetin, 2001; Keha ve Küfrevioğlu, 2004).

1.3.3.3. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)

Yaklaşık olarak 200 Å çapa sahip olan LDL, boyut olarak öncülerine (VLDL ve IDL) nazaran daha küçüktür fakat yoğunluğu öncülerine göre daha yüksektir ($d = 1.019-1.063$ g/ml). Plazmanın total kolesterolünün yaklaşık %70'ini bulandıran LDL, bütün dokulara kolesterolü taşıyan bir lipoproteindir. Yapısı %75 lipid ve %5 proteinden meydana gelir. LDL'nin yaşam süresinin uzun bir partikül olmasından dolayı dokular için kolesterol kaynağı olarak fonksiyon görmesini sağlar. Primer görevi kolesterolü karaciğerden periferik dokulara taşımaktır. Plazmada bulunan LDL'in büyük çoğunluğunun VLDL'in bir katabolizma ürünü olduğu düşünülmektedir. ApoB 100 LDL'deki tek apoprotein olup plazmadan LDL'in uzaklaştırılması büyük oranda hepatositlerce gerçekleştirilir. Plazma LDL'inin LDL reseptörü aracılığıyla özellikle karaciğer tarafından uzaklaştırılmasında yapıdaki ApoB 100 ve hücre yüzeyindeki reseptör sayısı etkilidir. LDL bilinen en aterojenik faktör olup kandaki konsantrasyonu'nun yükselmesi insanlarda aterosklerozisin bir habercisi olarak kabul edilmektedir (Yalçın ve Çetin, 2001; Bhagavan, 2002).

1.3.3.4. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)

HDL'ler, lipoproteinler içerisinde yoğunluk olarak en fazla ($d = 1.063-1.21$ g/ml), çap olarak en küçük olan (70-120 Å) lipoproteinlerdir. Yarısının lipid ve

yarısının da proteinden meydana gelen HDL, karaciğer ve ince bağırsak duvarından sentezlenir (Altınışik, 2009). Molekül ağırlığı en küçük olan bu lipoprotein apolipoproteinleri vardır. Bunlar genel olarak Apo A1 (%65), Apo A2 (%25) ve daha küçük miktarlarda Apo C ve Apo E olarak ifade edilir. HDL, plazmadaki kolesterolün %25'ini taşır ve başlıca görevi kolesterolü periferel hücrelerden karaciğere taşımaktır. Bu görevinin yanısıra trigliseridlerin ve kolesterolün plazmadan arındırılmasında da önemli fonksiyonlara sahiptir. İyi huylu kolesterol olarak tanımlanır ve normal bir insanda kan HDL değer aralığı 40-60 mg/dl olarak kabul edilmektedir. Arterioskleroza karşı koruyucu etkiye sahip olan HDL'nin çok önemli fonksiyonları vardır:

- Yüksek fosfolipid yoğunluğundan dolayı esterleşmemiş kolesterol için iyi bir alıcıdır.
- Apo C-II ve Apo E gibi HDL'ler apolipoproteinlerin bir depo görevini yapar.
- Kolesterolün esterleşmesinde önemli fonksiyona sahiptir.
- Kolesterolün ters yönde taşınmasındaki görevi; kolesterolün etraftaki hücrelerden HDL'ye taşınması ve HDL'den safra asit sentezi veya safra yoluyla karaciğere ya da hormon sentezi için steroidojenik hücrelere aktarılması kolesterolün dengelenmesi bakımından önemli bir lipoproteindir (Champe ve Harvey, 1994; Yalçın ve Çetin, 2001; Champe ve Harvey, 2004).

1.4. Kreatinin

Kreatin, tüm vücuttaki hücrelere özellikle kas ve beyin hücrelerine enerji sağlamak için karaciğer, böbrek ve pankreasda L-Metiyonin, Glisin ve L-Arjinin tarafından üretilen organik bir asittir. Kreatin bileşiği kas ve beyinde fosforillenmesi ile yüksek enerjili fosfokreatin oluşmakta ve daha sonra kreatinine dönüşmektedir. Böbrek yetmezliklerinin tanısında önemlidir. Kreatin, kas kasılmasında fosfokreatin şeklinde önemli fonksiyona sahiptir. Kas dinlenme halinde olduğunda ATP'den fosfokreatin, hareket halindeki durumlarda ise fosfokreatinden ATP sentezlenir. ATP'de hidroliz sonucu oluşan enerji ile de kas kasılması gerçekleşmiş olur (Mehmetoğlu ve ark., 2004).

1.5. Üre

Canlıda proteinlerin yakılması sonucu oluşan amonyak, karaciğerde karbondioksit (CO₂) ve üreye dönüşür. Karaciğerdeki üre kana geçip idrar ile vücuttan uzaklaştırılır. Yakılma sonucu oluşan ürenin az birkısmı ter, gözyaşı ve süt ile de vücuttan atılabilir. (Sakami ve ark., 1963).

Aminoasitlerden meydana gelen amino (NH₃) gruplarının deaminasyon reaksiyonları sonucunda temel atılma biçimidir. Bir azotunus erbest NH₃'dan diğerini aspartattan alan üre, karbon ve oksijeni ise CO₂'den sağlamaktadır. İdrarda yapısında azot bulunan bileşiklerinin yaklaşık %90'nı üre biçimindedir. Karaciğerde meydana gelen üre, kan yolu ile böbreklere nakledilerek buradan süzülür ve idrar ile vücuttan uzaklaştırılır. Ürenin bir kısmı kandan barsaklara doğru kullanılırken, ürenin amonyağının bir miktarı gaita ile uzaklaştırılır bir miktarı da tekrar kana geri emilir. Plazma üre değeri böbrek hastalığı olan hastalarda yüksek olduğundan kandan barsaklara daha fazla üre geçer (Champe ve Harvey, 2004).

1.6. Paraoksonaz 1 (PON1) Enzimi

Paraoksonaz (PON, EC.3.1.8.1), insan serumunda HDL'ye bağlı olarak bulunan, sinir gazlarını ve organofosfat ajanları hidroliz eden, LDL'nin oksidasyonu ile lipid peroksitlerin oluşumuna ve bakteri endotoksinlerine karşı koruyucu etkisi olan önemli bir karaciğer enzimidir (Durrington ve ark., 2001). İlk olarak 1946 yılında Abraham Mazur tarafından keşfedilen enzim, sonraki yıllarda insan serum paraoksonazı (PON1) olarak tanımlanmış olup (Aldridge, 1953 a,b) son derece zehirli organofosfat tarım ilacı parationun toksik metaboliti olan paraoksonu (organofosfat substratı), paranitrofenol ve dietilfosfata hidroliz edebilme özelliğinden dolayı bu ismi almıştır (Van Himbergen ve ark., 2006).

Paraoksonaz gen ailesi, insanlarda 7. kromozomun uzun kolunda, birbiriyle bağlantılı PON1, PON2 ve PON3 şeklinde üç üyeden oluşmaktadır. Bu üç proteinin amino asit dizilerinin holojisi %65 oranındadır ve dokulardaki dağılımları ile ekspresyonları birbirinden farklılık göstermektedir. PON1 ve PON3'ün karaciğer ve plazmada, PON2'nin karaciğer, böbrek, kalp, testis ve beyin dokularında ve özellikle

endotel tabakasında bulunduğu ayrıca atardamar düz kas hücrelerinde yer aldığı immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilmiştir (Liang, 2003). PON1, fizyolojik substratlarının ortaya çıkarılması ve aterosklerozis ile ilişkisinin ortaya konulması nedeniyle PON2 ve PON3'e göre nispeten daha iyi aydınlatılan gendir ve ortaya çıkarıldığı günden beri çalışılmaktadır.

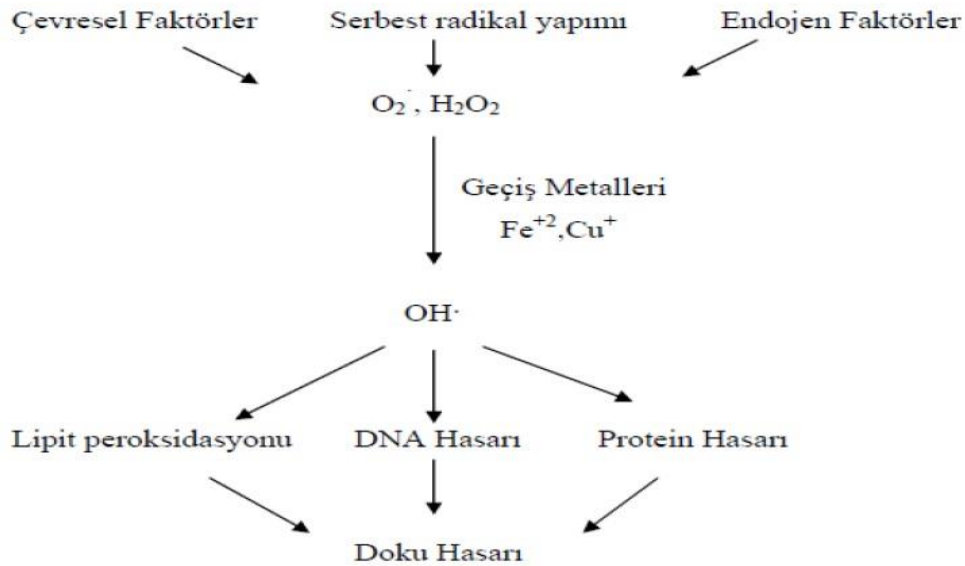
Karaciğerde sentezlenip kana verilen PON1, glikozilasyon derecesine bağlı olarak yaklaşık 45 kDa moleküler kütleyle sahip 354 aminoasitten oluşan, kalsiyum bağımlı bir glikoprotein olup serumda genellikle HDL üzerinde lökalezdir (Lenz ve ark., 2010). PON1 karaciğerde sentezlendikten sonra hücrenin dış membranına bağlanmakta, hücre membranı ile HDL'nin kısa süreli etkileşimi sırasında HDL'ye transfer olmaktadır. İnsan PON1 geni transfekte edilen hücrelerle HDL'nin inkübasyonu sonucu hücreye 3 bağılı enzim aktivitesinde önemli derecede azalma görülürken kültür ortamındaki enzim aktivitesinde artış olduğu görülmüştür (Deakin ve ark., 2002).

Toksik organik molekülleri hidroliz etmesi, paraoksonazın tanımlanan ilk fizyolojik fonksiyonudur. PON1'in bilinen en iyi koruyucu etkisi, aromatik karboksilik asit esterlerini, organofosfat sinir ajanlarını ve insektisitleri hidroliz etmesidir. Önceleri organofosfat bileşiklerini hidroliz etme özelliğinden dolayı toksikoloji alanında üzerinde çalışılan PON1, son yıllarda antioksidan etkileri sebebiyle önem kazanmıştır (Mackness ve ark., 1996). PON1'in bir diğer önemli etkisi ise antiaterojenik aktiviteye sahip olmasıdır. Plazmada HDL ile birlikte bulunan PON1'in, toksik bazı bileşiklerin metabolizmasında görev almasının yanısıra plazma lipoproteinlerinin oksidasyonunu önlemede de etkili olduğu düşünülmektedir. Bu enzimin plazmada her zaman HDL ile birlikte bulunması HDL'nin antiaterojenik etkilerine önemli katkıda bulunur. Lipidler peroksidasyona uğradığında PON1 enzimi tarafından metabolize edilirler böylece lipid peroksidlerin hem HDL'de hem de LDL'de birikimi önlenmiş olur. Bu özelliği nedeniyle, HDL'nin LDL'yi oksidasyona karşı koruyucu etkisinden PON1 sorumlu olur ve bu açıdan A ve E vitaminlerinden daha etkilidir (Rousselot ve ark., 1999; Lourdes ve ark., 2001). Bahsedilen bu özelliklerinden dolayı detoksifikasyonda büyük öneme sahip bu enzimin, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, sepsis, alzheimer ve parkinson gibi pek çok hastalığın gelişmesine karşı koruyucu etki gösterebileceği düşünülmektedir (Bayrak, 2009).

1. 7. Serbest Radikaller

Dış yörüngesinde bir veya daha fazla çiftleşmemiş elektrona sahip atom, iyon veya moleküllere ‘serbest radikaller’ adı verilir. Ortaklanmamış elektronlarından dolayı kimyasal reaktiviteleri oldukça yüksek olan serbest radikaller kısa ömürlüdürler. Genellikle kararsız bir yapıya sahiptirler (Akkuş, 1995; Choi ve ark., 2004). Elektronlarının birbirleriyle düzenli şekilde ilişkili olması bileşiğe kararlı bir yapı kazandırır. Bu sebeple de eşlenmemiş elektron bulunduran atom veya molekül serbest radikalleri kararlı değildir (Akkuş, 1995; Şentürk, 2006).

Canlı hücrelerde gerçekleşen oksijen metabolizması, çevre kirleticileri, pestisitler, radyasyon, kontamine sular ve çeşitli tıbbi tedavi yolları gibi birçok faktör oksijen türevi serbest radikallerin oluşmasına sebep olmaktadır. Tekli oksijen (1O_2), süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksi (OH), peroksi ($ROO\cdot$) ve alkoksi ($RO\cdot$) gibi radikaller örnek verilebilir (Kaur ve Kapoor, 2001). Çok kısa ömürlü oldukları halde ortaklanmamış elektronlarından dolayı çok reaktif halde bulunan serbest radikaller hücrenin bütün bileşenleri ile etkileşime geçebilirler. Serbest radikallerin saldırıları sonucu atom veya moleküller etkisiz hale gelirler. Hasarın meydana geldiği kısmın biyolojik önemi ve onarılabilen veya onarılmayan geçici veya kalıcıbozukluklar meydana gelebilir (Akkuş, 1995; Reiter, 1998; Aydın ve ark., 2001).



Şekil 1.3. Vücuttaki önemli serbest radikaller ve serbest radikal hasarı sonuçları (Antmen, 2005).

1.8. Serbest Radikallerin Kaynakları

Serbest radikallerin oluşması, biyolojik sistemlerde normal metabolik aktivite esnasında oluşan oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları sırasında oluşabildiği gibi radyasyon denilen dışarıdan gelen yabancı maddelerin metabolize edilmeleri sırasında da oluşabilir (Yıldızhan, 2016).

Ayrıca stres, yaşlanma, radyasyon, gibi etmenler de serbest radikallerin meydana gelmesinde etkilidir. (Lardinnois, 1995; Erat, 2002). Bu nedenlerden dolayı serbest radikal kaynaklarını eksojen ve endojen kaynaklar olmak üzere iki gruba ayırabiliriz:

Çizelge 1.1.Serbest radikal kaynakları (Kehrer, 1993; Wickens, 2001; Baz, 2014)

Endojen Kaynaklar	Eksojen Kaynaklar
➤ Mitochondriyal elektron transport zinciri	➤ İlaç oksidasyonları (Ör. Parasetamol, CCl ₄)
➤ Kloroplast elektron transport zinciri	➤ İyonize radyasyon
➤ Oksidan enzimler:	➤ Güneş ışığı
Ksantin oksidaz	➤ X- ışınları
İndolamin dioksijenaz	➤ UV- ışınları
Tryptofan dioksijenaz	➤ Isı şoku
Galaktoz oksidaz	➤ Glutasyonu okside eden maddeler
Siklooksijenaz	➤ Ortamın havası
Lipooksijenaz	➤ Sigara dumanı
Mono aminooksidaz	➤ Ozon
➤ Fagositik hücreler:	➤ Kükürtdioksit
Nötrofiller	➤ Egzos gazları
Monosit ve makrofajlar	
Eozinofiller	
Endotelial hücreler	
➤ Oto-oksidasyon reaksiyonları (Fe ²⁺ , epinefrin)	

Bu sınıflandırmadan ayrı olarak serbest radikalleri biyolojik ve intrasellüler kaynaklar olarak da sınıflandırılabilir.

Biyolojik kaynaklar:

- ✓ Antineoplastik ajanlar (kanser ilaçları; bleomisin, doxurobisin, adriamisin)
- ✓ Aktifleşmiş fagositler (bakterisidal rollerin neticesi olarak süperoksit üretirler)
- ✓ Alışkanlık yapan maddeler (alkol, uyuşturucu)
- ✓ Radyasyon

- ✓ Stres (stres durumunda artan katekolamin sonucu katekolaminlerin oksidasyonu)
- ✓ Çevresel ajanlar (hava kirliliğine yol açan pestisitler, sigara dumanı, fotokimyasallar, anestezipler, solventler, aromatik hidrokarbonlar)

İntrasellüler kaynaklar:

- ✓ Mitokondrial ETS zinciri
- ✓ Endoplazmik retikulum ve nükleer membran transport sistemi (sitokrom P450, sitokrom b5)
- ✓ Küçük moleküllerin oksidasyonu (tioller, hidrokarbonlar, falvinler, katekolaminler, antibiyotikler)
- ✓ Enzimler ve proteinler (ksantin oksidaz, triptofan dehidrojenaz, hemoglobin)
- ✓ Plazma membranı (lipooksijenaz, lipid proksidasyonu, fagositlerde NADPH oksidaz, prostaglandin sentetaz)
- ✓ Peroksizomlar (oksidaz flavoproteinler)
- ✓ Oksidatif stres oluşturan durumlar (iskemi, travma, intoksikasyon)

Bunlar ise biyolojik ve intrasellüler kaynaklara örnek verilebilir. (Montgomery ve ark., 2000; Mercan, 2004).

1.9. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

Canlı organizmalarda oluşan en önemli serbest radikaller, oksijen kaynaklı serbest radikallerdir. İki eşleşmemiş elektron taşıdığı oksijeninden dolayı moleküller diradikal olarak ifade edilir. Fakat O₂ atomu denge konumundadır. Bundandolayı O₂ molekülü reaktif bir özelliğe sahip değildir. Böylece organik moleküllerde hücre hasarı meydana getirmeden onlarla birlikte bulunabilirler. Oksijenin iki elektronunun ortaklanmamış olması diğer serbest radikallerle reaksiyona girmesini kolaylaştırmaktadır (Akkuş, 1995; Mates, 2000; Aydın ve ark., 2001).

Moleküler oksijenin biyolojik sistemde %95-98'i enzimatik yollarla suya dönüşür. Geri kalan kısmı elektron alması sonucunda hücre içi organellerin fonksiyonlarını ve yapılarını değiştiren, membranda oksidatife sebep olan reaktif

oksijen türevlerini oluşturur. Oksijenden meydana gelen çeşitli serbest radikaller, hidrojen peroksit, hidroksil radikali, süperoksit radikali, singlet oksijeni ve nitroksit radikali. (Barnes, 1990; Ünlü ve Akaya, 1999; Wickens, 2001; Kayış, 2010).

Elektron alarak en son suya indirgenen oksijen, bir elektron alması sonucu süperoksit anyonu, iki elektron alması sonucu hidrojen peroksit, üç elektron alması sonucu hidroksil radikali ve en son olarak da dört elektron alması ile su meydana gelir. Meydana gelen bu reaktif oksijen türlerinin tümü radikal değildir. Yani bütün oksijen radikalleri ROT'ur fakat bütün ROT'lar oksijen radikali değildir (Kayış, 2010).

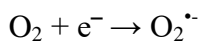
Reaktif oksijen türleri şeklindeki isimlendirme hem OH• ve O₂⁻ gibi radikaller hem de H₂O₂ ve O₂ gibi reaktif fakat radikal olmayan türleri bulundurur. H₂O₂ güçlü bir oksidan özelliğe sahiptir fakat radikal değildir. O₂ oksidan etkiye sahiptir fakat radikal olmadığından dolayı doğrudan zincir reaksiyonlarını başlatamazlar (Halliwell ve Gutteridge, 1986; Şentürk, 2006).

1.9.1. Süperoksit Radikali (O₂⁻)

Oksijenli ortamda yaşamın, oksidatif fosforilasyon ile adenzintrifosfat (ATP) üretimi açısından önemli ölçüde yararı olduğu kadar olumsuz bazı yönleride bulunmaktadır. Oksidatif fosforilasyonun ana bileşeni olan oksijene bir elektron eklenmesi ile süperoksit radikali oluşur (Steinman, 1982). Çok reaktif bir serbest radikal değildir. En büyük kaynağı elektron taşıma zinciri olan süperoksit radikali, lipid membranlarının geçirgenlik özelliğini düşürür, bundan dolayı meydana geldiği yerde çevrili olarak kalır (Nordberg ve Arner, 2001).

Başlıca şu mekanizmalarla üretilmektedir:

1) Biyomoleküller İndirgeyici özellikleriyle oksijene tek elektron verip kendileri oksitlenirken süperoksit radikali oluşur. Örnek olarak; flavinler, hidrokinonlar, tiyoller ve indirgenmiş nükleotidler gibi çok sayıda biyolojik molekülün aerobik ortamda oksitlenirken süperoksit yapımına neden olması gösterilebilir.



2) Enerji metabolizması sırasında mitokondride kullanılan oksijenin %1-5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanmaktadır. Bu duruma nikotinamid adenindinükleotit (NADH) dehidrojenaz ve koenzim Q gibi elektron taşıyıcılardan oksijene elektronkaçağının olması sebep olur.

3) Yüzlerce enzimin katalitik etkisi sırasında süperoksit radikali oluşabilir.

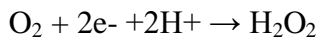
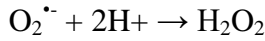
4) Fagositik lökositler aktifleşirken bol miktarda süperoksit üretir. Ürettikleri süperoksitleri buldukları ortama ve fagozomun içine vererek antibakteriyel etki gösterirler. Aynı zamanda bu olay daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatır.

Süperoksit radikalının yarılanma ömrü hücrelerin farklı yerlerinde bulunan süperoksit dismutaz'ın (SOD) varlığına bağlı olmakla beraber genellikle milisaniye düzeyindedir (Kim ve ark., 2010).

SOD bir radikaldır ancak çok zararlı değildir. Fakat kendisinden bir sonraki basamakta H_2O_2 'in kaynağı olması ve geçiş metallerini indirgeyebilmesinden dolayı çok önemlidir (Akkuş, 1995; Nordberg ve Arner, 2001).

1.9.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

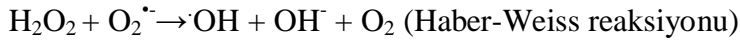
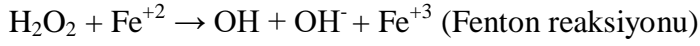
Moleküler oksijenin, çevresinde bulunan moleküllerden $2e^-$ veya $O_2^{\cdot -}$ 'in bir e-alması ile oluşur.



Eşleşmemiş elektron yapısında olmadığından dolayı Hidrojen peroksit (H_2O_2), radikal özelliğe sahip değildir yalnız Cu ve Fe gibi geçiş metali iyonlarıyla reaksiyona girerek en reaktif ve en zararlı radikal olan hidroksil radikalının öncülü olur ve reaktif oksijen türü olarak kabul edilir. H_2O_2 , proteinlerin yapısında bulunan hem grubundaki demir ile etkileşerek reaktif demir formlarını oluşturur. Reaktif özellikteki demir, esas lipid peroksidasyonunun başlamasında etkili olabilir (Cheeseman ve Slater, 1993; Nordberg ve Arner, 2001).

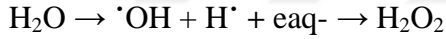
H_2O_2 'süperoksitin aksine membranlardan kolayca geçebilme özelliğine sahiptir. Ancak H_2O_2 'in reaktivitesi kısıtlıdır. H_2O_2 'in çok kolay bir şekilde geçebildiği

membranları, diğer reaktif oksijen türleri taşıyıcı bir anyon kanal yokluğunda çok yavaş geçerler. Sitozole difüze olabilmesi ve uzun ömürlü olması da göz önüne alındığında süperoksitin erişemediği yapılara kolayca gider ve buralarda hidroksil radikalının oluşmasına öncülük eder. Hidrojen peroksitten hidroksil radikalının meydana gelmesi Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları ile olmaktadır (Akkuş, 1995; Markesbery, 1997; Mates ve ark., 1999).



1.9.3. Hidroksil Radikali ($\cdot\text{OH}$)

Hidrojen peroksitten Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonu sonucu oluşmaktadır. H_2O_2 geçiş metalleri varlığında indirgenmesi ve suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması neticesinde oluşur.



Tüm biyolojik moleküllerle reaksiyona girebilen son derece reaktif bir oksidan radikaldir. Çok kısa bir yarılanma ömrüne sahip olup hızlı üretilip hemen ortamdan uzaklaştırılmasına karşın meydana getirdiği yıkıcı hasar oldukça büyüktür (Catala, 2009).

Hidroksil radikali, hücre membranının yapısını değiştirebilen lipid peroksidasyonunu başlatabilir. Geçirgenliği artırıp hücre ölümüne yol açabilir. DNA ile tepkimesi sonucunda baz modifikasyonları, baz delesyonları ve zincir kırılmalarına yol açabilir, daha ileri derecedeki DNA hasarları tamir edilemediğinden hücre ölümüne neden olur. Proteinler üzerinde yapı değişimlerine neden olduğundan, proteinler proteolitik yıkıma götürülür (Simic, 1994; Breen, ve Murphy, 1995). Radikal olmayan biyolojik moleküllerle tepkime başlatabilir ve bunun sonucunda birbirini takip eden reaksiyonlara yol açabilir (Halliwell ve Gutteridge, 1989; Keha ve Küfrevioğlu, 2004).

1.9.4. Singlet Oksijen (1O_2)

Singlet oksijenin ortaklanmamış elektronu olmadığından radikal olamayan bir reaktif oksijen türü olarak sınıflandırılır. Oksijenin yüksek enerjili ve mutajenik şeklidir. Oksijenin elektronlarından birinin dışarıdan enerji alması sonucu kendi dönüş yönünün tersi yönde olan farklı bir yörüngeye yer değiştirmesi sonucunda meydana gelebileceği gibi, süperoksit radikalının nitrik oksit ile reaksiyonu ya da hidrojenperoksitin hipoklorit ile reaksiyonu sonucunda da oluşabilir (Wright ve ark., 2002).

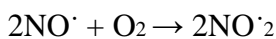
Ortaklanmamış elektronlarının birbirine zıt olduğu singlet oksijenin iki farklı formu vardır. Birincisi ters spinli paylaşılmamış elektronlar aynı yörüngede bulunuyorlarsa buna delta singlet oksijen, ikinci formu ise ters spinli paylaşılmamış elektronlar farklı yörüngelerde bulunuyorlarsa sigma singlet oksijen formunu meydana gelir (Akkuş, 1995; Hurst ve ark., 1997; Perl-Treves ve Perl, 2002).

1.9.5. Nitrikoksit Radikali (NO^{\cdot})

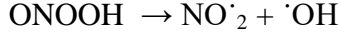
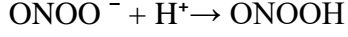
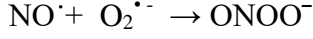
Nitrik oksit (NO^{\cdot}), ortaklanmamış tek bir elektrona sahip inorganik serbest bir radikaldir. Damar endotellerinde nitrik oksit sentetaz aracılığıyla L-arjininden sentezlenir. Ortaklanmamış elektron gerçekte nitrojen atomuna ait ise de, bu elektronun hem oksijen hem de nitrojen üzerinde delokalize olmasından dolayı tam olarak radikal özelliğini gösteremez. Bu sebep den dolayı bilinen diğer radikallere kıyasla reaktivite özelliği baskılandığından yarı ömrü 10-20 saniye olup, çok kısadır. Stabil olmayan, renksiz, oksijen olmadığına suda çözünebilen bir gazdır (Kayış, 2010).

Birçok biyolojik fonksiyona sahip olan NO^{\cdot} , daha önceki yıllarda sadece çevre kirliliğine yol açan bir molekül olarak kabul edilmiştir. Günümüzde ise nitrofiller ve makrofajlar gibi hücreler tarafından sentezlenip metabolik süreç içerisine dâhil oldukları anlaşılmıştır.

Üretimi hakkında fikir sahibi olabilmek için azot dioksit (NO_2) ölçümleri yapılmaktadır. Düz kaslarda siklik guanozin monofosfat (cGMP) sentezini uyararak damar gevşemesini sağlar. Nitrik oksit metabolize olurken moleküler oksijen ile bağlanıp NO_2^{\cdot} i oluşturur:



Nitrik oksit vücuttaki reaktif oksijen türleri ile reaksiyon vererek güçlü bir oksidan molekül olan peroksinitrit (ONOOH)'i, bu da ileri dekompozisyonla hidroksil ($\cdot\text{OH}$) radikalini meydana getirir:

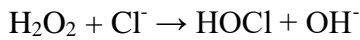


Peroksinitrit, tirozin gibi fenolik amino asitleri nitrolayarak toksik nitro türevlerini oluşturmaktadır. $\text{NO}\cdot$, ateroskleroz, endotel hücre disfonksiyonu, hipertansiyon, kalp damar hastalıklarında rol oynayabilir (Rayner ve ark., 2009).

$\text{NO}\cdot$ 'in kan basıncı üzerinde önemli bir etkisi olmasının yanında ortamda birikerek nöronlarda ileri derecede hasarın meydana gelmesine sebep olur. $\text{NO}\cdot$, yağda çözünebildiği için biyolojik membranlardan kolaylıkla diffüze olabilir ve oldukça basit bir yapısı olmasına karşın zıt ve farklı etkilere sahiptir. Bazı durumlarda bir antioksidan gibi davranan $\text{NO}\cdot$, lipid peroksidasyonuna karşı koruma sağlar. $\text{NO}\cdot$, kuvvetli bir damar düz kas gevşeticisi olarak fonksiyon görür (Simonian ve Coyle, 1996; Lala ve Chakraborty, 2001; Doğan, 2015).

1.9.6. Hipokloröz Asit (HOCl)

Nötrofillerin primer granüllerinde bol miktarda bulunan myeloperoksidaz (MPO) enzimi tarafından hidrojen peroksit ve klor iyonlarından sentezlenir (Çavdar ve ark., 1997).



1.10. Serbest Radikallerin Hasar Yapıcı Etkileri

Genellikle serbest radikallerin dış ve iç etkenlere bağlı olan oluşumundaki artış ve bununla birlikte antioksidan sisteminin eksikliğine bağlı ilk olarak membran lipidleri ve sırasıyla protein, karbonhidrat ile DNA'da önemli derecede hasar meydana getirmektedirler. Serbest radikallerin oluşturduğu hasar, maruz kalınan strese ve

derecesine, hücrenin türüne, bağlı olarak toksik, mutajenik ya da karsinojenik olabilir (Kayış, 2010).

1.10.1. Karbonhidratlara Etkileri

Glikolitik yolla serbest radikaller ATP sentezinin azalması veya kullanımının artmasına neden olurlar. Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucunda hidrojen peroksit, okzoaldehytler ve peroksitler oluşur. Kanseri, diyabet, sigara içimi ile bağlantılı kronik hastalıklar gibi patolojik süreçlerde bu ürünler, önemli rollere sahiptirler.

Glikozil okzoaldehyt grubunda olduğundan antimitotik aktivite gösterir. Okzoaldehytler, DNA, RNA ve proteinlere bağlanıp aralarında çapraz bağlar oluşturabilme özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Hidrojen peroksit ve süperoksitin in vitro ortamda hiyaluronik asiti parçaladıkları bildirilmiştir (Cotran, 1994). Doymamış yağ asitleri ve karbonhidrat oksidasyonunun bir ürünü olan glioksalın hücre bölünmesini engelleyici etki gösterdiği de tespit edilmiştir (Cheeseman ve Slater, 1993; Akkuş, 1995).

1.10.2. Proteinlere Etkileri

Aminoasit yan zincirleri veya peptid bağlarıyla tepkimeye giren reaktif oksijen türleri proteinlerin okside olmasına sebep olup bu proteinleri aminoasit kompozisyonuna bağlı olarak ağır veya hafif şekillerde etkilerler. Serbest radikallerle doymamış bağ ve sülfür içeren yapıların reaktivitesi daha yüksektir. Bu sebeple serbest radikaller, fenil alanin, tirozin, triptofan, histidin, metionin ve sistein gibi aminoasitleri yapısında bulunduran proteinleri daha kolay etkilerler (Freeman ve Crapo, 1982; Akkuş, 1995; Nordberg ve Arner, 2001). Serbest radikallerin bu tür proteinlerle reaksiyona girmesi ile sülfür ve karbon merkezli radikalleri meydana getirmektedirler. İmmünglobulin G ve albumin gibi proteinler bu reaksiyonlardan sonra yapılarında çok fazla disülfid bağı içerir hale gelirler bunun sonucunda üç boyutlu yapıları bozulur ve normal fonksiyonlarını yapamazlar. Serbest radikallerin meydana getirdiği hasarlardan 'hem' proteinleri de önemli derecede etkilenirler. Özellikle süperoksit radikali ve

hidrojen peroksit, oksihemoglobinle tepkimeye girerek methemoglobin oluşumuna neden olur (Freeman ve Crapo, 1982; Akkuş, 1995).

1.10.3. DNA ve Nükleik Asitlere Etkileri

DNA'nın yapısında oksidatif hasara sebep olan etkenler, özellikle iyonize radyasyon, artmış oksijen konsantrasyonu, ksantin oksidaz ve çeşitli kimyasal maddeler gibi çok sayıda faktörler vardır. İyonize edici radyasyonla meydana gelen $\cdot\text{OH}$ radikali başta olmak üzere serbest radikaller, siklobutan pirimidin dimerleri, dipirimidinler ve tek veya zincir kırılmaları, DNA- protein çapraz bağları oluşturup DNA polimeraz inhibisyonuna neden olurlar. Bu olayların neticesinde hücrede mutasyon ve ölüm meydana gelir. Oluşan oksidatif DNA hasarı diyabet ve karsinogenez gibi hastalıklara yol açabilir.

Deoksiriboz ve bazlar'la kolayca reaksiyon verebilen hidroksil radikalenden dolayı DNA serbest radikallerden kolayca etkilenmektedir. Bazı radikallerin verdiği hasar ise DNA tamirinden sorumlu enzimleri inhibe ederek olur. Böylece reaktif oksijen türleri nükleik asitlere ya doğrudan veya indirekt olarak çeşitli mekanizmalar üzerinden etkilerler (Akkuş, 1995; Siems ve ark., 2000; Burçak ve Andrican, 2004).

1.10.4. Lipidlere etkileri ve Lipid peroksidasyonu

Serbest radikal hasarlarından en fazla etkilenen yapılar lipid biyomoleküllerdir. Birden çok çift bağ içeren çoklu doymamış yağ asitleri bu bağlarından dolayı serbest radikallerle kolayca etkileşime girerler (Halliwell, 1993). Doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Lipid peroksidasyonu'nun (LP) başlaması kuvvetli oksidleyici bir radikalın membran yapısında bulunan çoklu doymamış yağ asidi zincirindeki metilen gruplarından bir hidrojen atomunu uzaklaştırması ile olur. Hidroksil radikali lipid peroksidasyonunu başlatan başlıca radikaldir. LP oluşan serbest radikallerin çeşitli hücre bileşenlerine etkisi, membran yapı ve bütünlüğünün bozulması ve son ürünlerin sitotoksik etkileri gibi çeşitli yollarla hücre hasarına neden olduğu bilinmektedir (Ersoy ve Dilek, 1999).

Membranda bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikaller etkileyerek kimyasal süreci başlamış olur. Bir zincir şeklinde başlayan LP daha ileri aşamalarındaki peroksidasyon için gerekli olan serbest radikaller açısından sürekli bir kaynak oluşturur. Böylece bir zincir reaksiyonu meydana gelmiş olur ve bu reaksiyonların membranda meydana getirdiği hasar geri dönüşümsüz olur (Weber ve ark., 2003; Rayman, 2010).

Yağ asitleri ve kolesterolün doymamış bağları hücre membranında serbest radikallerle reaksiyona girip peroksidasyona neden olabilir. Öncelikle yağ asidi parçalanarak hidrojen ve kendi üzerinde birer elektron bırakır böylece lipid radikalini oluşturur. Sonrasında lipid radikali oksijenle reaksiyona girerek lipidperoksil radikalini oluşturur. Diğer doymamış yağasitleriyle de lipitperoksit radikali reaksiyona girer. Zincirleme bir reaksiyon böylece başlamış olur. Bununla birlikte ortamda bulunan hidrojen atomları lipit peroksitlerle reaksiyona girerek lipid hidroperoksidleri de meydana getirirler (Memişoğulları, 2005).

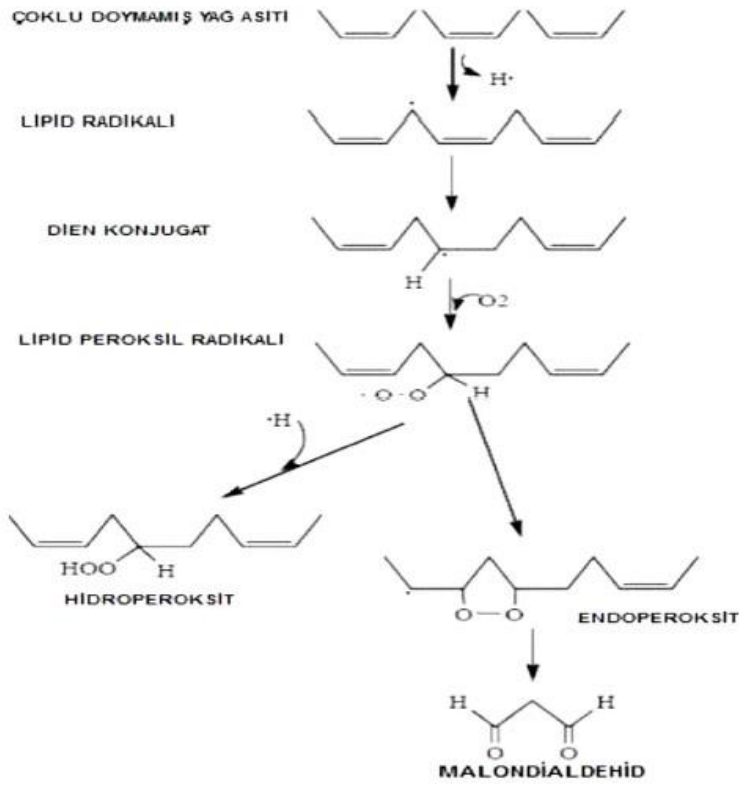
Lipid peroksidler son olarak 4-hidroksi nonenal ve malondialdehid (MDA) gibi yıkım ürünlerine dönüşürler. Mutajenik olan yıkım ürünleri de DNA veya proteinlerle reaksiyona girerler (Memişoğulları, 2005; Niki ve ark., 2005).

Ayrıca lipid peroksidasyon ürünleri, besin değeri üzerinde deesansiyel aminoasitlerin ve bazı vitaminlerin kaybına yol açarak olumsuz sonuçlar meydana getirebilir (Bondet ve ark., 1997). Bunlardan dolayı MDA ölçümü yapılarak lipit peroksidasyonunun derecesi hakkında değerlendirme yapılabilir (Halliwell ve Gutteridge, 1986; Akkuş, 1995).

1.10.4.1. MDA

Üç veya üç'den fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu malonaldehid oluşmaktadır. MDA'nın ölçümü ise tiyobarbutirik asid ve reaktif maddelerle yapılır. Lipid peroksidasyonunun şiddeti ile MDA düzeyi orantılı olup spesifik değildir. Genellikle lipid peroksidasyonunun stabil son ürünü olan MDA, lipid peroksidasyon için belirteç olarak kullanılabilir. Yüksek reaktiviteye ve uzun ömre sahip olan hücre içi ve dışındaki protein, birçok biyomolekülü özellikle nükleik asitleri etkileyerek geri dönüşümü mümkün olmayan hücre hasarlarına sebep olur.

Ayrıca membran fonksiyonlarının yavaşlamasına, akıcılığının azalmasına, reseptör ve enzimlerinin inaktive olmasına ve Ca^{+2} iyonlarının membran geçişlerinin çoğalmasına neden olmaktadır (Memişoğulları, 2005; Niki ve ark., 2005). Nükleusa diffüze olabilme özelliğinden dolayı da DNA'nın nitrojen bazlarıyla reaksiyona girebilmektedir. Böylece MDA, tüm bu özelliklerinden dolayı mutajenik olmasının yanı sıra genotoksik ve karsinojenik bir bileşiktir (Freeman ve Crapo, 1982).



Şekil 1.4. Lipid Peroksidasyon Şeması (Esterbauer ve ark., 1993).

1.11. Oksidatif Stres

Oksidatif strese sebep olan serbest radikallerin organizmada oluşmasıyla, hücrenin savunma sistemi devreye girer ve ortadan kaldırılırlar. Serbest radikallerin oluşumu ile antioksidan olarak adlandırdığımız bu savunma sistemi organizmada bir denge halindedir. Yani serbest radikallerin oluşumu ve bu radikallerin hızlı bir şekilde antioksidan sistemlerce uzaklaştırılmasıyla karakterizedir. Bu olayların tümüne oksidatif denge adı verilir.

Oksidatif denge işlevini sürdürdüğü sürece, serbest radikaller metabolizmaya zarar verememektedir. Fakat bazen antioksidan savunma eşliğini aşan serbest radikal oluşumu olabilmektedir. Farklı eksojen ve endojen faktörlerin etkisiyle artan radikal oluşumu veya eksilen antioksidan savunması, var olan oksidatif dengeyi bozar. Organizmada serbest radikallerin yüksek oranlara ulaşması ve antioksidan savunma sisteminin yetersiz kalması sonucu oluşan bu durum oksidatif stres olarak ifade edilir (Halliwell ve Gutteridge, 1986; Keha ve Küfrevioğlu, 2004).

1.12. Antioksidan Savunma Sistemi

Organizmada serbest radikallerin etkilerini ortadan kaldırmak veya azaltmak için farklı savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bu mekanizmalara ‘antioksidan savunma mekanizmaları ya da antioksidanlar’ adı verilir. Antioksidanlar, lipid peroksidasyonunu önler ve okside olan substratlara göre daha az yoğunlukta bile substratın oksidasyonunu geciktirerek inaktif duruma getirirler (Yanbeyi, 1999). Genel olarak antioksidanlar serbest radikallere aşağıdaki belirtilen mekanizmalarla etki eder.

1. Hücrel kinaz kayıplarını önleme: Başlatıcı reaktif türevleri ile katalitik metal iyonlarını uzaklaştırarak ve oksijeni uzaklaştırıcı ile konsantrasyonunu azaltıcı etkisiyle oksidasyon reaksiyonlarını durdururlar.
2. Toplayıcı (scavenging) etki: Antioksidan enzimler serbest oksijen radikallerini tutarak veya daha zayıf moleküllere dönüştürerek toplayıcı etki özelliğini gösterirler.
3. Bastırıcı (quencher) etki: Serbest oksijen radikallerine bir hidrojen ekleyip inaktif ederek veya aktivitelerini azaltarak etki gösterirler. Vitaminler ve flavanoidler bu özellikteki antioksidanlara örnek verilebilir.
4. Onarıcı (repair) etki: Serbest radikallerin oluşturduğu hasarı onarıcı etkiye sahiptirler.
5. Zincir kırıcı (chain breaking) etki: Zincirleme reaksiyonları başlatacak maddeleri ve serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayarak zincirleme reaksiyonlarını engeller. Hemoglobin, seruloplazmin, mineraller, A ve C vitamini zincir kırıcı etki gösterirler.
6. Enzimatik etki: Enzimatik olmayan antioksidanlar ve SOD gibi antioksidan enzimlerin sentezini arttırarak etkilerini gösterirler.

Ayrıca antioksidanlar, proteinlerin çapraz bağlanmasını, lipid peroksidasyonunu ve DNA mutasyonunuda engellerler (Akkuş, 1995; Bayraktar ve ark., 2005; Baz, 2014).

Anti oksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılabilirdiği gibi fonksiyonlarına göre de radikal oluşumunu önleyen (SOD, katalaz, metal şelatörler ve glutatyon peroksidaz) ve radikallerin dokudaki etkilerini önleyen (E vitamini, ubikinon, retinoik asit, glutatyon, ürat) antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılırlar (Yanbeyi, 1999).

1.12.1. Endojen (doğal) Kaynaklı Antioksidanlar

Enzim ve enzim olmayan endojen kaynaklı antioksidanlar olmak üzere iki gruba ayrılır.

1.12.1.1. Enzim Olan Endojen Kaynaklı Antioksidanlar

- ✓ Selenyum bağımlı Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)
- ✓ Katalaz (CAT)
- ✓ Süperoksit Dismutaz (SOD)
- ✓ Glutatyon S- Transferaz (GST)
- ✓ Glutatyon Redüktaz (GR)

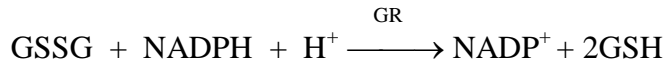
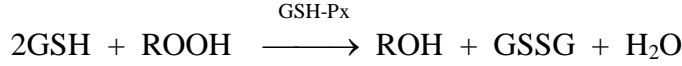
En iyi bilinen endojen kaynaklı antioksidan enzimler CAT, SOD ve GSH sikluslu enzimlerdir (glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz) (Özdem ve Şadan, 1994; Aslan ve ark., 1995). Süperoksidi detoksifiye eden ve sitokrom oksidaz enzimi ve solunum reaksiyonlarının son enzimidir (Akkuş, 1995).

1.12.1.1.1. GSH-Px

İlk olarak GSH-Px enzimi 1957 yılında Mills tarafından memeli hayvan eritrositlerinden izole edilmiş bir enzimdir (Arteel ve Sies, 2001). GSH-Px (Glutatyon: H₂O₂ oksidoredüktaz, EC 1.11.1.9) enzimi, tetramerik bir yapıda olup, 84 KDa molekül ağırlığında ve 4 selenyum atomu ihtiva eden bir moleküldür. Bundan dolayı hücreleri çeşitli hasarlara karşı koruyan bir selenoenzim olduğu düşünülmektedir. Lipit

peroksidasyonunun başlamasını ve ilerlemesini inhibe etme özelliğine sahiptir (Kılınç, 1986; Fırat, 1997; Yanbeyi, 1999).

GSH-Px, redüksiyona giren glutatyonu elektron kaynağı olarak kullanıp organik hiperoksitlerin ve hidrojen peroksitin indirgenmesinden sorumlu bir enzimdir. Hücre membranlarında, sitozol ve mitokondri de bulunur (Deaton ve Marlin, 2003).



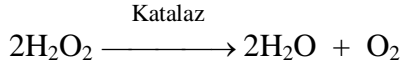
GSH-Px, oksijen tüketiminin hızlı bir şekilde arttığı ve O_2^- oluştuğu süreçte fagositik hücrelerin hasar görmelerini engeller. Eritrositlerde de oluşan oksidatif strese karşı en etkili antioksidan GSH-Px' dir (Kılınç, 1986). GSH-Px'in en etkili olduğu organ akciğer olarak düşünülmektedir ve ökaryot hücrelerin sitoplazmasında enzim aktivitesi %60-75 oranında olup %25-40'ı ise mitokondridedir. Karaciğer ve eritrositler ise enzim aktivitesinin en fazla olduğu dokulardır (Fırat, 1997).

1.12.1.1.2. KAT

1937 yılında Sumner ve Dounce tarafından sığır karaciğerinden izole edilen Katalaz (H_2O_2 : H_2O_2 oksidoredüktaz) (EC 1.11.1.6)'ın molekül ağırlığı yaklaşık 240 KDa olup, aktif kısmında dört tane ferrihem grubu (Fe^{3+} protoforfilin) bulunduran bir hemoproteindir. Bunun yanında her bir alt ünite enzimi kendi substratını H_2O_2 'ye karşı koruyan ve etkinliğini yükselten NADPH'e sahiptir (Halliwell ve Gutteridge, 1999; Aydın ve ark., 2001; Nordberg ve Arner, 2001).

SOD aracılığıyla oluşan H_2O_2 radikal özelliğine sahip değil iken, Cu ve Fe iyonlarının katalizörlüğünde, en reaktif oksijen türü olan hidroksil radikalini H_2O_2 , Fenton reaksiyonu ile oluşturduğu için önemlidir (Cheung ve ark., 2001). Katalaz, katalitik fonksiyonunu alifatik alkollerin peroksidasyonu (peroksidik reaksiyon) ve H_2O_2 'nin parçalanması (katalitik reaksiyon) olmak üzere iki farklı yolla oluşturur (Mavelli ve Rotilio, 1984).

Bu enzimin en önemli görevi SOD'a benzer bir dismutasyon düzeneği ile hidrojen peroksiti, moleküler oksijen ve suya katalizler ve böylece biyolojik sistemi hidrojen peroksitin zararlarından korumuş olur (Akkuş, 1995; Yanbeyi, 1999). Ayrıca ortamda hidrojen peroksit varlığında katalaz enzimi peroksidaz etkisi ile etanol ve metanol gibi alkolleri, asetaldehid ve formaldehide oksitlemektedir (Aydın ve ark., 2001).



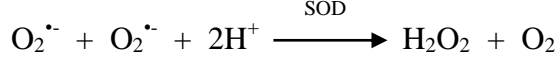
Katalaz enzimi insan eritrositlerinde önemli miktarda bulunup, hidrojen peroksidin uzaklaştırılmasındaki mekanizma NADPH, glutatyon redüktaz/peroksidaz yolu olduğu düşünülmektedir (Gaetani ve ark., 1989). Ayrıca yine mukoz membranlar, kan, karaciğer, böbrekler ve kemik iliğinde de yüksek miktarda bulunmaktadır (Scibior ve Czebot, 2006).

1.12.1.1.3. SOD

McCord ve Fridovich tarafından İlk kez 1968 yılında tanımlanan süperoksit dismutaz enzimi (E.C. 1.15.1.1) Antioksidan savunma sisteminin ilk basamağını oluşturur. SOD süperoksit radikalinin ($\text{O}_2^{\cdot-}$) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü katalizleyip lipid peroksidasyonunu engelleyen bir metalloenzimdir (McCord ve Fridovich, 1969; Moscone, 1988; Murray ve ark., 1993).

Genellikle SOD bütün canlılarda var olup memelilerde üç tipi bulunmaktadır. Bunlar sitozolde olan dimerik Cu ve Zn ihtiva eden Cu-ZnSOD, extraselular özellik gösteren EC-SOD ve mitokondri de olan tetramerik Mn ihtiva eden Mn-SOD izomerlerdir. SOD'ın Fe ihtiva eden izomeri Fe-SOD ise yalnız bazı bitkilerde ve mikroorganizmalarda bulunmaktadır. SOD'ın her çeşidi süperoksitin dismutasyon reaksiyonunu katalizleyebilirler (Buettner ve ark., 2006). Metabolizmanın normal işleyişi sırasında hücreler tarafından oksijenin kullanılması sonucu yüksek düzeylerde süperoksit üretimi olur buna rağmen bu enzim sayesinde intrasellüler süperoksit radikal düzeyleri bir seviyenin altında tutulur ve $\text{O}_2^{\cdot-}$ radikalinin hücreye zarar vermesi önlenmiş olur. Oksijen tüketilen dokularda, fazla tüketim olan dokulardaki SOD

aktivitesi, az olan dokulardakine göre daha yüksektir. Ekstrasellüler SOD aktivitesi ise oldukça düşük düzeydedir (Çakır, 1997; Kaminaka ve ark., 1999).



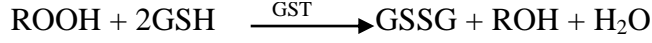
1.12.1.1.4. GST

Glutasyon *S*-transferazlar (GST) (EC 2.5.1.18), glutasyon ile hidrofilik ve elektrofilik bileşiklerin etkileşimlerini sağlayarak, reaktif elektrofillere karşı hücresel makromolekülleri koruyan Faz-II detoksifikasyon enzim ailesi üyesidir. Molekül ağırlıkları 20.000-25.000 dalton olup her bir alt birimi ise 200-240 aminoasitten meydana gelir. İlk kez Boyland ve ark. tarafından sıçan karaciğerinde tanımlanmıştır (Hayes ve ark., 2005). Dimerik yapıda olan GST, başta lineolat hidroperoksitleri ve araşidonik asit olmak üzere lipit peroksitlerine karşı antioksidan aktivite sergilerler (Nelson ve Cox, 2000; Erat, 2002).

Kataliz reaksiyonlarında GST'ler, elektrofilik substratlar üzerine glutasyon (GSH) tripeptidin nükleofilik atağını kataliz ederler. Ayrıca oksidasyonla meydana gelen ürünlerin ya da dışarıdan alınan yabancı toksik maddelerin, vücuttaki diğer makromoleküller ile birleşmesini engelleyip, hücre komponentlerine zarar vermeden atılmasını sağlarlar (Armstrong 1997). Glisinin ve Glutamat'ın GSH'dan koparılması sonrasında sisteinin serbest amino grubu asetillenerek merkaptürik asitlere çevrilir (Thomas ve ark., 1989; Canuto ve ark., 1993; Onat ve ark., 1998).

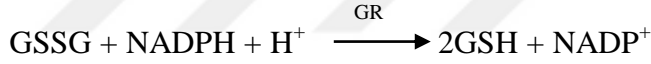
GST'ler membran bileşenlerini, indirgeme özelliği ile lipit peroksidasyonundan korur. Lipit peroksidasyonunun aldehit yapıda olan ürünleri 4-hidroksi alkenaller, GSH ile konjuge olurlar. Ayrıca mikrozomal fraksiyonda bulunan GST'ler de peroksidaz aktivitesiyle lipit peroksitlere karşı koruma sağlar. GST'ler doğal koruyucu sistemlerden biri olarak da kabul edilip pestisid, herbisid, kimyasal kanserojenler, antikanser ilaçlar ve çevresel kirlilikler gibi elektrofilik ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda da önemli rol alırlar. E.coli'den memelilere kadar birden çok organizmada bulunan GST, insan, sığır, fare, sıçan, gibi hayvanların akciğer, karaciğer, eritrosit, plasenta ve barsak mukozasından izole edilerek çalışılmıştır (Gyamfi ve ark.,

2004). Böylece bir intrasellüler protein ailesi olan GST, ksenobiyotik ve karsinojenlere karşı hücrel savunmada yer alıp indirgenmiş GSH ve taşıdığı bir elektrofilik kaynağı ile konjugasyon yoluyla daha kolay ayrıştırılabilir ve daha kolay çözünür bileşiklere çevrilir (Mantle ve ark., 1990; Mannervik ve ark., 1992; Hayes ve Pulford, 1995).

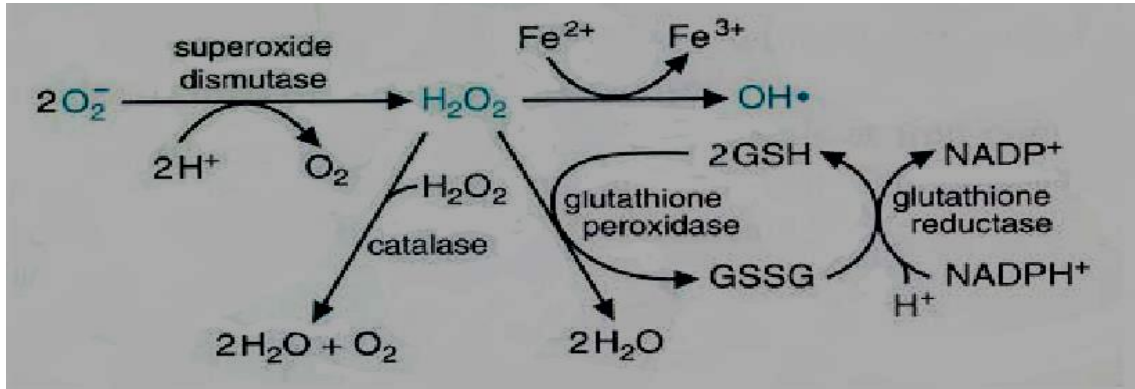


1.12.1.1.5. GR

1951'de ilk kez tanımlanan glutatyon redüktaz (EC.1.8.1.7) enzimi, glutatyon peroksidaz ve glutatyon S-transferazın katalizlediği reaksiyonlar sırasında oluşan okside glutatyonu (GSSG), redükte glutatyon (GSH) dönüştüren ve antioksidan etki gösteren bir enzimdir (Şekilde 1.5). Böylece organizmada az miktarda bulunan GSH tekrar kullanıma hazır hale gelmiş olur. Ancak bu kataliz olayı gerçekleştirilirken GR koenzim olarak NADPH'ı kullanır. Kullanılan NADPH'ın kaynağı ise pentoz fosfat yolundan sağlanmaktadır.



Bütün bu olaylar glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzimi ile GR enzimi arasındaki ilişkiyi ortaya koyar. G6PD enziminin aktivitesi NADPH üretimini artırırken koenzim olarak NADPH'ı kullanan GR, GSH'ın meydana gelmesini sağlar (Akkuş, 1995; Çiftçi ve ark., 2000; Akyol, 2004; Keha ve Küfrevioğlu, 2004).



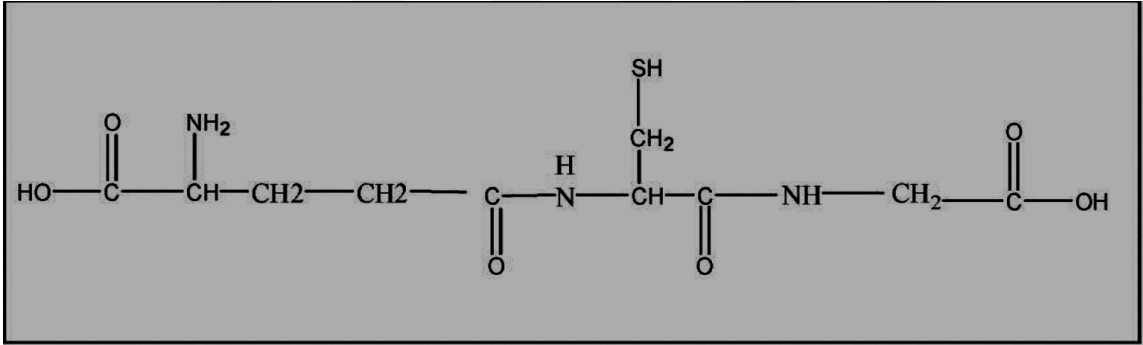
Şekil 1.5. Glutatyonunun redüksiyonu (Gürbüz, 2008).

1.12.1.2. Enzimatik Olmayan (nonenzimatik) Antioksidanlar

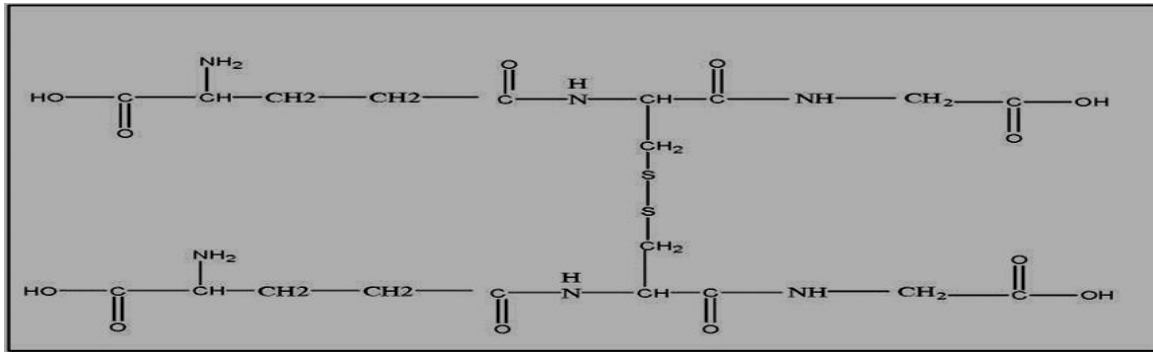
Glutasyon, melatonin, miyoglobin, hemoglobin, sistein, seruloplazmin, transferrin, laktoferrin, metiyonin, ferritin, bilirubin, ürat ve albumin gibi molekül ağırlığı düşük ve enzimatik özellikte olmayan serbest radikal antioksidanların serbest radikallerle doğrudan reaksiyona girerler ve onların zararlı etkilerini azaltıp daha stabil türevlerine çevirirler (Erenel ve ark., 1992).

1.12.1.2.1. GSH

Düşük molekül ağırlığına sahip olan glutasyon, glutamik asit, glisin ve sisteinden oluşan fakat büyük fonksiyonlara sahip olan bir tripeptiddir. Aynı zamanda en bol bulunan intrasellüler tiyol olan GSH, hayvanlar, bitkiler ve mikroorganizmalarda hücre sitozolünde bulunur (Kidd, 1997). Metabolizmada GSH ve GSSG olmak üzere iki farklı formu mevcuttur (Şekil 1.6 ve Şekil 1.7) (Kosower, 1976; Akkuş, 1995).



Şekil 1.6. İndirgenmiş glutasyon yapısı (GSH).



Şekil 1.7. Yükseltgenmiş glutasyon yapısı (GSSG).

Genellikle glutasyon hücrede üç büyük iş için kullanılır:

- 1-) Bir antioksidan olarak direk serbest radikal temizleyicisi olarak,
- 2-) Glutamini GSH'dan diğer aminoasitlere transfer eden gama glutamil transpeptidazlar için substrat olarak,
- 3-) Detoksifikasyon sırasında GSH-S transferazlar için kofaktör olarak kullanılır.

Glutatyon, hücreden toksik metabolitleri uzaklaştırır ve indirgenmiş formu sayesinde hücrelerdeki sülfhidril grubunun sürekliliğini sağlar böylece hücrenin oksidasyon-redüksiyon dengesinde önemli bir rol oynar (Liebman ve Greenberg, 1988).

Beyin, akciğer, böbrekler, plazma, kan hücreleri gibi birçok organ ve dokularda bulunur fakat ana kaynağı karaciğerdir. Karaciğer sitozolündeki GSH hızlı bir döngüye sahip olup yarı ömrü 2-4 saattir, mitokondride ise 30 saatlik bir yarı ömre sahip olup burada daha uzun süre kalmaktadır.

Glutatyonun en yüksek hücre içi konsantrasyonu sağlıklı karaciğer hücrelerinde yaklaşık olarak 20 milimolar olup karaciğer, ksenobiyotiklerin detoksifiye edildiği en önemli organdır. Karaciğerde bulunan GSH oranı böbrek ve testislerden yaklaşık iki kat, akciğerden ise üç kat daha fazladır (Reed, 2000).

1.12.1.2.2. Melatonin

Melatonin, hem suda hemde yağda çözülebildiğinden hücrelerin bütün organellerine ulaşabilen, karanlıkta ve sirkadiyan ritimde pineal bezden salgılanan bir antioksidan hormondur. Endokrin sistemin düzenlenmesi, İmmun fonksiyonun artırılması, düz kas tonusunun ayarlanması ve gonadal görevlerinin inhibisyonu gibi fonksiyonlara sahiptir (Arendt, 1988; Guerrero ve Reiter, 1992). Melatoninin suda ve yağda çözülebilir özelliğinden dolayı, DNA'nın oksidatif hasara karşı korunmasını kolaylaştırmaktadır (Arendt, 1988; Kuş ve Sarsılmaz, 2002).

Melatonin, radikal ile tepkimeye girerek bir indolil katyon radikaline dönüşür ve ortamda bulunan radikalini yakalayıp antioksidan aktivite gösterir. Güçlü bir antioksidan olan melatoninin bir diğer özelliği de lipofilik olmasıdır. Diğer antioksidanlara kıyasla melatonin hücre çekirdeğine girerek DNA'yı oksidatif hasarlara karşı korur, bu açıdan diğer anti oksidanlara göre daha üstün bir özelliğe sahiptir (Akkuş, 1995).

1.12.1.2.3. Miyogloblin ve Hemogloblin

Miyogloblin, miyositler içerisinde oksijen taşınım hızını artırır ayrıca iskelet ve kalp kasında bir oksijen deposu olarak fonksiyon görür (Champe ve ark., 2005). Hemoglobin en çok eritrositlerde bulunup akciğerlerden doku kılcallarına oksijen taşınmasında görev alır. Yetişkinlerde temel hemoglobin A (HbA) şeklinde bulunup yapısı 4 polipeptid zincirinden (iki alfa zinciri ve iki beta zinciri) oluşur (Champe ve ark., 2005).

Organizmada meydana gelen bazı kas hasarlarından (Crush sendromu gibi) sonra vücut sıvılarında hemoglobin ve miyogloblin artar. Hemoglobinin haptoglobine yada hem molekülünün hemopeksine bağlanması lipid peroksidasyonunu düşürür (Çavdar ve ark., 1997).

1.12.1.2.4. Sistein

Sisteinin, yan zinciri çoğu enzimin aktif kısmının önemli bir yeri olan sülfidril grubuna (-SH) sahiptir. Proteinlerde bulunan iki sisteinin -SH grupları okside olarak, disülfid bağı (-S-S-) adı verilen kovalent bir çapraz bağı bulunduran sistin dimerini oluşturur (Champe ve ark., 2005). Sisteinin artıkları üstündeki tiyol (-SH) grubu çoğu endojen makromolekülde (DNA, RNA, enzimler gibi) bulunan moleküllerle kovalent bağı oluşturarak toksisite gösterebilirler (Sies, 1997).

1.12.2. Eksojen Antioksidanlar

1.12.2.1. Vitamin Eksojen Antioksidanlar

- ✓ Vitamin A
- ✓ Vitamin C
- ✓ Vitamin E

1.12.2.2. Gıdalarda Bulunan Eksojen Antioksidanlar

- ✓ Bütillenmiş hidroksianizol (BHA)

- ✓ Bütillenmiş hidroksitoluen (BHT)
- ✓ Tersiyer bütül hidroksikinon (TBHQ)
- ✓ Sodyum benzoat
- ✓ Propilgalat

1.12.2.3. İlaç Olarak Kullanılan Eksojen Antioksidanlar

- ✓ NADPH oksidaz inhibitörleri (Adenozin, Lokal anestetikler, Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar)
- ✓ Ksantin oksidaz inhibitörleri (Allopürinol, Oksipürinol, Pterin aldehit, Tungsten)
- ✓ Endojen antioksidan aktiviteyi arttıranlar (GSH-Px aktivitesini arttıran ebselan ve asetil sistein)
- ✓ Trolox (Vitamin E analogu)
- ✓ Rekombinant süperoksit dismutaz
- ✓ Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (Mannitol, Albumin)
- ✓ Demir şelatörleri ve Sitokonlardır (Bayramoğlu, 2008).

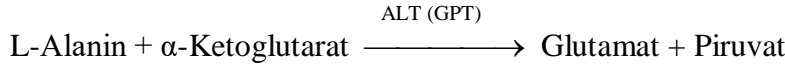
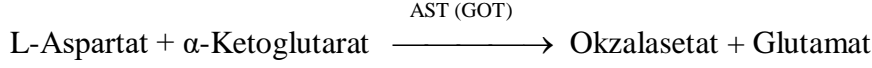
1.13. Serum Enzimleri

1.13.1. Transaminazlar (AST ve ALT)

Bu enzimler aspartatın ya da alaninin amino gruplarının sırayla α -ketoglutarata taşınmasını sağlayarak glutamatı meydana getirmeye çalışırlar. Bu iki enzimden ALT'nin yarılanma ömrü 27 saat, AST'nin ise 17 saat olup kofaktörleri piridoksal fosfatı kullanırlar. Karaciğerde bulunmalarının yanı sıra böbrek dokularında ALT, kalp ve iskelet kası dokularında ise AST bulunmaktadır.

ALT karaciğer hücrelerinin ekstramitokondrial kısmında yerleşmiş iken AST ise karaciğer hücrelerin mitokondrilerinin %80'ine yerleşmiştir. Hafif karaciğer hasarlarında mitokondriyal zarın sağlam fakat hücre zarının bütünlüğünün bozulduğu durumlarda stoplazmadan seruma AST ve ALT salınmaktadır. Ancak ileri derecede karaciğer hasarlarında hem mitokondriyal hem de sitoplazmik zarın hasar gördüğü

durumlarda ise mitokondriden kana AST salınır ve AST/ALT oranında artış meydana gelir (Adam ve Ardıçoğlu, 2002).



1.13.2. Laktat dehidrogenaz (LDH)

Piruvatın laktata dönüşümünü katalizleyen LDH, anaerobik glikolizin son enzimidir. Vücut hücrelerinin ve sıvılarının hepsinde bulunurken eritrositler, kalp kası, iskelet kası, böbrek, akciğer ve karaciğerde daha yaygın olarak bulunur. LDH'ın kandaki seviyesi arttıkça dokulardaki oluşabilecek harabiyetler hakkında bize bilgi verir ve bu bilgiyle teşhis koymada yol gösterir (Mehmetoğlu, 2002).



1.14 Alıç Bitkisi ve Meyvesi İle İlgili Genel Bilgiler

Alıç bitkisinin anavatanı Asya ve Akdeniz ülkeleri olup dünya üzerinde kuzey yarım kürede yayılış gösteren 50 türü, ülkemizde ise 17 türü bulunmaktadır. Alıç bitkisi sistematik olarak, Rosaceae familyasının *Crataegus* cinsi altında yer almaktadır (Ağaoğlu ve ark., 1995). Doğal olarak en fazla yayılış gösteren türü *Crataegus monogyna* türü olup *C. orientalis*, *Crataegus oxyacantha* ve *Crataegus aronia* türleride yaygın olarak bulunmaktadır. Alıç meyvesi ülkemizde, halk arasında yemişen, alıç, aluç veya eşki muşmula gibi isimlerle anılmaktadır (Karadeniz, 2004). Alıç, kışın yaprağını döken, 10 metreye kadar boylanabilen, dikenli ağaç veya çalı formunda bir bitki türüdür. Genellikle ormanlarda yetişip yaprakları basit veya loplu, meyveleri 6-10 mm çapında sarı, kırmızı, mor veya siyah renkli olabilmektedir (Seçmen ve ark., 1989). Nisan ayı ortalarından itibaren beyaz ve pembe renkli çiçekler açar. Dalları koyu kahve

renkli, 1,5–2,5 cm çapında olup eylül ekim aylarında meyvesi olgunlaşmaya başlar. Meyvelerinden reçel marmelat ve macun yapılır.

Alıç bitkisinin en önemli özelliklerinden biri de oldukça yüksek miktarda mineral madde içermesidir. Meyveler başta Ca, P, K, Mn ve Fe olmak üzere yüksek miktarda mineral madde içerir. Alıç bitkisi aynı zamanda önemli tıbbi bitkiler arasındada yer almaktadır. Alıç bitkisi meyve ve çiçeklerinde antioksidant özellikteki flavonoidler (flavanlar), vitaminler (özellikle c vitamini), saponin, organik asitler, eter yağı ve şekerler başda olmak üzere insan sağlığı için birçok madde içermektedir (Karadeniz, 2004, Özcan ve ark., 2005)

Crataegus orientalis sistematiği:

Alem: Plantae

Bölüm: Magnoliopsida

Sınıf: Magnoliopsida

Takım: Rosales

Familya: Rosaceae

Alt familya: Amygdaloideae

Cins: *Crataegus*

Tür: *Crataegus orientalis*



Şekil 1.8. *C. orientalis* meyve ve yaprağı.



Şekil 1.9. *C. orientalis* bitkisi.

1.14.1 Alıç Meyvesinin Sağlık Açısından Önemi

Alıcın bitkisi içerdiği fenolik bileşeklerden dolayı antioksidan özelliğinin ve aktivitesinin olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle sağlık alanında önemli bir yer tutacağına inanılmaktadır.

E ve C vitaminine göre daha fazla serbest radikal süpürme aktivitesi gösteren polifenoller antioksidan etkili bileşiklerdir. Epigallokateşin gallat, E ve C vitamininden yaklaşık olarak 5 kat, kersetin 4.7 kat, siyanidin ve delfinidin 4.5 kat, rutin ise 2 kat

daha çok antioksidant aktivite gösterirken kamferol, kafeik ve klorojenik asit ise E ve C vitaminleriyle aynı oranda antioksidan aktivite göstermektedir (Rice-Evans ve ark., 1997). Sebze ve meyvelerin antioksidan aktivitelerinde, içeriğinde bulunan toplam fenolik madde içeriğinin yanı sıra içerdiği her bir fenolik bileşen de önemli bir role sahiptir.

Alıç meyvesinde yağın olarak bulunan iki flavan-3-ol, (+) -kateşin ve (-) -epikateşin halindedir. Alıçdaki epikateşin miktarı genellikle kateşin miktarından daha fazladır. Flavan-3-ollerin oksidasyonu sonucu prosiyanidin oluşur. Prosiyanidin ise alıç meyvesinin en önemli fenoliklerindedir. Prosiyanidin C1, prosiyanidin D1, Prosiyanidin B2 ve prosiyanisin B5, alıç meyvesinin tespit edilen dimerik, trimerik ve tetramerik flavan-3-olleridir (Nabavi ve ark., 2015). Apigenin, kersetin, hiperosid, gallik asit, klorojenik asit, hesperetin, viteksin, kumarik asit, kafeik asit, cratenacin, naringenin alıç bitkisinin tespit edilen diğer fenolik bileşenlerdir. Crataegus sinaica ve Crataegus monogyna gibi kırmızı renkli meyveleri olan Crataegus türlerinde antosiyaninlerin de içerdiği tespit edilmiştir (Froehlicher ve ark., 2009; Kumar ve ark., 2012).

Alıç bitkisinin antioksidan özelliği yanı sıra kalp üzerinde olumlu etkileri olan ve zehirli bileşikler (glikozitler) bulundurmayan önemli bitkisel drogları oluşturur. Bioflavonoidler açısından zengin olan alıç bu maddeler sayesinde damarları genişleterek kan dolaşımını artırır. Yine bu madde sayesinde kalbin oksijen ve kan akışını arttırdığı için angina denen kalp ağrılarını azaltır, yaşlılarda görünen kalp ritim bozukluklarında, spazm çözücü, kabız yapıcı ve idrar söktürücü etkileride bulunmaktadır. Alıcın kurutulmuş çiçek ve meyveleri çay gibi hazırlanarak boğaz iltahabına, öksürüğe, böbrek hastalıklarına, damar sertliğine ve karaciğer ağrılarına karşıda kullanılmaktadır (Karadeniz, 2004).

1.15. Araştırmanın Amacı

Bitkilerin sekonder bileşenlere sahip oldukları bazı etken maddeler ile koruyucu ve antioksidan etkiye sahip oldukları bilinmektedir. Günümüz dünyasının şartları sentetik ilaçlar yerine, doğal ürünlerin tedavi gücünü kullanmanın yollarını geçmişte olduğu gibi günümüzde de aramaktadır. Sentetik gıda katkı maddelerinin yerini doğal antioksidanlar ile değiştirme çabaları da artmaktadır.

Alıçlar Türkiye’de ve dünyada geniş yayılış göstermesine rağmen etkileri *in vivo* çalışmalarla araştırılması önem arz etmektedir. Bu araştırmayla Türkiye’nin Van yöresinde yetişen ve meyve olarak tüketilen alıç bitkisinin *C. orientalis* türünün intraperitoneal yolla CCl₄’ün subkronik uygulamalarına maruz bırakılan sıçanların karaciğer harabiyet biyobelirteçleri ve çeşitli dokularındaki lipid peroksidasyon düzeyi ile antioksidan enzim aktiviteleri üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çünkü antioksidanlar, lipidleri, karbonhidratları, proteinleri, DNA’yı ve diğer oksitlenebilir substratları oksidasyondan koruyan maddelerdir. Organik komponentlerin oksidasyona uğramasıyla serbest radikaller oluşur. Serbest radikaller dokuların yaşlanmasına, kanser oluşumuna ve kalp-damar rahatsızlıkları gibi bazı hastalıklara neden olurlar.

Alıç bitkisi meyvelerinden marmelat ve reçel yapılır. Ayrıca, meyve olarak da tüketilir. Bitkiye çok güçlü antioksidan özellikler veren flavonoid (flavonlar) bileşikleri açısından oldukça zengindir. Bundan dolayı temel gıda maddesi olarak da tüketilen bu meyvenin insan vücudunu ve organizmaları serbest radikallere karşı korunması elzemdir. Vücutta bulunan antioksidan enzimler, organizmanın doğal savunma sistemini oluştururlar. Besinlerle alınan ve genellikle vitamin olan antioksidanlar da bu savunmaya katkıda bulunurlar. Bu iki grup savunma sisteminde herhangi bir aksama olur veya vücuttaki serbest radikal mevcudiyeti normalin üstüne çıkarsa vücudun antioksidan dengesi bozulmuş demektir.

Ülkemiz batı ve güney doğu yöresi hariç her bölgesinde yetişen alıç bitkisi önemli bir konuma sahiptir. Bundan dolayı kullandığımız alıç meyvesinin besinsel ve koruyucu özellikleri bilinirse bu alıç (*C. orientalis*) türünden de daha fazla yararlanılabilir.

Bu araştırmanın hedefleri de kısaca şöyledir. İnsan beslenmesinde ve antioksidant özelliğinde önemli bir yeri olduğu bilinen alıç bitkisinin deneysel olarak CCl₄ ile oksidatif stres oluşturulacak sıçanların karaciğer koruyucu etkilerinin göstergesi olarak değerlendirilebilecek karaciğer harabiyet biyobelirteçleri olan serum AST, ALT, LDH, TC, TG, CRE ve üre seviyeleri tespit edilecektir. Ayrıca, eritrosit, karaciğer, beyin ve böbrek dokusu homojenatında antioksidan kapasite etkinliğinin göstergesi olarak değerlendirilebilecek antioksidan enzimlerden paraoksonaz1 (PON1), katalaz (CAT), süperoksid dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon S-

transferaz (GST) enzimi seviyeleri ile redükte glutatyon (GSH) ve lipid peroksidasyon malondialdehit (MDA) düzeylerine bakılacaktır. Bahsi geçen biyolojik parametreler üzerine *C. orientalis* etkilerinin ortaya konulması bilimsel çalışmalar için önem taşımaktadır. Bu alıç türünün sıcak kanlı canlılar üzerinde *in vivo* olarak çalışılmasının, gıda biyokimyası alanındaki araştırmalarla ilgili önemli bir boşluğu dolduracağı kanaatindeyiz.



2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

Akkuş, (1995), glutatyon, hücrelerin serbest radikallerden ileri gelen oksidatif hasardan korunması ile birlikte yabancı toksik maddelerin ortadan kaldırılmasında görev alan reaksiyonlarda da yer almaktadır.

Ames ve ark. (1993), reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bunlar 'antioksidan savunma sistemleri' veya kısaca 'antioksidanlar' olarak bilinen; serbest radikalleri nötralize eden, serbest radikal hasarlarını tamir etmeye yardımcı olan ve vücudun onlardan etkilenmesini minimize eden veya kendini yenilemesini sağlayan kimyasalların bir sınıfıdır.

Blasiak ve ark., (1991), vücut antioksidan savunması yetersiz kaldığı durumlarda bu tür maddeler hedef olmayan organizmaya çeşitli yollarla girmekte ve bu organizmada sinir sistemi, endokrin sistem, immün sistem, karaciğer, kas, kalp, kan, boşaltım ve diğer sistemleri etkileyebilmektedirler.

Bilaloğlu ve Harmandar (1999), Canlı organizmanın serbest radikallerin etkisinden korunması için antioksidatif korunma sistemine sahip olduğu bilinmektedir. Bazı durumlarda antioksidan koruyucu sistemin iyi çalışmamasından dolayı, serbest radikallerin vücutta fazlaştığı görülür. Bu da vücutta bazı hasarlara neden olur, serbest radikallerin miktarı arttıkça önce yaşlanma hızlanır, hücre ölümü, sonra doku ölümüne varan hasarlar oluşur.

Hurst ve ark. (1997), Serbest radikaller, dış orbitallerinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron ihtiva eden atom veya moleküller olup, bu elektronlarını paylaşabilmek için diğer moleküllerle hızla reaksiyona girerler. Böylece somatik hücrelere ve bağışıklık sistemine saldıran ve kanser, alerji, diabet, katarakt, nörodejeneratif hastalıklar, arterioskleroz gibi birçok hastalığın patogeneğinde rol oynayan moleküllerdir.

Kavas, (1989), Serbest radikaller, genelde iç ve dış etkenlere bağlı olarak üretimlerindeki artışı takiben başta membran fosfolipitleri olmak üzere hücresel bileşiklerin tümüne (karbonhidrat, lipit, protein, DNA) zarar vermekte, membranlar

depolarize olmakta, parçalayıcı enzimlerin aktivitesi artmakta, hücre zarının permeabilitesi ve elektrik yük dengesi değişmektedir.

Hidroksil radikali (OH[·]), oluştuğu yerde büyük hasara sebep olur (Keha ve Küfrevioğlu, 2004). Hücrede hemen hemen bütün yapılarla reaksiyona girebilir. Fosfolipidler, karbonhidratlar, proteinler, DNA gibi elektronca zengin birçok molekül hidroksil radikalının hedefinde yer alır. Lipid peroksidasyonunu başlatabilir. Lipid peroksidasyonu hücre zarının yapısını bozar. Geçirgenliğini artırabilir ve hücre ölümüne yol açabilir. DNA üzerinde kırılmalara ve mutajenik etkilere neden olur. Radikal olmayan biyolojik moleküllerle reaksiyona girerek zincirleme reaksiyonlar başlatabilir.

Laganiere ve Yu, (1989), İndirgenmiş glutatyon reaktif ksenobiyotiklere karşı hücrel membran yapılarını korumaya iştirak ettiği bilinen önemli hücrel redoks tepkimelerinde potansiyel biyolojik madde olarak görev alır. Bu önemli fonksiyonları bize devamlı azalan GSH konsantrasyonunun yaşlanma prosesleri ve neoplastik hastalıklarda kolaylaştırıcı faktör olabileceğini göstermiştir.

Sayın ve ark. (2008), süperoksit ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen ürünlerinin endojen üretiminde artış ile karakterize olan oksidatif stres, endotel tabakasının işlev bozukluğunun temel nedenidir. Oksidatif stres kardiyovasküler hastalıklar, kanser, nörolojik hastalıklar, diyabet, yaşlanma ve diğer pek çok hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Oksidatif stres ile ilgili savunma mekanizmaları; bu mekanizmaların engellenmesi, onarımı, fiziksel savunma ve antioksidan savunmayı kapsamaktadır.

Wohaieb ve Godin, (1987), Normal metabolizmada moleküler O₂'nin %98'i oksidazlar yoluyla suya çevrilmektedir. Geriye kalan kısmı ise oksijenazlar yoluyla hücre içi organellerin yapılarını ve fonksiyonlarını değiştiren, membranlarda oksidatif yıkıma neden olan reaktif toksik ürünlere dönüştürülür. Bu O₂ metabolizması ürünlerinin azaltılması enzimatik süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve nonenzimatik (glutatyon (GSH) ve β-tokoferol) hücrel savunma mekanizmalarıyla kontrol edilmektedir.

Bor (2010), Alıç (*C. orientalis*) etanol ekstresinin farelerde farklı dozlarda kullanılmasıyla antinosiseptif, antiinflamatuvar, antitrombotik ve antioksidan etkilerinin olabileceği bildirilmiştir.

Chinnasamy ve ark. (2009), oksidatif stres oluşturulan ratlarda etil alkol ile hazırlanan alıç bitki ekstraktının beyinin nöroglia hücre hasarına ve iskemi–reperfüzyona karşı koruyucu etki gösterdiği, redükte glutasyonu ve lipid peroksidasyonunu olumlu yönde etki ettiği belirlenmiştir.

Marija ve ark. (2014), alıç (*Crataegus nigra*) bitki türünün hidroalkolik ekstraktının sahip olduğu fenolik madde içeriğinden dolayı serbest radikallere karşı antioksidan ve anksiyolitik aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir.

Rabiei ve ark. (2012), alıç bitkisinin farklı bir türünde (*Crataegus pentagynasubsp*) iki farklı ekstraktın *in vitro* olarak kullanılmasıyla bitki meyvesinin sahip olduğu total fenolik ve total flavonoid bileşiklerinin güçlü antioksidan ve radikal süpürücü etkiye sahip olduğu rapor etmişlerdir.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. DeneYlerde Kullanılan Materyaller

Araştırmamızın canlı materyali olan *Wistar albino* cinsi şanlar Bingöl Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi Müdürlüğü DeneY Hayvanları Ünitesinden temin edildi. Çalışmalar sırasında kullanılacak sarf kimyasallar satın alma yoluyla medikallar aracılığı ile temin edildi. Etkilerini araştırmayı düşündüğümüz alıç türü *C. orientalis* Van yöresinin Edremit ilçesinin 38,4245 enlem ve 43,2787 boylam kordinatlı bölgeden temin edilmiştir.

3.2. Bitki Ekstraktlarının Hazırlanması

Liyofilize salin ekstraktı Dalar ve Konczak (2013) metodunun modifiye şekline göre hazırlandı. Van yöresinden temin edilen alıç türü (*C. orientalis*) meyvesinin çekirdekleri ayrıldı ve meyve kısmı alındı (Şekil 3.1). Ayrılan meyve kısmı çalışma zamanına kadar -20°C’de muhafaza edildi. Daha sonra çekirdeksiz bitki meyve numunesinden 50 gr tartılarak bir cam behere konuldu ve 1000 ml saf su ile blenderde parçalandı (Şekil 3.2), homojenize olan karışım bir cam şişeye aktarılıp (Şekil 3.3), üzeri alüminyum folyo ile kapatılıp 24 saat çalkalayıcıda homojenize edildi (Şekil 3.4), daha sonra süzgeçten geçirilen homojenize karışım 10 ml’lik falkon tüplerine pipetlenip 5 dakika 3500 rpm’de santrifüj cihazında santrifüj edildi (Şekil 3.5). Elde edilen supernatant enjektör yardımı ile 0.45 µm’lik hidrofilik filtreden (millipore) geçirildi. Bu işlem yeniden iki defa daha tekrarlandı ve elde edilen tüm supernatantlar aynı kaba konuldu. Filtreden geçirilen sıvıdan 400 ml alınıp evaporatöre bırakılarak +37°C’de yaklaşık 1 saat 40 dakika buharlaştırmak suretiyle çözücüden arındırıldı (Şekil 3.6). İşlem sonunda yoğunlaştırılan ekstrakt falkon tüplerine konularak -80°C’de 48 saat bekletildi. Daha sonra dondurulmuş olan numuneler liyofilizatörde 0.030 mBar basınç ve -54°C’de 3 gün boyunca kurutuldu (Şekil 3.7). Elde edilen liyofilize salin fraksiyonu (Şekil 3.8), deneysel muamele işlemlerine başlayana kadar -20 °C’de muhafaza edildi. Böylece ekstraksiyon işlemi tamamlanmış oldu.



Şekil 3.1. Ekstraksiyon aşaması.



Şekil 3.2. Ekstraksiyon aşaması.



Şekil 3.3. Ekstraksiyon aşaması.



Şekil 3.4. Ekstraksiyon aşaması.



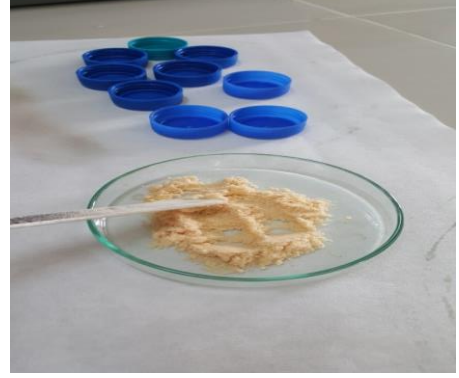
Şekil 3.5. Ekstraksiyon aşaması.



Şekil 3.6. Ekstraksiyon aşaması.



Şekil 3.7. Ekstraksiyon aşaması.



Şekil 3.8. Ekstraksiyon aşaması.

3.3. Deney Hayvanları

Bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı'nın 24.03.2016 tarihli ve 2016/03 sayılı izni ile yapıldı. Çalışmamızda Bingöl Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinden temin edilen 36 adet *Wistar albino* ırkı 3-4 aylık ve ağırlıkları 150-250 g arasında değişen erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar tartılarak canlı ağırlıkları not edildi. Uygulamaya 10 günlük adaptasyon sürecinden sonra başlandı. Sıçanlar ($25\pm 1^{\circ}\text{C}$) oda sıcaklığında 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ışık periyodunda ve *ad libitum* olarak beslendi.

3.4. Deneysel Muamele ve Gruplandırma

Çalışmada kullanılan sıçanlar biri kontrol olmak üzere her grupta 6 adet sıçan olacak şekilde toplam 6 grup oluşturulacaktır.

I.Grup: Normal Kontrol (NK): Bu grubun kontrol grubu olarak adlandırılıp normal sıçan yemi ve musluk suyu ile beslendi.

II.Grup: Karbontetraklorür grubu (CCl_4): Bu gruba ip yolla CCl_4 (0.5 ml CCl_4 + 0.5 ml zeytin yağı = 1 ml/kg / 3günde bir) uygulandı, normal yem ve musluk suyu ile beslendi.

III.Grup: *C. orientalis* grubu 1.doz (CO1): Bu gruba vücut ağırlığına göre kilogram başına 100 mg *C. orientalis* (CO) ekstresi ağızdan gavaj yöntemi (gv) ile verilip normal yem ve musluk suyu ile beslendi.

IV.Grup: *C. orientalis* grubu 2.doz (CO₂): Bu gruba vücut ağırlığına göre kilogram başına 200 mg *C. orientalis* (CO) ekstresi ağızdan gavaj (gv) yöntemi ile verilip normal yem ve musluk suyu ile beslendi.

V.Grup: CCl₄ + *C. orientalis* grubu 1.doz (CCl₄ + CO₁): Bu gruba *ip* yolla CCl₄ (0.5 ml CCl₄ + 0.5 ml zetin yağı = 1 ml/kg / 3 günde bir) uygulandı ve vücut ağırlığına göre kilogram başına 100 mg *C. orientalis* (CO) ekstresi ağızdan gv ile verilip normal yem ve musluk suyu ile beslendi.

VI.Grup: CCl₄ + *C. orientalis* grubu 2.doz (CCl₄ + CO₂): Bu gruba ise *ip* yolla CCl₄ (0.5 ml CCl₄ + 0.5 ml zetin yağı = 1 ml/kg / 3 günde bir) uygulandı ve vücut ağırlığına göre kilogram başına 200 mg *C. orientalis* (CO) ekstresi ağızdan gavaj yöntemi ile verilip normal yem ve musluk suyu ile beslendi (Kim, 2009).

Sıçanlar uygun oda sıcaklığında 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık döngüsünde 21 gün bu muamelelere tabi tutuldu ve kafesleri her gün temizlendi. Ayrıca 3 günde bir gurupların yem ve su tüketimleri not alınıp her sıçanın haftalık kilo kaybı ve artışı not edildi.

3.5. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması

Deney 21 günlük muamele sonunda sıçanlar % 10'luk ketaminle anesteziye alındıktan sonra, gerekli olan kan enjektörler yardımıyla hayvanların kalbinden alındı. Kanlar EDTA'lı ve biyokimya cam tüplere alındı. EDTA'lı tüpdeki kan eritrosit paketi için kullanıldı biyokimya tüpündeki ise serumda yapılacak parametreler için kullanıldı. Eritrositlerdeki malondialdehit içerikleri ve redükte glutatyon seviyesi tayinleri aynı gün gerçekleştirildi. Eritrosit paketleri elde edildikten sonra derin dondurucuda -80 °C'de PON1, KAT, SOD, GSH-Px, GST ve GSH aktivite tayinlerine kadar saklandı. Deneme sonunda ketamin ile bayıltılan sıçanların eritrosit, karaciğer, beyin ve böbrek dokuları alındıktan sonra fizyolojik suyla yıkanıp fosfat tamponu çözeltisinden geçirildikten sonra analizlerin yapılacağı zamanına kadar derin dondurucuda (-80 °C) muhafaza edildi. Dokularda yapılacak analizlerin tayini için doku ekstraksiyonları gerçekleştirildi (Xia ve ark., 1994).

3.6. Eritrosit Paketinin Hazırlanması

Yapılan deney sonunda gerekli olan kan enjektörler yardımıyla hayvanların kalbinden EDTA'lı cam tüplere alındı. Bir saat +4 °C'de bekletildikten sonra 3000 rpm'de +4 °C'de soğutmalı santrifüjde 15 dakika santrifüj edildi. Oluşan plazma atılarak altta kalan hacme eşit oranda serum fizyolojik (%0.9 NaCl) eklenerek eritrositlerin yıkanması gerçekleştirildi. Serum fizyolojik eklenen tüpler +4 °C'de 2000 rpm'de 8 dakika santrifüj edildi. Eritrosit yıkama işlemi üç kez tekrarlandı. Elde edilen eritrosit paketinde MDA tayini gerçekleştirildikten sonra ayrıca, eritrosit, karaciğer, beyin ve böbrek dokusu homojenatın da antioksidan kapasite etkinliğinin göstergesi olarak değerlendirilebilecek antioksidan enzimlerden PON1, CAT, SOD, GPx, GST enzim aktiviteleri ve GSH ile düzeylerinin tayinine kadar eritrosit paketleri derin dondurucuda -80 °C'de muhafaza edildi.

3.7. Doku Süpernatantların Eldesi

Dokularda antioksidan enzim ve MDA tayinleri için karaciğer, beyin ve böbrek doku ekstraksiyon işlemi için 0.32 mol/L sukroz, 1 mmol/L EDTA ve 10 nm/L Tris HCl (pH 7.4) içeren doku homojenat tamponu çözeltisi hazırlandı (Xia ve ark., 1994). Precisa marka dıigital hassas terazide 500 mg tartılan dokular herbiri ayrı ayrı olacak şekilde alınarak üzerine 2 ml soğuk tampon eklendi. Dokular cam bagetle iyice ezilerek Ultrasonic Processor homojenizatörde 5 dakika homojenize edildi. Ekstrakta 3ml daha doku homojenat tamponu eklenerek hemen +4 °C'de 30 dakika 9500 rpm'de BHG Hermle soğutmalı santrifüj cihazında +4 °C'de santrifüj edildi. Karaciğer, beyin ve böbrek dokusundan elde edilen berrak süpernatantlar hedeflenen PON1, CAT, SOD, GPx, GST enzim aktiviteleri ve GSH ve MDA düzeylerinin analizleri yapılacak zamana kadar kullanılmak üzere ependorf tüplerine pörsümlenip -80 °C'de muhafaza edildi.

3.8. Analizlerin Yapılması

3.8.1. Serum Parametrelerin Belirlenmesi

Serum biyobelirteçleri (AST, ALT, LDH, TC, TG, Kreatinin ve Üre) otoanalizator (ARCHITECT-C16200) ile hazır kitler (Abbott) kullanılarak belirlendi.

3.8.2. MDA Tayini

Prensip: Yağ asitlerinin, serbest radikallerle reaksiyonu sonucu oluşan peroksidasyon ürünlerinden MDA, tiyobarbiturik asit (TBA) ile renkli forma girmesi ile ölçüldü (Jain ve ark., 1989).

Ayırıcılar:

- 1.EDTA Çözeltisi (0.1 M) : 37.224 g EDTA- $\text{Na}_2\text{H}_2\text{O}$ 1 litre distile suda eritildi.
- 2.BHT Çözeltisi (%88) : 0.220 g BHT 25 ml mutlak alkolde çözdürüldü.
- 3.NaOH Çözeltisi (0.05 N) : 2 g NaOH 1 litre distile suda eritildi.
- 4.TBA Çözeltisi (%1) : 1 g TBA 100 ml'ye 0.05N NaOH ile tamamlandı.
- 5.TCA (% 30) : 30 g TCA 100 ml distile suda eritildi.
- 6.Fosfat Tamponu : 8.1 g NaCl, 2.302 g Na_2HPO_4 , 0.194 g NaH_2PO_4 distile suda eritilerek 1 litreye tamamlanarak hazırlandı pH' 7.4 ayarlandı.

Deneyin yapılışı: Lipid peroksidasyon ürünü MDA seviyesi, TBA reaktifi ile renk reaksiyonu sonucu Shimadzu UV/VIS-1201 spektrofotometrede maksimum 532 nm'de absorbanslar ölçüldü. Bir tüpe ekstraksiyon işlemleri gerçekleştirilmiş eritrosit paketi veya doku süpernatantlarından 200 μl alınarak üzerine 800 μl fosfat tamponu ve 25 μl BHT ile süspanse edildi. Sonra 500 μl %30'luk TCA eklenip tüpler vortekslenip karıştırılarak 2 saat $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 'de buzdolabında bekletildi. Sonra 15 dakika 2000 rpm'de santrifüj edilerek süpernatantın 1 ml'si alınarak başka tüplere aktarıldı. Bunların üzerine 75 μl EDTA $\text{Na}_2\text{H}_2\text{O}$, 250 μl TBA eklenip tüpler vortekslenip 15 dakika sıcak su banyosunda ($90\text{ }^\circ\text{C}$) bekletildi. Sonra tüpler oda ısısına getirilerek 532 nm'de optik dansiteleri (eritrositlerde 532 nm OD den 600 nm OD çıkartılarak hemoglobindeki MDA miktarı ortadan kaldırıldı) ölçüldü. (Jain ve ark., 1989).

$$A = a \times b \times c$$

A = Absorbans a = Ekstinksiyon katsayısı

b = Işık yolu c = Konsantrasyon

$$1. \text{Sulandırma} : 0.2 + 0.8 + 0.025 + 0.5 = 1.525 / 0.2 = 7.625$$

$$2. \text{Sulandırma} : 1 + 0.075 + 0.25 = 1.325 / 1 = 1.325$$

$$\text{Sonuç} = 7.625 \times 1.325 = 10.103125 = F$$

$$c = A/a \times b = (A/\text{mol} \times \text{cm}) / (1.56 \times 10^5 \times \text{lt}) \times (1/\text{cm}) \times (10^9 \text{ nM}/\text{mol}) \times (\text{lt}/10^3 \times \text{ml})$$

$$c = A \times 1 \times F \times 10 / 1.56 = \text{nmol/g doku veya nmol/g eritrosit olarak hesaplandı.}$$

3.8.3. GSH Tayini

Prensip: EDTA'lı kanın distile su ile hazırlanan hemolizinde, sülfidril (SH) taşımayan tüm proteinler çöktürücü (presipitasyon) çözelti ile çöktürüldü. İndirgenmiş glutatyon (GSH), elde edilen berrak sıvıda sülfidril gruplarının 5,5'- (2-ditiobis) nitrobenzoik asit (DTNB) ile reaksiyonu sonucu sarı rengin oluşumu ile ölçüldü. EDTA'lı kanlarda GSH seviyesi, 24 saat içerisinde, Perkin Elmer Lambda 1A UV/VIS Spektrofotometre'de 412 nm'de gerçekleştirildi (Beutler ve ark., 1963; Rizzi ve ark., 1988).

Ayrıçlar:

1. Çöktürücü Çözelti: 1.67 g metafosforik asit, 0.2 g disodyum etilen diamin tetraasetik asit (EDTA), 30 g NaCl 100 ml'ye distile suda eritilerek tamamlanarak hazırlandı.
2. Fosfat Çözeltisi: 0.3 M disodyum fosfat distile su ile hazırlandı.
3. DTNB (Ellman's Ayrırıcı): 40 mg DTNB, %1 sodyum sidrat, 100 ml'ye distile su ile tamamlanarak hazırlandı.

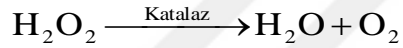
Deneyin yapılışı: EDTA'lı tüpe alınan tam kandan 200 µl alındı. Bunun üzerine 1.8 ml distile su eklendi ve hemoliz gerçekleştirilip 3 ml çöktürücü çözelti ile hemolizat karıştırıldı. Bu karışım 5 dakika bekledikten sonra watman süzgeç kağıdından (N.42) süzüldü. Süzülen numunedan elde edilen süpernatantın 2 ml'si başka tüpe aktarıldı. Üzerine 8 ml fosfat çözeltisi, 1 ml DTNB ayırıcı eklendi. Blank için 2 ml çöktürücü çözeltisi (3 kısım çöktürücü çözelti + 2 kısım distile su), 8 ml fosfat çözeltisi ve 1 ml DTNB ayırıcı tüpe alınarak hazırlandı. Standart için ise 40 mg GSH çözeltisi taze

olarak hazırlandı. Perkin Elmer Lambda 1A UV/VIS spektrofotometrede 412 nm'de blanka karşı standart numunelerin optik dansiteleri okutuldu. Sonuçlar mg/dl tüm kan olarak hesaplandı. Eritrositte GSH miktarı için hematokrit değeri ölçülüp tüm kandaki GSH miktarı, hematokrit değerine bölünerek bulundu (Beutler ve ark., 1963; Rizzi ve ark., 1988).

3.8.4. KAT Tayini

Prensip: Enzim aktiviteleri eritrosit paketi ve doku süpernatantlarda ölçüldü. Katalaz enziminin aktivite tayini, 37 °C'de ve 240 nm'de H₂O₂'in tüketilme esasına dayanan spektrofotometrik metoda göre tespit edildi (Aebi, 1974).

Katalaz, aşağıdaki reaksiyona göre H₂O₂'in suya ve oksijene ayrılmasını katalizler.



Katalaz tarafından H₂O₂'in dekompoze olma oranı, spektrofotometrede 240 nm dalga boyunda okundu. Çünkü H₂O₂, ışığı bu dalga boyunda absorbe etmektedir.

Kullanılan solüsyonlar aşağıda tablodaki gibi hazırlanarak fosfat tamponları hazırlandı.

Çizelge 3.1. KAT fosfat tamponun hazırlanışı (pH:7,5)

Kimyasal	MA(g/mol)	50 mM (g)	Son Hacim dH ₂ O (mL)	Solüsyon adı
KH ₂ PO ₄	136,09	6.85	1000	A
Na ₂ HPO ₄ .12H ₂ O	358,14	17.907	1000	B1
Na ₂ HPO ₄ .2H ₂ O	178,14	8.97	1000	B2
Na ₂ HPO ₄ (saf)	141,96	7.08	1000	B3

Çizelge 3.2. KAT fosfat tampon solüsyonların karıştırılarak hazırlanması

50 mM (L) Fosfat tamponu	A Solüsyonu (mL)	B Solüsyonu (mL)
pH 7.5 için	160	840

H₂O₂ çözeltisi absorbansı 0.500 nm'ye tampon ile ayarlanmış olan H₂O₂'li fosfat tamponudur. Yaklaşık 300 mL, pH 7.50 mM olan fosfat tamponu renkli kaba (plastik, cam, mika olabilir) aktarılır. Spektrofotometre 240 nm'de fosfat tamponuna göre sıfırlanıp renkli kaptaki tampona 10-20 µL hacimlerle H₂O₂ ilave edilir. Optik Dansite (OD) 0.500 nm dalga boyunda ayarlanıncaya kadar devam edilir.

Deneyin yapılışı: Numune ilavesinden sonra kuartz küvetin ağzı bekletilmeden kapatılır ve hemen küvet alt-üst edilip absorbans okunur. Absorbans azalması, her 15 sn'de bir defa olmak üzere 5 dakika süre ile kaydedilir. Hesaplama 1 dakikalık lineer absorbans azalmasının en yüksek (OD₁) ve en düşük (OD₂) değerleri esas alınır.

Çizelge 3.3. KAT tampon ve örneklerin küvete pipetlenmesi

	Kör (mL)	Numune (mL)
Fosfat Tamponu	2.99	-
H ₂ O ₂ çözeltisi	0.01	-
H ₂ O ₂ 'li fosfat tamponu	-	2.99
Süpernatant	-	0.01

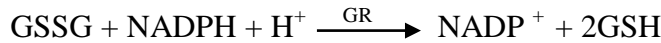
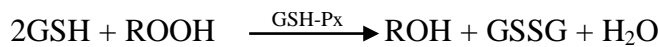
Hesaplama

$$K = \{[2.3 \times \log (OD_1 / OD_2)] / \Delta t \text{ (sn)}\} \quad (3.1)$$

Formülü ile hesaplanarak katalaz aktivitesi dokular için U/g doku, eritrositler için U/mL olarak hesaplandı.

3.8.5. GSH-Px Tayini

Prensip: Glutasyon peroksidaz, kümen hidroperoksinin GSH varlığında indirgenmesini katalizler. Kümen hidroperoksidin indirgenmesiyle oluşan glutasyonun formu GSSG, GR ve NADPH varlığında NADPH'ın NADP⁺ ye yükseltgenmesiyle indirgenir. Enzim aktivitesi, 340 nm'de absorbanstaki değişim izlenerek tayin edildi (Paglia ve Valentine, 1967).



<u>Ayrıçlar</u>	<u>Konsantrasyonları</u>
1.Ayrıç (R1a)	
Glutasyon	4.0 mmol/l
G. Redüktaz	≥ 0.5 U/l
NADPH	0.34 mmol/l
2.Tampon (R1b)	
Fosfat	0.05 mol/l pH 7.2
EDTA	4.3 mmol/l
3.Kumen Hidroperoksit (R2)	0.18 mmol/l
4.Sulandırma Ayıracı (R3)	

Deneyin yapılışı: Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesi, Randox-Ransel enzim kitleri ile Shimadzu UV/VIS-1201 spektrofotometrede 340 nm'de ultraviyole metotla 37 °C'de ölçüldü (Randox Lab., 2013). Analiz materyali olarak daha önce hazırlanan ve analiz zamanına kadar derin dondurucuda (-80 °C) muhafaza edilen eritrosit paketi ve doku süpernatantları kullanıldı. Analiz için eritrosit paketinden 10 µl alınarak, 2 ml sulandırma ayıracı ile sulandırıldı (F = 201).

Çizelge 3.4. GSH-Px ayrıçların küvete pipetlenmesi

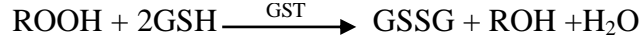
	Sulandırılmış Örnek	Ayrıç Körü
Örnek veya dH ₂ O	10 µl	10 µl
Ayrıç (R1)	500 µl	500 µl
Kumen (R2)	20 µl	20 µl

Küvetler karıştırılarak, örnek ve körün absorbanları 1 dakika sonra okutuldu. Zaman başlatılmasından 1 ve 2 dakika sonra absorbanlar tekrar okunarak dakika absorban değişimi hesaplandı.

Hesaplama: U/g doku veya ml eritrosit paketi = $8412 \times 75 \mu\text{l} \Delta A_{340 \text{ nm}} / \text{dakika}$. Örnek ve körün U/g tüm doku sonuçları için, örnek değerden (U/g), kör değeri (U/g) çıkarıldı. Sulandırma faktörde hesaba katılarak sonuçlar tüm dokuda U/g doku, eritrositler için U/ml olarak hesaplandı

3.8.6. GST Tayini

Prensip: Glutasyon S-transferaz, 1-kloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB) ile glutasyonun –SH grubu arasındaki tepkimeyi katalizler. Enzim aktivitesi 340 nm’de 37° C’de CDNB ile glutasyon konjugasyon şiddetini ölçerek tespit edildi (Mannervik ve Guthenberg, 1981).



Dokuda GST enzim tayini: Analiz materyali olarak daha önce hazırlanan ve analiz zamanına kadar derin dondurucuda (-80 °C) muhafaza edilen eritrosit paketi ve doku süpernatantları çözdürülüp 3 ml kuvarz küvette, 340 nm de absorbans ölçümü gerçekleştirildi. Absorbanslar, 3 dakika boyunca 15 saniyede bir kaydedildi. Absorbans aralığındaki değişimin lineer olduğu kısımdan dakika başına absorbans değişimi tespit edilerek (EU = 3 (A / 9.6) formülünden sulandırma faktörünü de hesaba katılıp hesaplamalar yapıldı. Sonuçlar dokular için U/g doku, eritrositler için U/ml olarak hesaplandı (Habig ve ark., 1991).

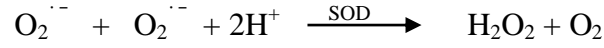
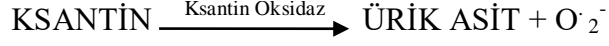
Çizelge 3.5. GST aktivitesi ölçümünde kullanılan çözelti ve numune oranları

	Kör	Numune	Son konsantrasyon
PBS	2.7 ml	2.7 ml	0.1 M
Distile Su	0.1 ml	-	-
CDNB	0.1 ml	0.1 ml	1 mM
GSH	0.1 ml	0.1 ml	1 mM
Süpernatant	-	0.1 ml	-

3.8.7. SOD Tayini

Prensip: Süperoksid dismutazın rolü, oksidatif enerji basamağında üretilen toksik süperoksid radikalini (O₂⁻), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve moleküler oksijene (O₂) dismutasyonunu hızlandırmaktır. Bu metotla aşağıdaki formülde görüldüğü gibi ksantin ve ksantin oksidaz kullanılarak süperoksid radikali, 2-(2-iodophenyl)-3-(4-nitrophenol)-

5-phenyltetrazolium chloride (INT) ile kırmızı boya formuna dönüşür. SOD aktivitesi, bu reaksiyonun inhibisyon derecesi ile ölçülür (McCord ve Fridovich, 1969).



<u>Ayırçalar</u>	<u>Konsantrasyonları</u>
1.Karışık Substrat	
Ksantin	0.05 mmol/L
I.N.T.	0.025 mmol/L
2.Tampon	
CAPS	40 mmol/L, pH 10.2
EDTA	0.94 mmol/L
3.Ksantin Oksidaz (XO)	80 U/L
4.Standart	5.70/mL

Deneyin yapılışı: SOD enzim aktivitesi Randox-Ransod enzim kiti ile spektrofotometrede (Shimadzu UV/VIS-1201) 505 nm'de 37 °C'de ölçüldü (Randox Lab., 1996). Analiz materyali olarak daha önce hazırlanan ve analiz zamanına kadar -80 °C'de derin dondurucuda muhafaza edilen eritrosit paketi ve supernatantlar kullanıldı. Eritrosit paketi ve supernatant 10 µl alınarak 2500 µl 0.01 M fosfat tamponu (pH = 7.0) ilave edilerek 251 katı sulandırıldı (F=251). İnhibisyonun %30-60 arası olması sağlandı. Küvete aşağıdaki ayırçalar pipetlendi.

Çizelge 3.6. Küvete SOD ayıraçların pipetlenmesi

	Standart S1 (µL)	Standart S2 (µL)	Örnek (µL)	Kontrol (µL)
Sulandırılmış Ransod Ör.	15	-----
Standart	15
Suland Ör.	15
Sulandırılmış Kontrol	15
Karışık Substrat (R1)	500	500	500	500
Ksantin Oksidaz (R2)	75	75	75	75

İçerik karıştırılarak ve ilk absorbans A_1 30 saniye sonra okunarak eş zamanlı olarak başlatıldı. Son absorbans A_2 3 dakika sonra okundu.

Hesaplama: Spektrofotometreden alınan optik dansite sonuçları aşağıdaki denklemde yerine konarak SOD enzimi % inhibisyonları hesaplandı.

$$100 - \frac{(\Delta A_{StdDk} \times 100)}{(\Delta A_{BlankDk})} = \% \text{İnhibisyon} \quad 100 - \frac{(\Delta A_{ÖrnekDk} \times 100)}{(\Delta A_{BlankDk})} = \% \text{İnhibisyon}$$

SOD enzim aktivitesinin hesaplanması için standart grafiği elde edildi. Standart grafikten elde edilen $y = 48,85 \ln(x) - 12,218$ formülü ile sulandırma faktörü de hesaba katılarak SOD aktivitesi U/g doku ve U/mL eritrosit olarak hesaplandı.

3.8.8. Doku homojenatında PON1 enzim düzeyinin belirlenmesi

Doku homojenatında PON1 düzeyi seviyesi otoanalizatör (ARCHITECT-C8000) ile hazır kitler (Rel Assay) kullanılarak belirlendi.

3.9. İstatistik Analizler

Ortalama ve standart sapma ($\bar{X} \pm SD$) hazır program kullanarak standart metotlara göre, grup ortalamaları arasındaki fark ise ANOVA One way kullanılarak ortaya konuldu. Testlerin önem derecesi, $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (İkiz ve ark., 1996).



4. BULGULAR

Yapılan bu çalışmada 21. günün sonunda ratların günlük yem ve su tüketim miktarları ölçüldü ve haftalık kilo ölçümleride yapıldı. Elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibi tablo ve grafiklerle gösterildi.

Çizelge 4.1. Deneme başlangıcı ve sonunda canlı hayvan ağırlıkları, günlük su ve yem tüketim miktarları

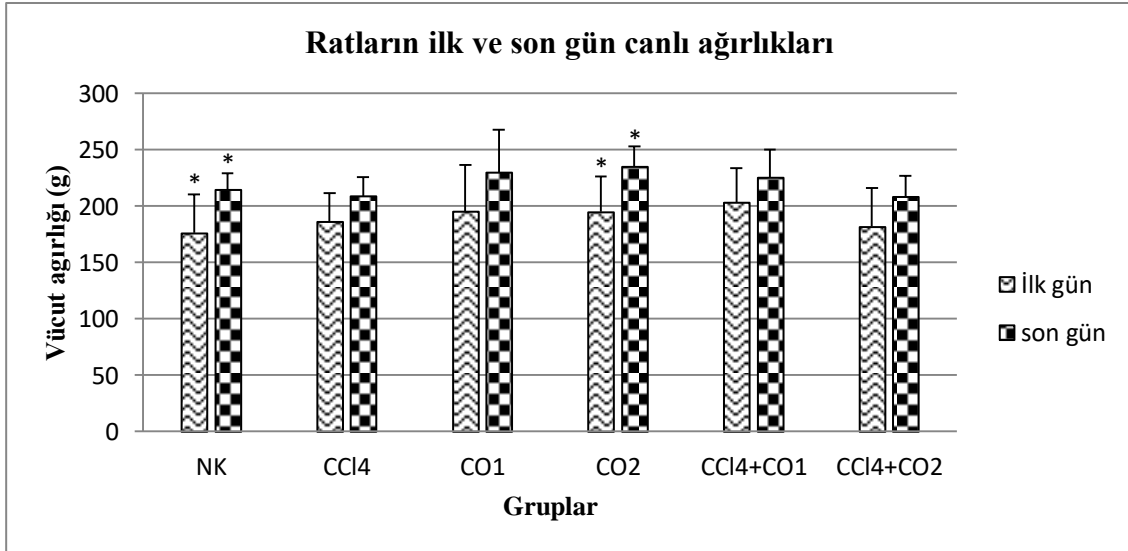
	GRUPLAR					
	NK	CCl ₄	CO1	CO2	CCl ₄ +CO1	CCl ₄ +CO2
	X± SD	X± SD	X± SD	X± SD	X± SD	X± SD
Vücut Ağırlığı						
Muamele Öncesi	176,0±34	186,2±25,3	195,3±41,4	194,7±31,1	203±30,2	181,7±34,2
Muamele Sonrası	214,3±14,4*	208,7±17	230±37,7	235±17,9*	225,3±24,8	208±18,6
Rat başına düşen tüketim						
Tüketilen yem (g)	19,2±1,9	15,7±2,7*	18,6±1,5	17,8±1,6	13,7±2,8*	14,8±3*
Tüketilen su (ml)	31,4±4,3	23,5±3,5*	33,2±3,4	31,7±3,8	24,3±4,5*	25±4,6*

* İlk gün ile songün arasındaki ratlarda oluşan canlı kilo değişimleri istatistiki olarak anlamlı bulundu (p<0.05).

*Günlük rat başına düşen yem tüketim ortalaması ölçümlerinde kontrol grubuna göre diğer gruplar arasındaki farklar istatistiki olarak anlamlı bulundu (p<0.05).

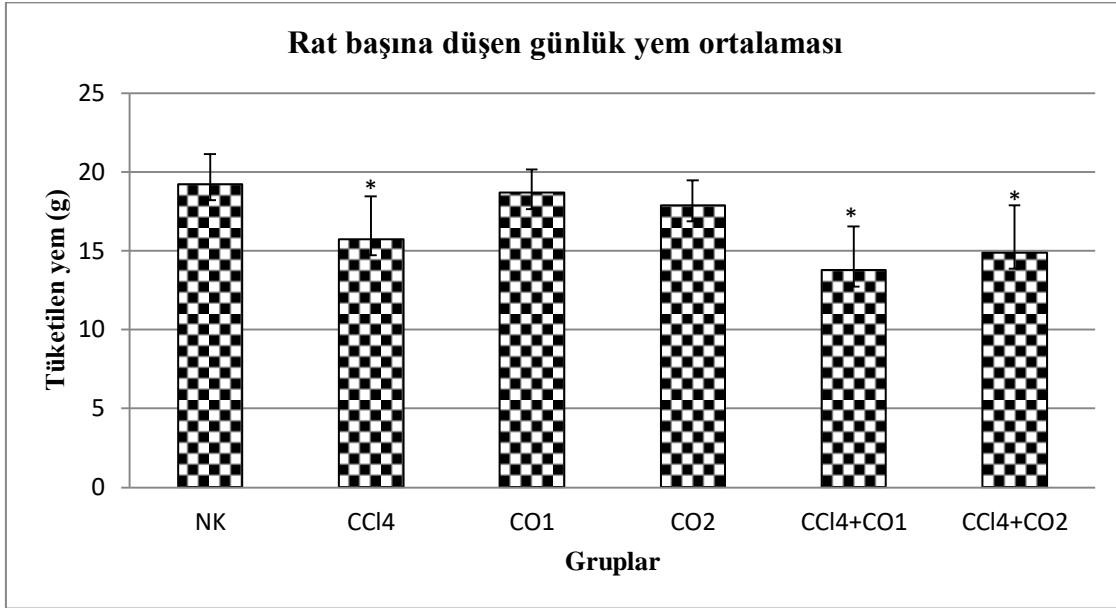
*Günlük rat başına düşen su tüketim ortalaması ölçümlerinde kontrol grubuna göre diğer gruplar arasındaki farklar istatistiki olarak anlamlı bulundu (p<0.05).

Şekil 4.1. Uygulamanın ilk günü ve uygulamanın son günü ratların canlı ağırlıkları.



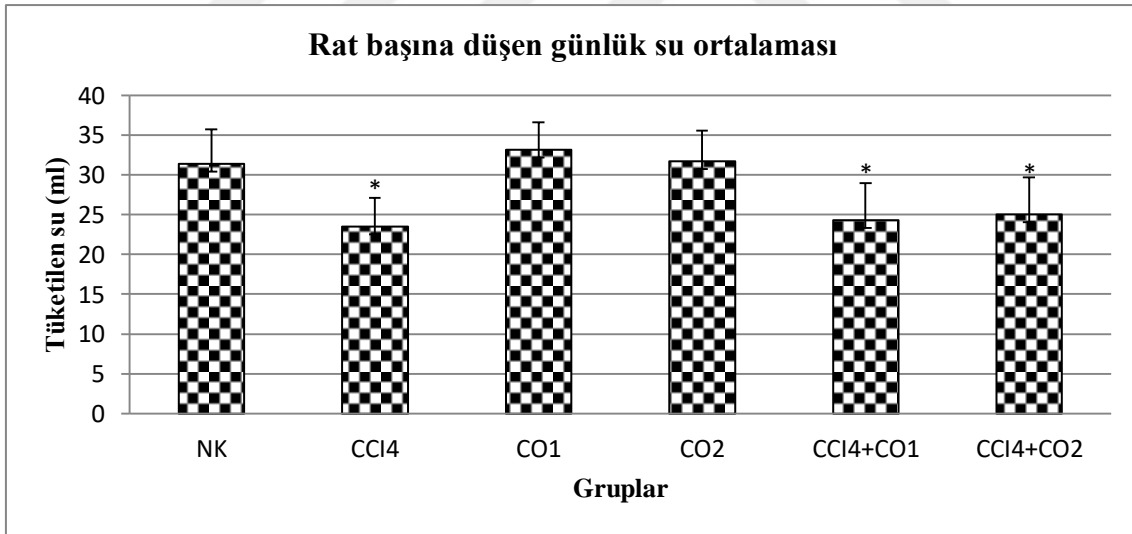
* İlk gün ile songün arasındaki ratlarda oluşan canlı kilo değişimleri istatistiki olarak anlamlı bulundu (p<0.05).

Şekil 4.2. Guruplara göre rat başına düşen günlük tüketilen yem ortalamaları.



*Günlük rat başına düşen yem tüketim ortalaması ölçümlerinde kontrol grubuna göre diğer gruplar arasındaki farklar istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Şekil 4.3. Guruplara göre rat başına düşen günlük tüketilen su ortalamaları.



*Günlük rat başına düşen su tüketim ortalaması ölçümlerinde kontrol grubuna göre diğer gruplar arasındaki farklar istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Çizelge 4.1 ve Şekil 4.1'deki sonuçlara bakıldığında; NK grubu ile CO2 grubu uygulamanın ilk ve son günü arasındaki canlı ağırlıklarına bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) olduğu gözlemlendi. Buna rağmen CCl₄, CO1, CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarında ise uygulamanın başlangıç ve son günleri için not edilen canlı ağırlıklarına bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p>0.05$) bir fark bulunmadı.

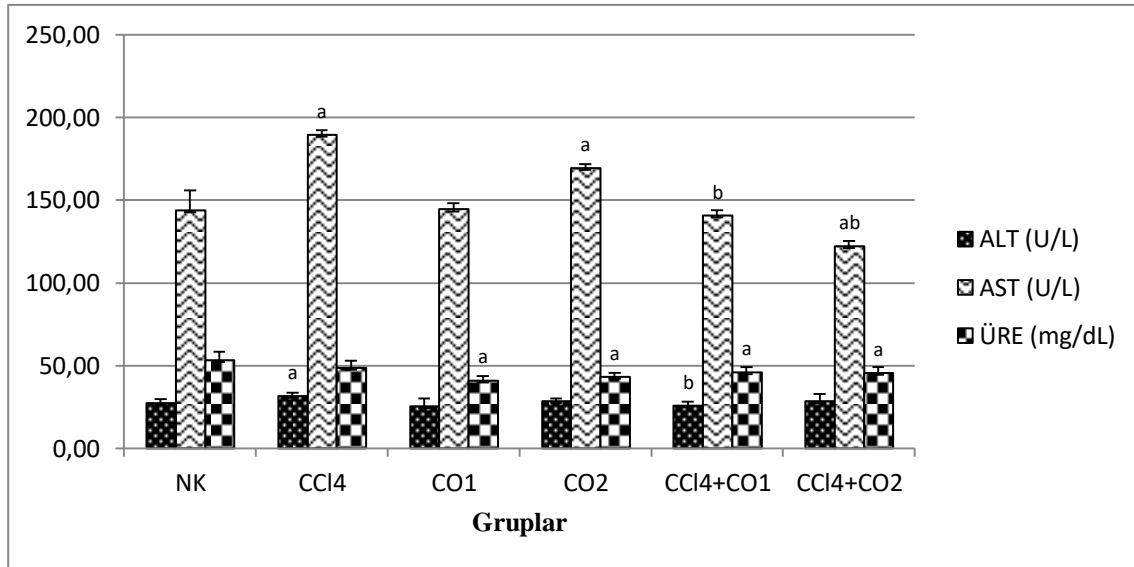
Çizelge 4,1 ve Şekil 4.2 ile Şekil 4.3’ deki sonuçlara bakıldığında ise canlıların deney süresince tükettikleri yem ve su miktarı NK grubuna göre kıyaslandığında CCl_4 , CCl_4+CO_1 ve CCl_4+CO_2 gruplarında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0.05$). CCl_4 uygulanmayan CO_1 ve CO_2 gruplarında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Çizelge 4.2. Gruplara göre bazı kan serum biyokimyasal değerleri

PARAMETRELER	GRUPLAR					
	NK	CCl_4	CO_1	CO_2	CCl_4+CO_1	CCl_4+CO_2
	X± SD	X± SD	X± SD	X± SD	X± SD	X± SD
ALT (U/L)	27,50±2,42	31,50±2,34 ^a	25,33±4,84	28,50±1,87	25,83±2,31 ^b	28,67±4,13
AST (U/L)	143,83±12,29	189,33±3,01 ^a	144,33±3,78	169,17±2,79 ^a	140,50±3,62 ^b	122,17±3,06 ^{ab}
ÜRE (mg/dL)	53,17±5,19	48,67±4,41	41±2,61 ^a	43,17±2,40 ^a	46±3,16 ^a	45,50±3,73 ^a
CRE (mg/dL)	0,49±0,05	0,50±0,08	0,46±0,05	0,50±0,07	0,43±0,04	0,49±0,04
LDH (U/L)	1288,83±37,92	2508±99,80 ^a	1646,67±54,87 ^a	1521,67±163,58 ^a	2275,83±270,71 ^a	1835±52,44 ^{ab}

a: NK grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$). b: CCl_4 grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$).

Şekil 4.4. Gruplara göre ratların serum ALT, AST ve ÜRE enzim düzeyleri.



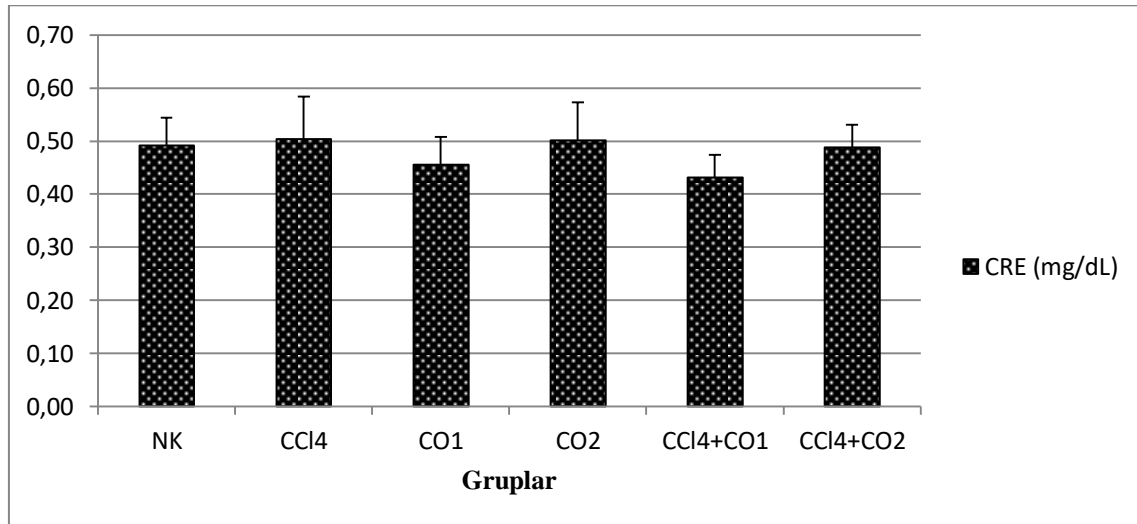
a: Kontrol (NK) grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$). b: Karbon tetraklorür (CCl_4) grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$).

Çizelge 4.2 ve Şekil 4.4' de belirtildiği üzere grupların ALT düzeyleri; CCl₄ grubundaki değer NK grubu ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0.05$) bulunurken, CO1, CO2, CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler NK grubu ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan önemli bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$). CCl₄+CO1 grubundaki değerler CCl₄ grubuna göre kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0.05$) farklar gözlenirken, CCl₄+CO2 grubundaki değer CCl₄ grubuna göre kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Gruplara göre ratların AST düzeylerine bakıldığında; CCl₄, CO2 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler NK grubuna göre kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0,05$) farklar gözlenirken, CO1 ve CCl₄+CO1 gruplarındaki değerler NK grubuna göre kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmemiştir ($p > 0.05$). CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler CCl₄ grubuna göre kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmiştir ($p < 0.05$).

Yine ratların gruplarına göre belirtildiği üzere ÜRE düzeyleri; CO1, CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler NK grubu ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0.05$) farklar gözlenmişken, CCl₄ ve CO2 gruplarındaki değerler NK grubu ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$).

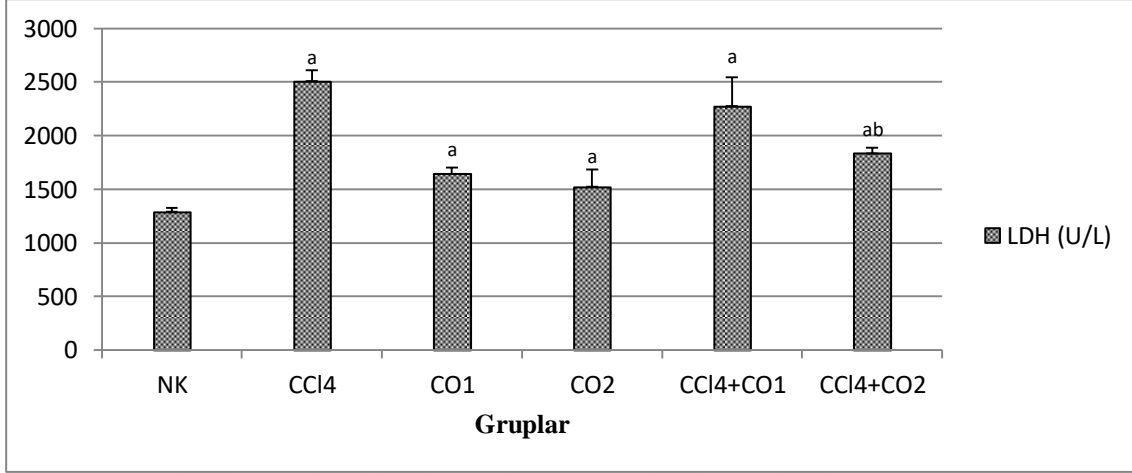
Şekil 4.5. Gruplara göre ratların serum CRE düzeyleri.



a: NK grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$). b: CCl₄ grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

Çizelge 4.2 ve Şekil 4.5’ de belirtildiği üzere grupların serum CRE düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Şekil 4.6. Gruplara göre ratların serum LDH enzim düzeyleri.



a: NK grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$). b: CCl₄ grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$).

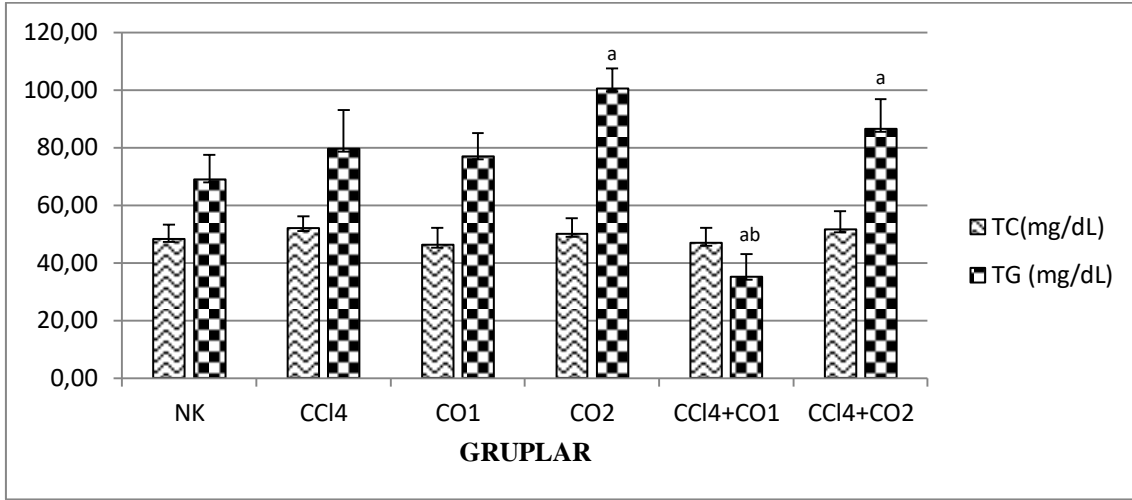
Çizelge 4.2 ve şekil 4.6’ da belirtildiği gibi ratlardaki serum LDH düzeyleri; CCl₄, CO1, CO2, CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmiştir ($p<0.05$). Ayrıca CCl₄+CO2 grubundaki değer CCl₄ grubundaki değerlerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) farklar gözlenirken, CCl₄+CO1 grubundaki değerler CCl₄ grubundaki değerlerle kıyaslandığında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Çizelge 4.3. Gruplara göre ratların trigliserit ve total kolesterol düzeyleri

PARAMETRE	GRUPLAR					
	NK X± SD	CCl ₄ X± SD	CO1 X± SD	CO2 X± SD	CCl ₄ +CO1 X± SD	CCl ₄ +CO2 X± SD
TG (mg/dL)	68,83±8,57	79,50±13,49	76,83±8,28	100,50±6,89 ^a	35,17±7,78 ^{ab}	86,50±10,23 ^a
TC (mg/dL)	48,17±5,08	52±4,24	46,17±6,05	50±5,59	46,83±5,27	51,67±6,22

a: NK grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$). b: CCl₄ grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$).

Şekil 4.7. Gruplara göre ratların serum TG ve TC düzeyleri.



a: NK grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$). b: CCl₄ grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

Çizelge 4.3 ve şekil 4.7' de belirtilen sonuçlara göre ratların serum TG düzeyleri; CO₂, CCl₄+CO₁ ve CCl₄+CO₂ gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlemlendi ($p < 0.05$). CCl₄ ve CO₁, gruplarındaki değerler NK grubundaki değerlerle kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmemiştir ($p > 0.05$). Yine CCl₄+CO₁ grubundaki değer CCl₄ grubu ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0.05$) farklar gözlenmiş olup, CCl₄+CO₂ grubundaki değerler CCl₄ grubundaki değerlerle kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

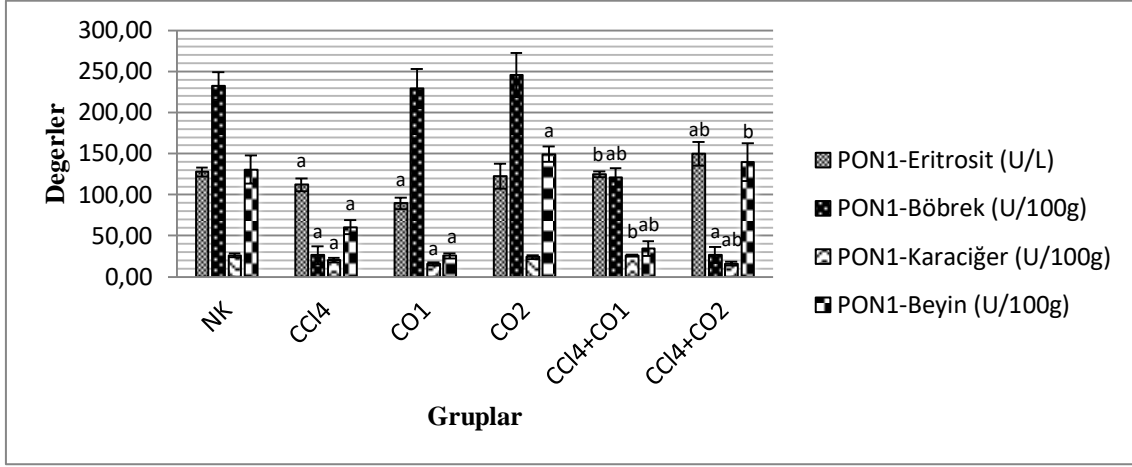
Gruplarına göre ratların TC düzeyleri; CCl₄, CO₁, CO₂, CCl₄+CO₁ ve CCl₄+CO₂ gruplarındaki değerler NK gruplarındaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmemiştir ($p > 0.05$). CCl₄+CO₁ ve CCl₄+CO₂ gruplarındaki değerlerle CCl₄ grubundaki değerler kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Çizelge 4.4. Gruplara göre ratların bazı dokularındaki paraoksonaz1, lipid proksidasyon ve antioksidan enzim değerleri

DOKULAR	PARAMETRELER	GRUPLAR					
		NK	CCl ₄	CO1	CO2	CCl ₄ +CO1	CCl ₄ +CO2
		X± SD	X± SD	X± SD	X± SD	X± SD	X± SD
ERİTROSİT	MDA(nmol/ml)	16,73±4,97	31,95±8,16 ^a	15,43±6,62	16,51±3,85	29,76±5,22 ^a	30,34±7,85 ^a
	GSH(mg/ml)	3,92±0,50	3,60±0,08	3,26±0,39 ^a	3,23±0,10 ^a	3,25±0,46 ^a	3,53±0,60
	GST(U/ml)	2,27±0,17	1,90±0,46	1,83±0,52	2,08±0,31	1,99±0,37	1,90±0,18 ^a
	PON1(U/L)	127,67±5,28	112±7,56 ^a	89,50±7,18 ^a	122,50±15,41	125±3,58 ^b	149,83±14,55 ^{ab}
	CAT(U/ml)	163,93±28,70	213,96±8,95 ^a	183,59±13,89	186±7,17	183,86±12,33 ^b	156,79±17,53 ^b
	GPX(U/ml)	1240,90±56,18	568,31±21,35 ^a	1055,87±33,09 ^a	1108,26±53,50 ^a	1181,85±68,91 ^b	639,48±106,68 ^a
	SOD(U/ml)	2286,07±13,72	2279,50±10,09	2282,76±4,36	2293,77±8,53	2292,20±8,95 ^b	2268,66±12,24 ^a
	BEYİN	MDA(nmol/g)	53,64±10,59	75,44±8,33 ^a	43,00±9,20	61,78±7,60	73,83±13,89 ^a
GSH(mg/g)		21,64±1,62	24,13±4,47	29,81±3,60 ^a	27,17±3,06 ^a	22,16±2	24,24±2,31 ^a
GST(U/g)		13,62±2,59	20,08±2,24 ^a	20,41±1,76 ^a	22,69±0,33 ^a	15,48±1,87 ^b	19,34±1,94 ^a
PON1(U/100g)		13,05±1,72	6,03±0,87 ^a	2,55±0,29 ^a	14,93±0,92 ^a	3,45±0,88 ^{ab}	13,97±2,30 ^b
CAT(U/g)		39,30±8,02	29,92±6,76	18,22±5,57 ^a	53,87±10,86 ^a	49,31±13,41 ^b	22,11±4,85 ^{ab}
GPX(U/g)		190,68±8,13	133,44±6,96 ^a	180,99±17,49	202,49±17,71	90,74±1,62 ^{ab}	151,61±17,22 ^{ab}
SOD(U/g)		2203,43±14,80	2155,26±7,62 ^a	2161,84±14,63 ^a	2179,75±17,83 ^a	2148,24±19,16 ^a	2187,82±14,33 ^b
BÖBREK		MDA(nmol/g)	60,76±11,80	82,24±9,37 ^a	60,48±9,46	60,87±6,39	81,73±19,97 ^a
	GSH(mg/g)	65,14±3,96	70,62±1,13 ^a	68,15±4,98	66,02±3,45	58,88±5,22 ^{ab}	64,54±8,65
	GST(U/g)	6,83±1,79	10,51±1,44 ^a	7,84±1,40	7,81±1,89	6,42±1,54 ^b	5,22±1,06 ^b
	PON1(U/100g)	23,22±1,67	2,63±1,07 ^a	22,93±2,40	24,56±2,69	12,10±1,10 ^{ab}	2,65±0,95 ^a
	CAT(U/g)	84,20±5,58	121,50±12,09 ^a	59,76±10,31 ^a	24,92±3,97 ^a	39,66±5,15 ^{ab}	138,70±4,13 ^{ab}
	GPX(U/g)	1437,14±24,88	1214,55±101,37 ^a	1423,81±56,11	1428,35±77,68	1325,69±86,63 ^a	1356,85±139,36
	SOD(U/g)	2225,95±18,55	2234,60±22,73	2251,96±16,04 ^a	2228,48±29,47	2230,33±19,36	2263,25±7,39 ^{ab}
	KARACİĞER	MDA(nmol/g)	26,98±3,08	31,73±1,63 ^a	17,09±2,80 ^a	12,69±2,91 ^a	17,74±1,08 ^{ab}
GSH(mg/g)		95,54±2,30	88,25±9,54	95,85±6,47	89,13±4,23 ^a	87,03±5,18 ^a	88,20±5,95 ^a
GST(U/g)		85,60±4,17	78,52±8,22	84,85±6,33	86,31±9,62	70,24±8,45 ^{ab}	98,81±6,77 ^{ab}
PON1(U/100g)		25,93±2,38	20,35±2,87 ^a	15,62±1,75 ^a	23,95±2,19	26,02±0,98 ^b	16,05±2,05 ^{ab}
CAT(U/g)		151,93±16,31	141,38±5,60	68,34±4,23 ^a	70,22±6,32 ^a	43,15±4,86 ^{ab}	68,79±5,91 ^{ab}
GPX(U/g)		1115,23±82,92	1163,07±47,54 ^b	1084,03±39,20	1067,98±68,75	1091,30±51,47 ^b	1240,60±51,92 ^{ab}
SOD(U/g)		2234,39±28,05	2268,65±12,44 ^a	2220,13±14,16	2211,06±16,05	2247,80±23,04	2248,92±22,82

a: NK grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05). b: CCl₄ grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).

Şekil 4.8. Gruplara göre ratların bazı dokularındaki PON1 düzeyleri garfiği.



a: NK grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$). b: CCl₄ grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

Çizelge 4.4 ve şekil 4.8’de belirtilen sonuçlar ve grafiğe göre gruplandırılan ratların beyin dokusu süpernatant’ında ölçülen PON1 değerleri; CCl₄, CO1, CO2 ve CCl₄+CO1 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0.05$) farklar gözlenmiş olup, CCl₄+CO2 grubundaki değerlerle NK grubundaki değerler kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$). Yine CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler CCl₄ grubundaki değerlerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmiştir ($p < 0.05$).

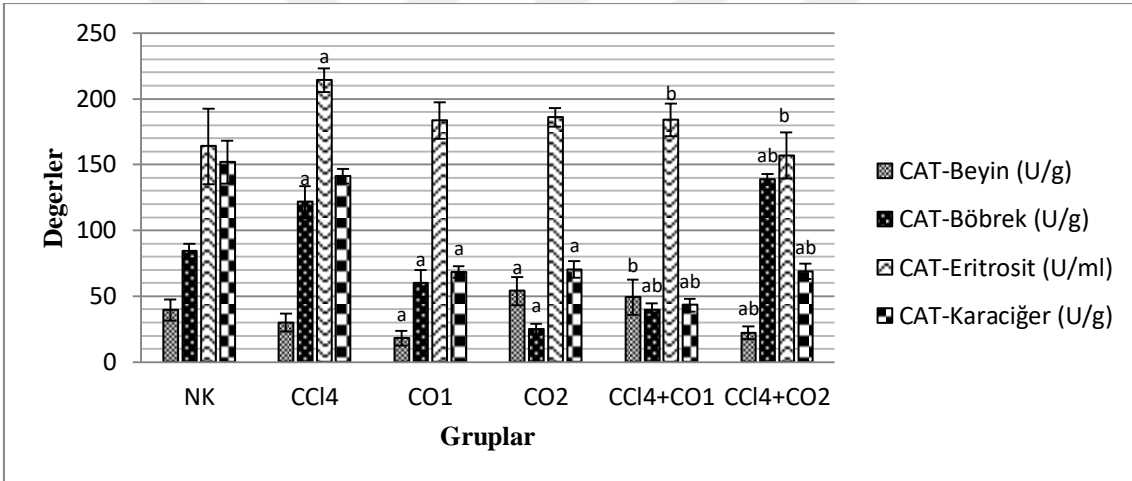
Ratların gruplarına göre böbrek dokusu süpernatant’ında ölçülen PON1 değerleri; CCl₄, CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmiştir ($p < 0.05$). CO1 ve CO2 grubundaki değerlerle NK grubundaki değerler kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$). CCl₄+CO1 grubundaki değerler CCl₄ grubundaki değerlerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0.05$) farklar gözlenirken, CCl₄+CO2 grubundaki değerler CCl₄ grubundaki değerlerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Ratların gruplarına göre eritrosit dokusu süpernatant’ında ölçülen PON1 değerleri; CCl₄, CO1, ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0.05$) farklar gözlenmiş iken, CO2 ve CCl₄+CO1 grubundaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel

açından anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Buna ramen CCl_4+CO1 ve CCl_4+CO2 gruplarındaki değerler CCl_4 grubundaki değerlerle kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmiştir ($p<0.05$).

Ratların gruplarına göre karaciğer dokusu süpernatant'ında ise ölçülen PON1 değerleri; CCl_4 , CO1 ve CCl_4+CO2 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) farklar gözlenmiş iken, CO2 ve CCl_4+CO1 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). CCl_4+CO1 ve CCl_4+CO2 gruplarındaki değerler CCl_4 grubundaki değerlerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmiştir ($p<0.05$).

Şekil 4.9. Gruplara göre ratların bazı dokularındaki CAT düzeyleri.



a: NK grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$). b: CCl_4 grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$).

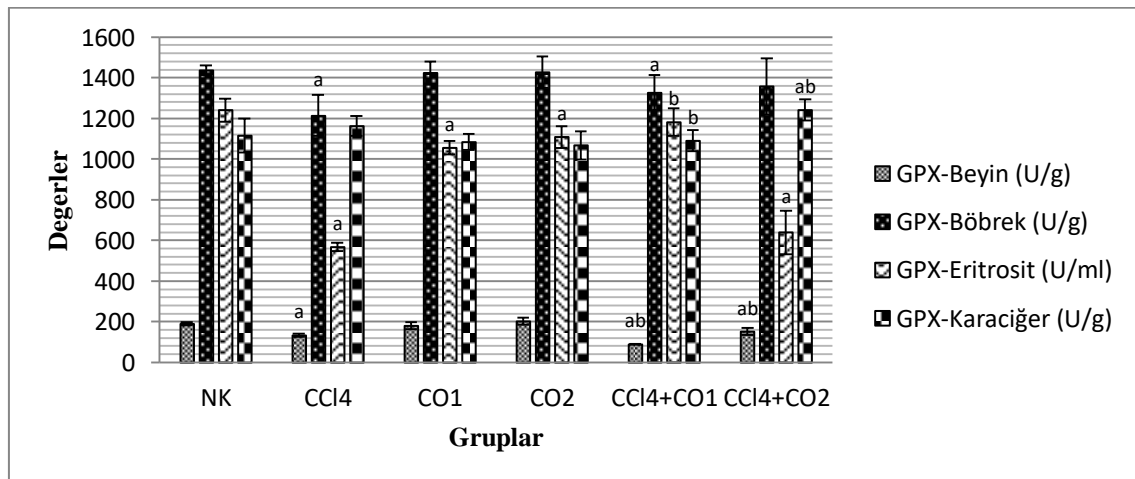
Çizelge 4.4 ve şekil 4.9'da belirtilen sonuçlar ve grafiğe göre gruplandırılan ratların beyin dokusu süpernatant'ında ölçülen CAT değerleri; CO1, CO2 ve CCl_4+CO2 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) farklar gözlenmiş olup, CCl_4 ve CCl_4+CO1 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). CCl_4+CO1 ve CCl_4+CO2 gruplarındaki değerler CCl_4 grubundaki değerlerle kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmiştir ($p<0.05$).

Ratların gruplarına göre böbrek dokusu süpernatant'ında ölçülen CAT değerleri; CCl₄, CO1, CO2, CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmiştir (p<0.05). CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler CCl₄ grubundaki değerlerle kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmiştir (p<0.05).

Ratların gruplarına göre eritrosit dokusu süpernatant'ında ölçülen CAT değerleri; CCl₄ grubundaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı (p<0.05) fark gözlenmiş iken, CO1, CO2, CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerlerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmemiştir (p>0.05). CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler CCl₄ grubundaki değerlerle kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmiştir (p<0.05).

Ratların gruplarına göre karaciğer dokusu süpernatant'ında ise ölçülen CAT değerleri; CO1, CO2, CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı (p<0.05) farklar gözlenmiş iken, CCl₄ grubundaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0.05). CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler CCl₄ grubundaki değerlerle kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmiştir (p<0.05).

Şekil 4.10. Gruplara göre ratların bazı dokularındaki GPx düzeyleri.



a: NK grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05). b: CCl₄ grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).

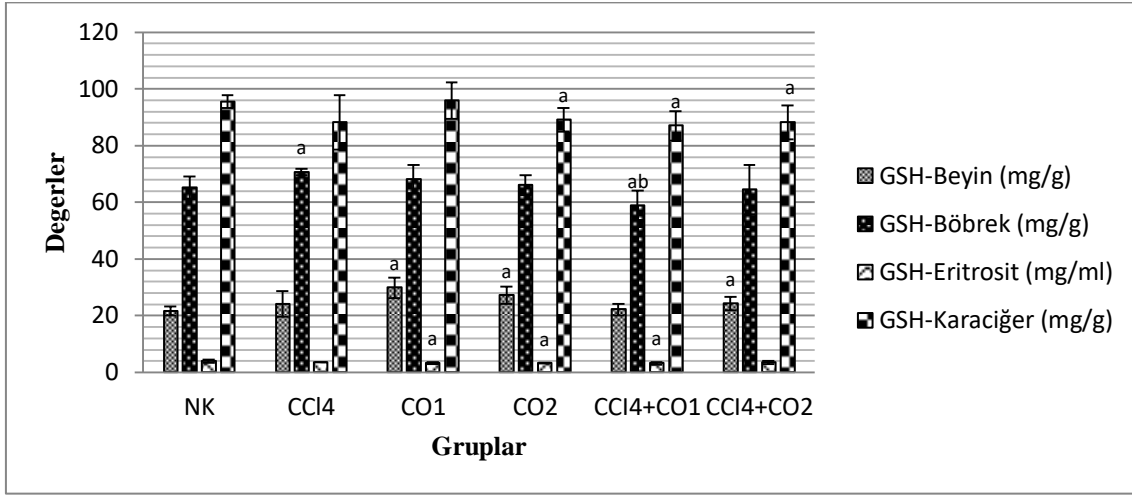
Çizelge 4.4 ve şekil 4.10'da belirtilen sonuçlar ve grafiğe göre gruplandırılan ratların beyin dokusu süpernatant'ında ölçülen GPx değerleri; CCl₄, CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) farklar gözlenmiş olup, CO1 ve CO2 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Buna ramen CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler CCl₄ grubundaki değerlerle kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmiştir ($p<0,05$).

Ratların gruplarına göre böbrek dokusu süpernatant'ında ölçülen GPX değerleri; CCl₄ ve CCl₄+CO1 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0,05$) farklar gözlenmiş iken, CO1, CO2, CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Ratların gruplarına göre eritrosit dokusu süpernatant'ında ölçülen GPX değerleri; CCl₄, CO1, CO2 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) fark gözlenmiş iken, CCl₄+CO1 grubundaki değerler NK grubundaki değerlerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). CCl₄+CO1 grubundaki değerler CCl₄ grubundaki değerlerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) farklar gözlenmiş iken, CCl₄+CO2 grubundaki değerler CCl₄ grubundaki değerler ile kıyaslandığında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Ratların gruplarına göre karaciğer dokusu süpernatant'ında ise ölçülen GPx değerleri; CCl₄+CO2 grubundaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) farklar gözlenmiş iken, CCl₄, CO1, CO2 ve CCl₄+CO1 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Buna karşın CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler CCl₄ grubundaki değerlerle kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmiştir ($p>0.05$).

Şekil 4.11. Gruplara göre ratların bazı dokularındaki GSH düzeyleri.



a: NK grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$). b: CCl₄ grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

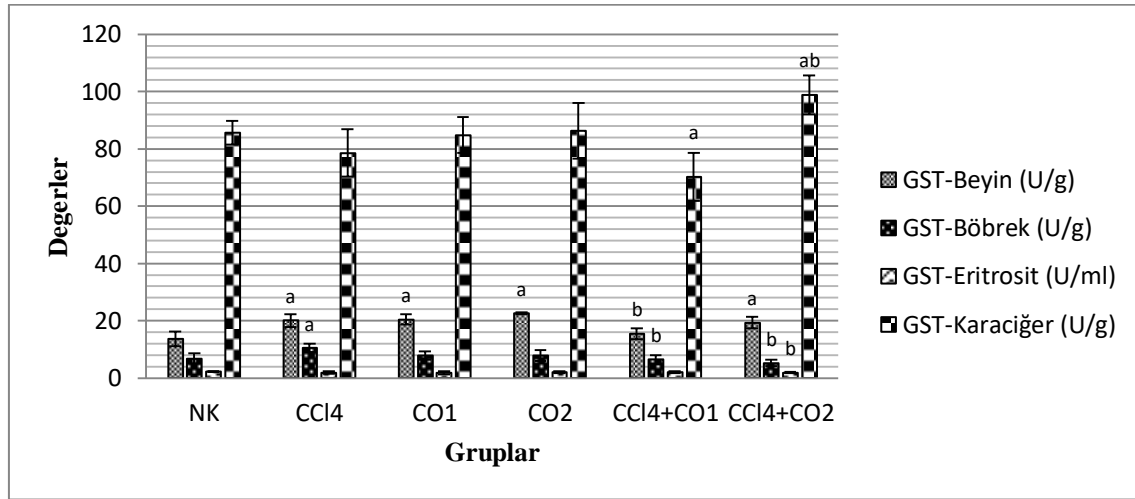
Çizelge 4.4 ve şekil 4.11’de belirtilen sonuçlar ve grafiğe göre gruplandırılan ratların beyin dokusu süpernatant’ında ölçülen GSH değerleri; CO1, CO2 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0.05$) farklar gözlenmiş iken, CCl₄ ve CCl₄+CO1 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Ratların gruplarına göre böbrek dokusu süpernatant’ında ölçülen GSH değerleri; CCl₄ ve CCl₄+CO1 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0.05$) farklar gözlenmiş iken, CO1, CO2 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$). Yine CCl₄+CO1 grubundaki değerler CCl₄ grubundaki değerlerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0.05$) farklar gözlenmiş iken, CCl₄+CO2 grubundaki değerler CCl₄ grubundaki değerler ile kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Ratların gruplarına göre eritrosit dokusu süpernatant’ında ölçülen GSH değerleri; CO1, CO2 ve CCl₄+CO1 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0.05$) fark gözlenmiş iken, CCl₄ ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerlerle kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Ratların gruplarına göre karaciğer dokusu süpernatant'ında ise ölçülen GSH değerleri; CO₂, CCl₄+CO₁ ve CCl₄+CO₂ gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0,05$) farklar gözlenmiş iken, CCl₄ ve CO₁ gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Şekil 4.12. Gruplara göre ratların bazı dokularındaki GST düzeyleri garfiği.



a: NK grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0,05$). b: CCl₄ grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0,05$).

Çizelge 4.4 ve şekil 4.12'de belirtilen sonuçlar ve grafiğe göre gruplandırılan ratların beyin dokusu süpernatant'ında ölçülen GST değerleri; CCl₄, CO₁, CO₂ ve CCl₄+CO₂ gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0,05$) farklar gözlenmiş iken, CCl₄+CO₁ grubundaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). CCl₄+CO₁ grubundaki değerler CCl₄ grubundaki değerlerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0,05$) farklar gözlenmiş iken, CCl₄+CO₂ grubundaki değerler CCl₄ grubundaki değerler ile kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$).

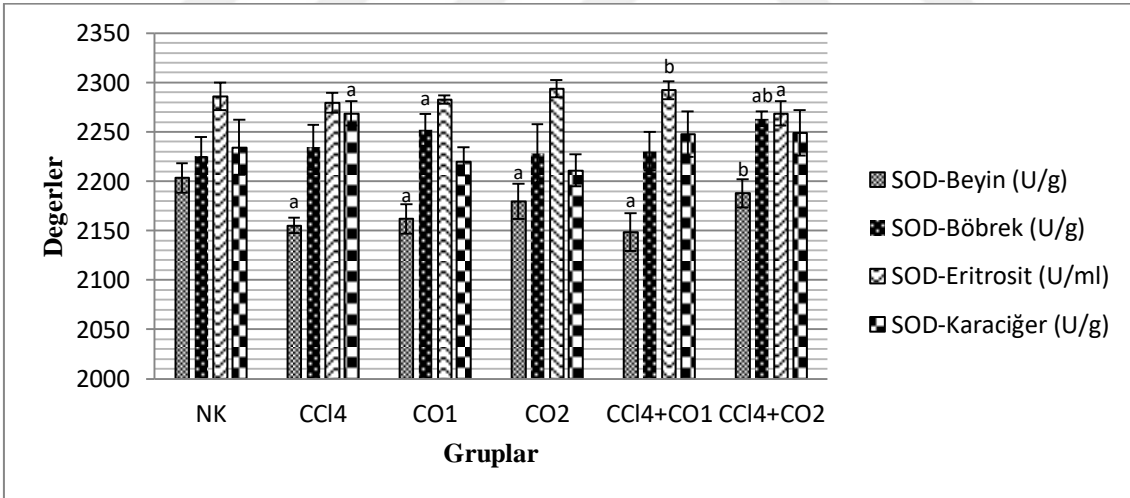
Ratların gruplarına göre böbrek dokusu süpernatant'ında ölçülen GST değerleri; CCl₄ grubundaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0,05$) bir fark gözlenmiş iken, CO₁, CO₂, CCl₄+CO₁ ve CCl₄+CO₂ gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Yine CCl₄+CO₁ ve CCl₄+CO₂

gruplarındaki değerler CCl_4 grubundaki değerlerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmiştir ($p<0.05$).

Ratların gruplarına göre eritrosit dokusu süpernatant'ında ölçülen GST değerleri; CCl_4+CO_2 grubundaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) fark gözlenmiş iken, CCl_4 , CO_1 , CO_2 ve CCl_4+CO_1 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerlerle kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Ratların gruplarına göre karaciğer dokusu süpernatant'ında ise ölçülen GST değerleri; CCl_4+CO_1 ve CCl_4+CO_2 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) farklar gözlenmiş iken, CCl_4 , CO_1 ve CO_2 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Buna karşın CCl_4+CO_1 ve CCl_4+CO_2 gruplarındaki değerler CCl_4 grubundaki değerlerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmiştir ($p<0.05$).

Şekil 4.13. Gruplara göre ratların bazı dokularındaki SOD düzeyleri grafiği.



a: NK grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$). b: CCl_4 grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$).

Çizelge 4.4 ve şekil 4.13'de belirtilen sonuçlar ve grafiğe göre gruplandırılan ratların böbrek dokusu süpernatant'ında ölçülen SOD değerleri; CO_1 ve CCl_4+CO_2 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0,05$) farklar gözlenmiş iken, CCl_4 , CO_2 , ve CCl_4+CO_1 grubundaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark

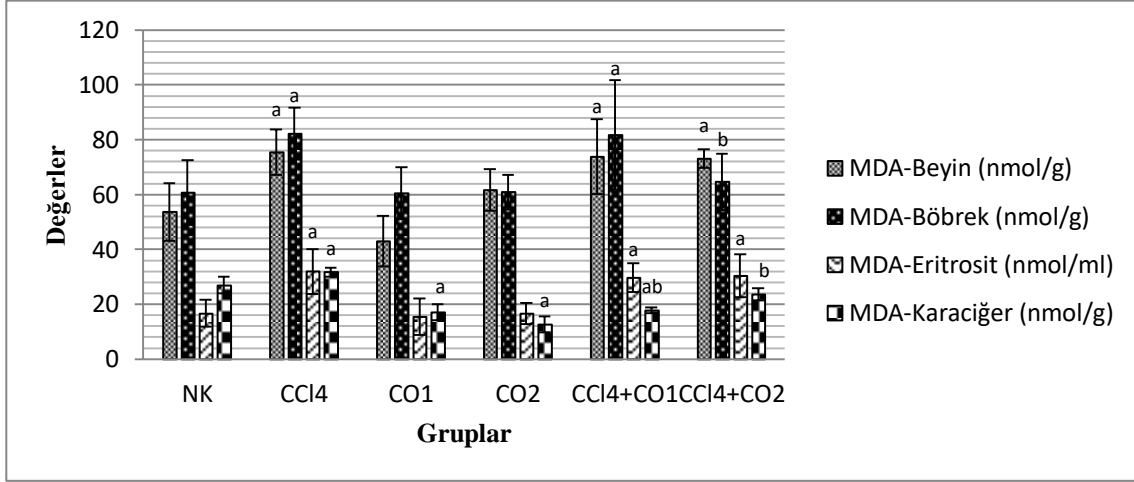
gözlenmemiştir ($p>0.05$). CCl_4+CO_2 grubundaki değerler CCl_4 grubundaki değerlerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) farklar gözlenmiş iken, CCl_4+CO_1 grubundaki değerler CCl_4 grubundaki değerler ile kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Ratların gruplarına göre beyin dokusu süpernatant'ında ölçülen SOD değerleri; CCl_4 , CO_1 , CO_2 ve CCl_4+CO_1 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) bir fark gözlenmiş iken, CCl_4+CO_2 grubundaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Yine CCl_4+CO_2 grubundaki değerler CCl_4 grubundaki değerlerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) farklar gözlenmişken, CCl_4+CO_1 grubundaki değerler CCl_4 grubundaki değerlerle kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Ratların gruplarına göre eritrosit dokusu süpernatant'ında ölçülen SOD değerleri; CCl_4+CO_2 grubundaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) fark gözlenmiş iken, CCl_4 , CO_1 , CO_2 ve CCl_4+CO_1 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerlerle kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). CCl_4+CO_1 grubundaki değerler CCl_4 grubundaki değerlerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) farklar gözlenmiş iken, CCl_4+CO_2 grubundaki değerler CCl_4 grubundaki değerler ile kıyaslandığında ise anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Ratların gruplarına göre karaciğer dokusu süpernatant'ında ise ölçülen SOD değerleri; CCl_4 grubundaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) fark gözlenmiş iken, CO_1 , CO_2 , CCl_4+CO_1 ve CCl_4+CO_2 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Şekil 4.14. Gruplara göre ratların bazı dokularındaki MDA düzeyleri.



a: NK grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$). b: CCl₄ grubuna göre fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.05$).

Çizelge 4.4 ve şekil 4.14’de belirtilen sonuçlar ve grafiğe göre gruplandırılan ratların beyin dokusu süpernatant’ında ölçülen MDA değerleri; CCl₄, CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0.05$) farklar gözlenmiş iken, CO1 ve CO2 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Ratların gruplarına göre böbrek dokusu süpernatant’ında ölçülen MDA değerleri; CCl₄ ve CCl₄+CO1 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0.05$) farklar gözlenmiş iken, CO1, CO2, CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$). CCl₄+CO2 grubundaki değerler CCl₄ grubundaki değerlerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0.05$) farklar gözlenmiş iken, CCl₄+CO1 grubundaki değerler CCl₄ grubundaki değerler ile kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Ratların gruplarına göre eritrosit dokusu süpernatant’ında ölçülen MDA değerleri; CCl₄, CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0.05$) farklar gözlenmiş iken, CO1 ve CO2 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Ratların gruplarına göre karaciğer dokusu süpernatant'ında ise ölçülen MDA değerleri; CCl₄, CO1, CO2 ve CCl₄+CO1 gruplarındaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0.05$) farklar gözlenmiş iken CCl₄+CO2 grubundaki değerler NK grubundaki değerler ile kıyaslandığında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$). Son olarak CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler CCl₄ grubundaki değerlerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı farklar gözlenmiştir ($p < 0.05$).





5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Karaciğer, oral yolla olsun damar yoluyla olsun hemen hemen alınan tüm ilaçların, toksik maddelerin ve mikrobik ajanların, meydana getirdikleri zararlı etkilerine maruz kalıp bu etkileri ya detoksifiye eder ya da ajanların oluşturduğu hasara rejenerasyon yoluyla cevap vererek kendini korur (Orrego ve ark., 1987). Ayrıca biyokimyasal ve fizyolojik rolü nedeni ile de karaciğerin toksik maddelerin inhibisyonu olayında önemli role sahip olduğu bilinmektedir. Bunlardan dolayı bu kimyasal olaylar oluşumu esnasında karaciğerde çeşitli hasarlar meydana gelebilmektedir. Oluşan bu hasarların, oksidatif stresin ve bunu takiben ortaya çıkan serbest radikallerin etkisinde olduğu kanıtlanmıştır (Ning ve ark., 2006).

Karaciğerde çeşitli patolojik değişikliklere yol açan çok sayıdaki kimyasaldan birisi de CCl_4 'dür (Robbins ve ark., 2003). CCl_4 'ün hepatotoksin özellikte olmasından dolayı serbest radikallerin üretilmesine neden olur ve buna bağlı olarak doku hasarına sebebiyet verir (Pietta, 2000).

CCl_4 'ün meydana getirdiği karaciğer hasarı, insandaki siroz gelişim süreciyle benzediği için, kemirgenlerin kullanıldığı deneysel çalışmalarda en çok kullanılan kimyasal ajanlardan biri olmuştur. CCl_4 'le yapılan karaciğer toksisitesinin oluşumunda oksidatif stresin önemli rol aldığı bilinmektedir (Mc Gee ve ark., 2003). Karbontetraklorür ile oluşturulan karaciğer hasarının oluşum basamakları şu şekilde özetlenebilir; redüktif dehalojenasyon, radikallerin kovalent bağlanması, protein sentezinin inhibisyonu, yağ birikimi, kalsiyum sekestrasyonunda kayıp, apoptozis ve son olarak fibrozis şeklindedir (Hong ve ark., 2009).

Grizzi ve ark. (2003), akut olarak CCl_4 uyguladıktan 2 ve 24 saat sonra yaptıkları incelemelerde; 2 saat sonra sentrobüler zonda hepatosit nekrozu ve lenfosit ile makrofajdan yoğun inflamatör hücre infiltrasyonu gözlemişlerdir. Sentrobüler zonda yer alan hepatositlerde hidrofilik dejenerasyon, vakuolizasyon ve şişme gözlemlemiştir. Birkaç damlacık tarzında ve değişik hacimlerde yağlı değişimlerin olduğunu bulmuşlardır. Aynı bulgular 24 saat sonraki incelemelerde de şiddetli olarak görülmüştür.

Yapılan birçok çalışmada, karaciğer hastalıklarında artan oksidatif stres ile karaciğer hasarı ve fibrozu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Wang ve ark., 1915; Ökten, 1998; Parola ve Robino, 2001; Gochee ve ark., 2003). Yine başka deneysel çalışmalarda farklı uygulama yöntemlerine ve farklı dozlara bağlı olarak uygulanan CCl₄' ün karaciğer ve böbrek dokularında lipid peroksidasyon ürünlerinin sentezini arttığı, ayrıca GSH seviyesini de anlamlı olarak düşürdüğü rapor edilmiştir (Güven ve Gülmez, 2003).

Bu çalışmada da CCl₄ ile deneysel olarak karaciğer harabiyeti oluşturulan sıçanlara, 21 gün boyunca farklı iki dozda alıç meyvesi (*C. orientalis*) ekstraktı verildi. Flavonoid ve fenolik bileşikler açısından zengin olduğunu düşündüğümüz ekstraktın etkilerini gözlemek için deney süresi boyunca ratların haftalık kilo ve tükettikleri günlük yem ile su miktarları ölçümleri yapıldı.

Yapılan bir araştırmada Çoklar ve Akbulut (2016) bir *C. orientalis* türünün olgunlaşma düzeylerine göre meyvedeki antioksidan aktive, toplam fenolik madde ve fenolik profilindeki değişimleri incelemiş olup, meyvede hidroksibenzoik asitler gallik asit ve protokateşuik asit tesbit etmişlerdir.

Alıç bitkisi meyve ekstraktının nefropati etkilerinin gözlenmesi için serumda kreatinin ve üre düzeyleri, karaciğer organına etkilerini incelemek için ise serum ALT, AST ve LDH düzeyleri araştırıldı. CCl₄ ile karaciğerde inhibisyon, yağ birikimi, apoptosiz ve fibrözis oluşur (Bayram ve ark., 2004). Bu nedenle lipit profili adına yine serum da TC ve TG değerleri incelendi. Ayrıca bu çalışmada karaciğer, böbrek, beyin ve eritrosit dokularında, kullanılan alıç meyvesi ekstraktının oksidatif stresi azaltma ve antioksidan kapasite üzerine etkisini tespit etmek için lipid peroksidasyon belirteci olan MDA seviyeleri, antioksidan kapasiteyi oluşturan enzimlerden SOD, GST, CAT, GSH-Px ve PON1 aktiviteleri ile enzim olmayan antioksidanlardan GSH seviyeleri incelendi.

Çalışmamızda, *Wistar albino* sıçanların tercih edilme sebebi deneysel çalışmalarda en çok tercih edilen hayvanlar arasında yer almasıdır. Bu tür sıçanların laboratuvar ortamına hemen iyi bir şekilde adaptasyon sağlamaları, insanlara olan metabolik benzerlikleri, kısa gebelik süresi, nakil kolaylığı, ömürlerinin kısa olması ve birim alanda çok sayıda bakılabilmesi yine tercih sebepleri arasında yer almaktadır (Van Zutphen ve ark., 2003).

Tür'ün (2008) yaptığı çalışmada kontrol grubunda ağırlık artışı gözlemlenmiş iken 14 gün süre ile İP olarak verilen CCl₄ ile karaciğer harabiyeti yaptığı sıçan gruplarında ağırlık düşüşü gözlemlenmiştir. Bu çalışmada ise kontrol ve 2 farklı doz kullanılan *C. orientalis* gruplarındaki ağırlık artışı CCl₄ kullanılan gruplardakine göre daha yüksek olarak gözlenmiştir.

Alanin aminotransferaz hepatositlerde bulunan stoplazmik bir enzimdir. Bu enzimin serumda yüksek bulunması zar permeabilitesinde oluşan bozukluklar nedeniyle oluşan hücre ölümlerinin bir göstergesi olarak kabul edilir (Lu ve ark 2002). Karaciğer hücre hasarını gösteren bir diğer enzim de aspartat aminotransferazdır (Lu ve ark 2002). AST ve ALT enzim aktiviteleri birçok araştırmacı tarafından bildirildiği gibi, sıçanlarda CCl₄ toksikasyonu ile indüklendiği çalışmalarda önemli oranlarda artış göstermiştir (Ichinose ve ark., 1994, Qiusheng ve ark., 2004, Tanrıverdi 2005, Üstündağ ve ark., 2005).

Bu çalışmada da ALT ve AST değerleri için NK grubuna göre CCl₄ ile karaciğer harabiyeti yapılan CCl₄ grubundaki değerler istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05) artışlar göstermekte olup, CCl₄ grubuna göre ise ALT için CCl₄+CO1 grubu değeri anlamlı (p<0.05) olarak düşük sonuç vermiştir. AST değeri için ise CCl₄ grubuna göre CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı (p<0.05) düşük değerler vermiştir.

Tür'ün (2008) yaptığı çalışmada ise biri kontrol grubu, biri CCl₄ grubu ve üç gurubada farklı (50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg) dozlarda bitki ekstarktı kullanılarak toplamda 5 grup oluşturup 14 günde tamamladığı çalışmasında ise ratların, CCl₄ kullandığı guruba göre diğer grupların serum ALT ve AST değerlerinin daha düşük olduğunu söylemiştir.

Yapılan bu çalışmada ise NK grubuna göre CCl₄ grubundaki ALT ve AST değerlerinde meydana gelen artış karaciğerde oluşan hasarın göstergesidir; bitki ekstraktının verildiği CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarında CCl₄ grubuna göre kıyaslandığında ALT, AST düzeylerinde görülen azalma kullandığımız *C. orientalis* meyve ekstraktının karaciğer hasarını önlemede etkili olduğu kanısına varılabilir.

Laktat dehidrogenaz (LDH) enzimi vücudun enerji üretiminde rol alır ve ko-faktörle piruvatın laktata reversibl oksidasyonunda katalize edilmesinde görev yapar. Beş izoenzimi bulunan ve sitozolik bir enzim olan LDH, iskelet ve kalp kası, karaciğer,

eritrositler, böbrek, pankreas, kemik ve akciğer dokusunda bulunur. Miyokardit ve endokarditlerde olduğu gibi, hücresel hasarın meydana geldiği karaciğer hastalıklarında da LDH aktivitesi artar (Turgut, 2000; Sodicoff, 2001). CCl₄'ile deneysel olarak karaciğer hasarı oluşturulan sıçanlar üzerine yapılan çalışmalarda kan serumu LDH değerlerinin artışının önemli olduğu söylenmiştir (Karataş ve ark., 2002). Yüksek kolesterolü diyet verilerek karaciğer yağlanması oluşturulan tavşanlarda da LDH değerinin arttığı belirlenmiştir (Birkner ve ark., 2007).

Arslan'ın (2012) hepatik steatozis oluşturulan sıçanlarda fenoksi-2-metil-2-propionikasitin protektif ve tetrapötik etkisi üzerine yaptığı çalışmasında ise CCl₄ ile karaciğerde yağlanma ve harabiyet yapılan rat gruplarının kan serumu LDH düzeyi, kontrol grubuna göre daha yüksek düzeylerde olduğunu bildirmiştir.

Çalışmamızda ise NK grubuna göre CCl₄, CO1, CO2, CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gurupları, istatistiksel açıdan anlamlı (p<0.05) olup kan serumu LDH düzeyinin NK grubuna göre CCl₄ kullanılan gruplarda daha yüksek olarak gözlenmiştir. Ayrıca sadece bitki ekstrakt dozları verilen gruplarada hafif artışlar gözlenmekte olup, CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarında da sadece CCl₄+CO2 grubunda serum LDH düzeyinin hafifçe düştüğü gözlenmektedir. Bunun sebebinin ise kullandığımız *C. orientalis* ekstraktının 2. dozu LDH düzeyini hafif düzeylerde azalttığı ve karaciğeri azda olsa koruduğu düşünülmektedir.

Kan serumundaki üre ve kreatinin miktarları böbreklerin fonksiyonları hakkında bilgi veren önemli parametrelerdir. Karaciğerdeki üre nitrojen ornitin siklusundaki amonyak metabolizmasının son ürünü olarak kana geçer ve üre konsantrasyonu nonrenal faktörlerden etkilenebilir. Genellikle aminoasitleri, gıdasal proteinlerin, kalitesi ve miktarı üre seviyesini yükselttiği söylenmektedir. Sadece renal fonksiyonlardaki değişikliklerden etkilenmeyen üre konsantrasyonu, aynı zamanda fizyolojik faktörler ve renal orijinli olmayan hastalıklardan da (şok, kardiyovasküler nedenler, dehidrasyon, hemoraji, yüksek proteinli diet ve ilaçlar) etkilenir (Turgut, 2000). Kan serumundaki kreatin düzeyindeki artışın klinik açıdan önemi ise hastada idrar yollarının tıkanması, nefrit ve renal yetmezlikler gibi drumların olduğunun göstergesi olarak değerlendirilmektedir (Mehmetoğlu ve ark., 2004).

Arslan'ın (2012) yaptığı çalışmada CCl₄ verdiği gruplardaki ratların kan üre değerlerinin kontrol grubuna göre düşük çıktığı tesbit edilmiştir. Bu çalışmada ise kan

serumu üre değerleri NK grubuna göre kıyaslandığında CO1, CO2, CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 grupları arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) bulunmuştur. Fakat kontrol grubuna göre CCl₄ alan gruplara bakıldığında üre düzeylerinin azda olsa düşüklüğünün nedeni ise CCl₄ alan grupların su tüketiminin azalmasına bağlı hemokonsantrasyonundan düşünülmesinin yanı sıra, nefrotoksik bir organik bileşik olan CCl₄'den ileri gelebileceği de düşünüldü. Deney gruplarının kreatinin düzeylerinin karşılaştırılmasında ise istatistiksel açıdan anlamlı ($p>0.05$) farklar gözlenememiştir. Sonuç olarak bu çalışmaya göre CCl₄'ün gerek hasar yapıcı etkisiyle gerekse nefrotoksik bir organik bileşik olması sebebiyle azda olsa üreyi etkilediği gözlemlenirken böbreklere zarar verici etkisinin olmadığı düşünülebilir.

Lipidler, suda erimeyen genellikle organik solventlerde eriyebilen yağ asitlerinin esterleri ya da esterleşme kabiliyeti olan organik maddeler olarak sınıflandırılırlar. Başlıca lipidler trigliseridler, kolesterol, kolesterol esterleri, fosfolipidler ve esterleşmemiş yağ asitleridir (Turgut, 2000). Yaman ve ark. (2014) yaptığı bir çalışmada pentadekafluorooktanoik asit (PFOA) ile karaciğer harabiyeti oluşturulan gruplardaki ratların kontrol grubuna göre serum TG düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu, serum TC düzeyinin ise önemli bir fark göstermediği söylenmiştir. Yine Yaman ve Atasever (2016) CCl₄ ile karaciğer harabiyeti oluşturulan ratlarla yaptığı çalışmasında kontrol grubuna göre CCl₄ kullandığı gruptaki ratların serum TG ve TC değerinde anlamlı artış olduğunu söylemiştir. Başka bir çalışmada ise Arslan'ın (2012) CCl₄'ün ve parafin likitin (PL) indüklemesi ile karaciğer yağlanması yapılan ratların TG değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, TC değeri ise anlamlı olarak düşük olduğu belirtilmiştir.

Bu çalışmada ise serum TG değeri için NK grubuna göre CO2, CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarında, CCl₄ grubuna göre ise CCl₄+CO1 grubundaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) farklar göstermiştir. Yani kontrol grubuna göre CCl₄ kullanılan ve CCl₄+CO2 gruplarındaki serum TG değeri yüksek iken CCl₄+CO1 grubundaki değer düşük çıkmıştır. Bu durumda elde edilen değerlere bakılarak kullanılan *C. orientalis* meyve ekstraktının sadece 1.doz için serum TG değerini olumlu olarak etkilediği söylenebilir. Bu çalışmadaki gruplara göre serum TC değerleri açısından ise istatistiksel açıdan anlamlı ($p>0.05$) bir fark gözlenememiştir.

PON1 enzimi, özellikle aterogeneizde major rol oynadığı kabul edilen lipid peroksidlerin oksidasyonunu önlediğinden antioksidan savunma sistemi içinde yer almaktadır.

Süleyman ve arkadaşları kontrol grubu olan sağlıklı bireylere göre kronik hepatitli hasta bireylerin PON1 aktivitesinin daha düşük olduğunu gözlemlemişler ve bunun sebebinin kronik hepatitte hepatositlerin hasara uğraması sonucunda PON1 ekspresyonunu kaybetmeleri ve HDL dinamiklerinin değişiminin neden olduğu şeklinde iki olası hipotez ileri sürmüşlerdir (Kılıç ve ark., 2005).

Çiftçi ve ark. (2017) diyabetes mellitus'da likopen uygulamasının karaciğerdeki paraoksonaz aktivitesini karşılaştıran çalışmasında karaciğer süpernatantında diyabetli olan ratlarda kontrol grubuna göre daha düşük PON1 düzeyleri gözlendiğini söylemiştir. Aydoğan (2013) kronik alkol kullanımının karaciğer hasarı oluşturduğu ratlarda, güçlü antioksidanlar olan silimarin, resveratrol ve E vitamininin hepatoprotektif özelliklerini kıyasladığı çalışmasında ise PON1 aktivitesi kontrol grubuna kıyasla alkolik grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük çıktığı belirtilmiştir.

Bu çalışmada ise eritrosit dokusu için PON1 değerleri NK grubuna göre CCl₄, CO1, CO2 ve CCl₄+CO2 grupları anlamlı (p<0.05) değişiklikler göstermiş, CCl₄ grubuna göre ise de CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 grupları anlamlı (p<0.05) farklar göstermiş olup, CCl₄ ile karaciğer hasarı ve oksidatif stres oluşturulan CCl₄ grubu genellikle diğer gruplara nazaran daha düşük PON1 değeri göstermiştir. Ayrıca CCl₄ grubuna göre CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki PON1 değerlerinde yüksek çıkması, her iki grupta verilen bitki ekstraktının antioksidan etkisi açısından etkili olduğunu da göstermektedir.

Böbrek dokusu için PON1 değerleri NK grubuna göre CCl₄, CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler anlamlı (p<0.05) değişiklikler göstermiş, CCl₄ grubuna göre ise de CCl₄+CO1 grubu anlamlı (p<0.05) farklar göstermiş olup, CCl₄ ile karaciğer hasarı ve oksidatif stres oluşturulan CCl₄ grubu böbrek dokusunda da genellikle diğer gruplara nazaran daha düşük PON1 değeri göstermiştir. Böbrek dokusunda ise sadece CCl₄+CO1 grubundaki PON1 değerinin CCl₄ grubuna göre yüksek olması verilen bitki ekstraktının 1.dozunun antioksidan etkisi açısından etkili olduğunu da göstermektedir.

Karaciğer dokusu için PON1 değerleri NK grubuna göre CCl₄, CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler anlamlı (p<0.05) iken, CCl₄ grubuna göre ise CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 grubundaki değerlerde istatistiksel açıdan anlamlı (p<0.05) farklar gözlenmiştir. Fakat karaciğer dokusunda CCl₄ ile karaciğer hasarı ve oksidatif stres oluşturulan CCl₄ grubu diğer gruplara göre çok az farkla düşük değer vermiştir, buna rağmen CCl₄+CO1 grubunun değeri NK grubu ile hemen hemen aynı düzeylerde olup CCl₄ grubundan yüksek olması yine bitki ekstraktının 1. dozunun karaciğer koruyucu ve anti oksidan etkisini ortaya koymaktadır.

Beyin dokusu için PON1 değerleri NK grubuna göre CCl₄, CO1, CO2 ve CCl₄+CO1 gruplarındaki değerler anlamlı (p<0.05) iken, CCl₄ grubuna göre ise CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerlerde istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05) farklar göstermiştir. Beyin dokusunda CCl₄ ile karaciğer hasarı ve oksidatif stres oluşturulan CCl₄ grubunun PON1 değeri sağlıklı gruplara göre düşük oranda çıkmıştır ve burada da sadece CCl₄+CO2 grubundaki değer NK grubu ile paralellik göstermiş olup CCl₄+CO2 grubuna ait doz daki bitki ekstraktının antioksidan etkisini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak doku süpernatantlarındaki PON1 düzeylerine bakacak olursak, CCl₄+CO1 grubundaki bitki ekstraktı doz oranı eritrosit, böbrek, karaciğer koruyucu ve anti oksidan etkisi gösterirken beyin dokusunda ise sadece CCl₄+CO2 grubuna uygulanan doz etkili olabilmektedir.

Glutasyon peroksidaz gibi katalaz enzimi de hidrojen peroksidin ortamdan uzaklaştırılmasında görev alır. Ayrıca yüksek konsantrasyonlarda H₂O₂'in parçalanmasında da görev alırken, H₂O₂'in düşük konsantrasyonlarda ise parçalama görevini glutasyon peroksidaz üstlenir (Percy ve Can, 1984; Frivonich, 1997).

Tür'ün (2008) CCl₄ ile karaciğer harabiyeti oluşturduğu ratlardaki çalışmada eritrosit dokusu süpernatantında CAT enzimi değerinin karaciğeri hasarlı grubun, sağlıklı olan kontrol grubuna göre daha düşük çıktığını ifade etmiştir. Başka bir çalışmada ise Daban (2015) ratlarda karaciğer iskemi/reperfüzyon hasarında escin maddesinin koruyucu etkisinin incelenmesi araştırılmasında karaciğer süpernatantındaki katalaz değeri ölçümlerinin kontrol grubuna göre karaciğer hasarı uygulanan gruplardaki değerin daha düşük olduğu ifade edilmektedir. Demir (2017) ise deneysel olarak diyabet oluşturup oksidatif strese soktuğu ratlarda eritrosit, böbrek, karaciğer ve

beyin dokularındaki CAT değeri ölçümlerinde kontrol grubuna göre diyabetle oksidatif strese giren grubun değerlerinin beyin ve karaciğer için daha düşük, eritrosit ve böbrek için ise daha yüksek olduğunu ifade etmiştir.

Bu çalışmada ise beyin dokusu için CAT değerleri NK grubuna göre CO1, CO2 ve CCl₄+CO2 grupları anlamlı (p<0.05) değişiklikler göstermiş, CCl₄ grubuna göre ise de CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 grupları istatistiksel açıdan anlamlı (p<0.05) farklar göstermiş olup, CCl₄ ile karaciğer hasarı ve oksidatif stres oluşturulan CCl₄ grubu sağlıklı kontrol grubuna nazaran daha düşük CAT değeri göstermiştir. Ayrıca CCl₄+CO1 grubu sonuçlarında sağlıklı kontrol grubuna paralellik gösterdiğinden bu gruptaki bitki ekstraktı dozajının CAT enziminin azalmasını koruduğu söylenilebilir.

Böbrek dokusu için CAT değerleri NK grubuna göre CCl₄, CO1, CO2, CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı (p<0.05) değişiklikler göstermiştir, CCl₄ grubuna göre ise de CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 grupları anlamlı (p<0.05) farklar göstermiş olup, CCl₄ ile karaciğer hasarı ve oksidatif stres oluşturulan CCl₄ grubu böbrek dokusunda da genellikle sağlıklı kontrol grubuna nazaran daha yüksek CAT değeri göstermiştir. Ayrıca CCl₄+CO2 grubu sonuçlarında sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek, CCl₄ grubundan daha yüksek değer gösterdiğinden bu gruptaki bitki ekstraktı dozajının CAT enziminin azalmasını koruduğu söylenilebilir.

Eritrosit dokusu için CAT değerleri NK grubuna göre sadece CCl₄ gruplarındaki değerler anlamlı (p<0.05) iken, CCl₄ grubuna göre ise CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 grubundaki değerlerde ise istatistiksel açıdan anlamlı (p<0.05) farklar gözlenmiştir.

Karaciğer dokusu için CAT değerleri NK grubuna göre CO1, CO2, CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler anlamlı (p<0.05) iken, CCl₄ grubuna göre ise CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05) farklar göstermiştir. Karaciğer dokusunda da CCl₄ ile karaciğer hasarı ve oksidatif stres oluşturulan CCl₄ grubunun CAT değeri sağlıklı gruplara göre düşük oranda çıkmıştır.

Sonuç olarak, bu verilere göre CCl₄ uygulanan ratlarda karaciğer ve beyin dokusu katalaz enzim aktivitesinin azalmasının, düşük H₂O₂ konsantrasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bunun yanında, CCl₄ uygulaması ratların karaciğer ve beyin katalaz enzim sentezini inhibe etmiş olabilir. Ayrıca verilen bitki 2 farklı doz

ekstraktından sadece beyin ve böbrek dokusunda sırasıyla 1. Ve 2. doz dozaj miktarları antioksidan ve koruyucu etki göstermiştir diyebiliriz.

Canlı organizmalarda oluşan radikalleri zararsız hale getirmek için aktivasyon gösteren glutatyon S-transferaz (GST), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) gibi antioksidan enzimler bulunmaktadır.

Hidrojen peroksit ve lipid peroksidlerin indirgenmesini katalizleyen GPx, lipid peroksidasyonuna karşı etkili koruma sağlayan bir enzim olarak kabul edilir. Hücrel savunma elemanlarından olan glutatyon peroksidaz aktivitesi, zararlı etkileri nötralize etmek amacıyla ilk olarak artış gösterir. Serbest radikal oluşumu ile lipid peroksidasyonunun uzun süreli artışına bağlı olarak hücrel antioksidan savunma sisteminin aşılması halinde ise antioksidan enzim aktivitelerinde azalma olacağı söylenilmektedir (Halliwell ve Gutteridge, 1999; Akkuş, 1995).

Tür'ün (2008) CCl₄ ile karaciğer harabiyeti oluşturduğu ratlardaki çalışmasında eritrosit dokusu süpernatantında GPx enzimi değerinin karaciğeri hasarlı rat grubunun, sağlıklı olan kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük çıktığını ifade etmiştir. Bir diğer çalışmada ise Savcı'nın (Savcı, 2012) rat karaciğer ve böbrek dokularında 2, 3, 7, 8 - tetraklorodibenzo-*P*-dioksinin (TCDD) neden olduğu oksidatif stres üzerine protokateşik asidin koruyucu etkilerinin araştırılması çalışmasında TCDD ile oksidatif strese sokulan grubun ratlarındaki karaciğer ve böbrek süper natantlarındaki GPx değerleri sağlıklı olan kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olduğu ifade edilmiştir. Demir (2017) ise deneysel olarak diyabet oluşturup oksidatif strese soktuğu ratlarda eritrosit, böbrek, karaciğer ve beyin dokularındaki GPx değeri ölçümlerinde sağlıklı olan kontrol grubuna göre diyabetle oksidatif strese giren grubun değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ifade etmiştir.

Bu çalışmada ise beyin dokusu için GPx enzimi değerleri NK grubuna göre CCl₄, CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 grupları anlamlı (p<0.05) değişiklikler göstermiştir, CCl₄ grubuna göre ise de CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 grupları istatistiksel açıdan anlamlı (p<0.05) farklar göstermiş olup, CCl₄ ile karaciğer hasarı ve oksidatif stres oluşturulan CCl₄ grubu sağlıklı NK grubuna nazaran daha düşük GPx değeri göstermiştir. Ayrıca CCl₄+CO2 grubundaki değer CCl₄ grubuna göre daha yüksek ve sağlıklı kontrol

grubuna yakın bir değer gösterdiğinden bu gruptaki bitki ekstraktı dozajının GPx enziminin azalmasını koruduğu söylenebilir.

Böbrek dokusu için GPx enzimi değerleri NK grubuna göre CCl₄ ve CCl₄+CO₁ gruplarındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) değişiklikler göstermiştir. CCl₄ grubuna göre ise de CO₁+CCl₄ ve CO₂+CCl₄ grupları anlamlı ($p>0.05$) farklar göstermemiş olmasına rağmen, CCl₄ ile karaciğer hasarı ve oksidatif stres oluşturulan CCl₄ grubu böbrek dokusunda da sağlıklı kontrol grubuna nazaran daha düşük GPx değeri göstermiştir. Bu verilere göre ise CCl₄+CO₁ ve CCl₄+CO₂ grubundaki GPx değerlerin CCl₄ grubuna göre daha yüksek olup NK grubuna yakın değerler göstermesi her iki gruptaki meyve ekstrakt dozajının böbrek dokusunda GPx enzimi üzerine olumlu etkisinin olduğunu söyleyebiliriz.

Eritrosit dokusu için GPx değerleri NK grubuna göre CCl₄, CO₁, CO₂ ve CCl₄+CO₂ gruplarındaki değerler anlamlı ($p<0.05$) iken, CCl₄ grubuna göre ise sadece CCl₄+CO₁ grubundaki değerlerde istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) farklar gözlenmiştir. Buna göre CCl₄ ile karaciğer hasarı ve oksidatif stres oluşturulan CCl₄ grubu eritrosit dokusunda da sağlıklı kontrol grubuna nazaran daha düşük GPx değeri göstermiştir. Eritrosit dokusu için ise bu verilere göre sadece CCl₄+CO₁ grubundaki değerlerin CCl₄ grubundan daha yüksek ve NK grubuna daha yakın değer göstermesi bu grupta kullanılan dozajın GPx enzimi üzerine olumlu etkisi olduğunu söyleyebiliriz.

Karaciğer dokusu için GPx değerleri NK grubuna göre CCl₄+CO₂ grubundaki değerler anlamlı ($p<0.05$) iken, CCl₄ grubuna göre ise CCl₄+CO₁ ve CCl₄+CO₂ gruplarındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) farklar göstermiştir. Karaciğer dokusu için ise bu verilere göre CCl₄ grubu değeri her ne kadar NK grubu değerinden yüksek olsada CCl₄+CO₂ grubundaki değerlerin CCl₄ grubundan daha yüksek değer göstermesi bu grupta kullanılan dozajın GPx enzimi üzerine olumlu etkisi olduğunu söyleyebiliriz.

Sonuç olarak çalışmamızda kullandığımız alıç türü meyvesi ekstraktının her iki dozunun da CCl₄ ile oksidatif stres uygulanan ratlarda eritrosit, beyin ve böbrek karaciğer dokularında GPx enzimi artırıcı ve anti oksidan etkisinin olduğu söylenebilir.

Antioksidan savunma sisteminin ilk basamağı olan süperoksitin H₂O₂'e dismutasyonunu katalizleyen süperoksit dismutaz enzimidir. Oksijen radikalinin

zararına karşı SOD, aerobik hücrelerde intrasellüler savunmada büyük görev alır. Katalaz enzimi miktarı SOD enziminin canlılardaki dağılımı ile ilişkili olduğundan birlikte incelenmelidir. Çünkü SOD ile katalizlenen tepkime sonunda oksijenin toksik türevi ürünlerinden olduğundan katalaz enzimi bu ürünlerin birikimini önlenmektedir (Halliwell, 1994; Kılınç, 1985).

Canlı organizmalarda süperoksit radikalının birikimi artar ise süperoksit dismutaz aktivitesinde azalma olur. Süperoksit radikali katalaz enzimini de inhibe etmektedir. Bazı dokularda katalaz miktarında meydana gelen azalma Çizelge 4.4 ile Şekil 4.9'da gösterilmiştir. Reaktif oksijen radikalleri başta yağ asitlerinin ve proteinlerin doymamış bağlarına saldırarak inhibe eder ve bunun sonucunda lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonuna sebep olurlar (Halliwell, 1994). Oksidatif stres arttıkça buna bağlı olarak gelişen uyum süreci ile birlikte hücrelerdeki SOD aktivitesi de artmaktadır. Antioksidan savunma enzimlerinden biri olan SOD aktivitesinde görülen bu artış süperoksit radikalının artışının bir göstergesi sayılabilir.

Tür'ün (2008) CCl₄ ile karaciğer harabiyeti oluşturduğu ratlardaki çalışmasında eritrosit dokusu süpernatantında SOD enzimi değerinin karaciğeri hasarlı rat grubunun, sağlıklı olan kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük çıktığını ifade etmiştir. Diğer çalışmada ise Savcı' nın (Savcı, 2012) rat karaciğer ve böbrek dokularında 2, 3, 7, 8 - tetraklorodibenzo-*P*-dioksinin (TCDD) neden olduğu oksidatif stres üzerine protokateşik asidin koruyucu etkilerinin araştırılması çalışmasında TCDD ile oksidatif strese sokulan grubun ratlarındaki karaciğer ve böbrek süper natantlarındaki SOD değerleri sağlıklı olan kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olduğu ifade edilmiştir. Demir (2017) ise deneysel olarak diyabet oluşturup oksidatif strese soktuğu ratlarda eritrosit, böbrek, karaciğer ve beyin dokularındaki SOD değeri ölçümlerinde sağlıklı kontrol grubuna göre diyabetle oksidatif strese giren grubun değerlerinin eritrosit, böbrek ve karaciğer dokularında istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük, beyin dokusunda ise daha yüksek olduğunu ifade etmiştir.

Bu çalışmada ise beyin dokusu için SOD enzimi değerleri NK grubuna göre CCl₄, CO1, CO2 ve CCl₄+CO1 grupları anlamlı (p<0.05) farklar göstermiştir. CCl₄ grubuna göre ise de CCl₄+CO2 grupları istatistiksel açıdan anlamlı (p<0.05) farklar göstermiş olup, CCl₄ ile karaciğer hasarı ve oksidatif stres oluşturulan CCl₄ grubu sağlıklı NK grubuna nazaran daha düşük SOD değeri göstermiştir. Ayrıca CCl₄+CO2

grubundaki değer CCl₄ grubuna göre daha yüksek ve sağlıklı kontrol grubuna yakın bir değer gösterdiğinden bu gruptaki bitki ekstraktı dozajının SOD enziminin azalmasını önlediği söylenilebilir.

Böbrek dokusu için SOD enzimi değerleri NK grubuna göre CO1 ve CCl₄+CO2 gruplarındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı (p<0.05) farklar göstermiştir. CCl₄ grubuna göre ise de sadece CCl₄+CO2 grubu anlamlı (p<0.05) fark göstermiş olup, CCl₄ ile karaciğer hasarı ve oksidatif stres oluşturulan CCl₄ grubu böbrek dokusunda da sağlıklı kontrol grubuna nazaran az oranda yüksek SOD değeri göstermiş olsada CCl₄+CO2 grubundaki değer CCl₄ grubundaki değerden daha yüksek olduğu için 2. doz grubunun böbrek sod değerini koruduğunu söyleyebiliriz.

Eritrosit dokusu için SOD değerleri NK grubuna göre sadece CCl₄+CO2 grubundaki değer anlamlı (p<0.05) iken, CCl₄ grubuna göre ise sadece CCl₄+CO1 grubundaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı (p<0.05) farklar göstermiştir. Buna göre CCl₄ ile karaciğer hasarı ve oksidatif stres oluşturulan CCl₄ grubu eritrosit dokusunda da sağlıklı kontrol grubuna nazaran az oranda düşük SOD değeri göstermiştir. Bu verilere göre CCl₄+CO1 grubundaki değer CCl₄ grubuna göre daha yüksek ve sağlıklı kontrol grubuna yakın bir değer gösterdiğinden bu gruptaki bitki ekstraktı dozajının SOD enziminin azalmasını önlediği söylenilebilir.

Karaciğer dokusu için SOD değerleri NK grubuna göre sadece CCl₄ grubundaki değer anlamlı (p<0.05) farklar göstermiştir. Buna göre CCl₄ ile karaciğer hasarı ve oksidatif stres oluşturulan CCl₄ grubu karaciğer dokusunda sağlıklı kontrol grubuna nazaran daha yüksek oranda SOD değeri göstermiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda kullandığımız alıç türü meyvesi ekstraktının her iki dozunda CCl₄ ile oksidatif stres oluşturulan ratlarda sadece beyin, böbrek ve eritrosit dokularında antioksidan SOD enzimi arttırıcı etkisinin olduğu söylenilebilir.

Hidrojenperoksiti indirgemek için GPx enzimi, antioksidan özelliğe sahip olan indirgen glutatyonundan (GSH) faydalanır. Buna benzer şekilde indirgen glutatyonu kullanarak hücrelerdeki oksidatif stresi azaltmak için sitoplazmik GST fonksiyon göstermektedir. Ayrıca GST enzimi, oksidatif olarak değişiklik gösteren molekülleri, hücre içerisinde detoksifiye ederek hücresel peroksitleri zararsız hale dönüştürmektedir (Marrs, 1996; Sadi ve Sadi, 2011).

Tekeli'nin (2012) yaptığı çalışmasında CCl_4 karaciğer harabiyeti oluşturulan ratlarda GST ve GSH aktivitesi üzerine n-asetil sisteininin etkisi araştırmasında karaciğer hasarı oluşturulan gruptaki ratların karaciğer dokusu GST değerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek çıktığı söylenmiştir. Başka bir çalışmalarda ise CCl_4 verilen ratların karaciğerlerinde GST düzeylerinde bazı araştırmacılar (Amalia ve ark., 2007; Güven ve ark., 2003; Sheweita ve ark., 2001a,b), azalış olduğunu rapor etmiştir. Demir (Demir, 2017) ise deneysel olarak diyabet oluşturup oksidatif strese soktuğu ratlarda eritrosit, böbrek, karaciğer ve beyin dokularındaki GST değeri ölçümlerinde sağlıklı kontrol grubuna göre diyabetle oksidatif strese giren grubun değerlerinin eritrosit dokusunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak değişiklik gözlenmediğini beyin, böbrek ve karaciğer dokularında ise daha yüksek olduğunu ifade etmiştir.

Bu çalışmada ise beyin dokusu için GST enzimi değerleri NK grubuna göre CCl_4 , CO1, CO2 ve CCl_4+CO_2 grupları anlamlı ($p<0.05$) farklar göstermiştir. CCl_4 grubuna göre ise de CCl_4+CO_1 grubu istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) farklar göstermiş olup, CCl_4 ile karaciğer hasarı ve oksidatif stres oluşturulan CCl_4 grubu sağlıklı NK grubuna nazaran daha yüksek GST değeri göstermiştir. Ayrıca CCl_4+CO_1 grubundaki değer CCl_4 grubuna göre daha düşük ve sağlıklı kontrol grubuna yakın bir değer gösterdiğinden bu gruptaki bitki ekstraktı dozajının GST enzimi üzerine olumlu bir etki yaptığı söylenilebilir.

Böbrek dokusu için GST enzimi değerleri NK grubuna göre sadece CCl_4 grubundaki değer istatistiksel açıdan anlamlı ($p<0.05$) bir fark göstermiştir. CCl_4 grubuna göre ise de CCl_4+CO_1 ve CCl_4+CO_2 gruplarındaki değerler anlamlı ($p<0.05$) fark göstermiş olup, CCl_4 ile karaciğer hasarı ve oksidatif stres oluşturulan CCl_4 grubu böbrek dokusunda da sağlıklı kontrol grubuna nazaran daha yüksek GST değeri göstermiştir. Bu sonuçlara ve değerlendirmelere bakılacak olursa CCl_4+CO_1 ve CCl_4+CO_2 gruplarındaki değerler CCl_4 grubuna göre daha düşük ve sağlıklı kontrol grubuna yakın bir değer gösterdiğinden bu gruplardaki bitki ekstraktı dozajlarının GST enzimi üzerine olumlu bir etki yaptığı söylenilebilir.

Eritrosit dokusu için GST değerleri NK grubuna göre sadece CCl_4+CO_2 grubundaki değer anlamlı ($p<0,05$) iken, CCl_4 grubuna göre ise anlamlı ($p>0.05$) bir değer gözlenmemiştir.

Karaciğer dokusu için GST değerleri NK grubuna göre CCl₄+CO₁ ve CCl₄+CO₂ grubundaki değer anlamlı (p<0.05) iken, yine CCl₄ grubuna göre ise CCl₄ istatistiksel açıdan anlamlı (p<0.05) bir değer gösmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda kullandığımız *C. orientalis* türü meyve ekstraktının her iki dozunun da CCl₄ ile oksidadif stres oluşturulan ratlarda sadece beyin ve böbrek dokularında antioksidan bir enzim olan GST'nin istatistiksel açıdan anlamlı (p<0.05) bir şekilde azaltıcı etkisinin olduğu söylenilebilir.

Hücre içi indirgeyici ve nükleofil olarak davranan GSH hücrede indirgenmiş formda bulunan bir tiyoldür (Pena-Llopis ve ark., 2001). GSH, detoksifiye edici, şelatlayıcı, oksiradikal süpürücü ve glutasyon peroksidazların kataliz ettiği detoksifikasyon reaksiyonlarındaki rolleri ile ağır metallere karşı hücrelerin ilk savunma sınırını meydana getirdiği ifade edilmektedir (Sies, 1999). Antioksidan özellikleri olan ve genellikle bütün hücrelerde bulunan GSH molekülü protein yapısı dışındaki sülfidril içeriğinin büyük bir kısmını (yaklaşık %90'nı) oluşturmaktadır. Ayrıca GSH tek sistein residüsüne sahip enzimatik olmayan bir antioksidan ve tripeptid olup oksijen radikallerini temizleyerek hücre zarlarını lipid peroksidasyonuna karşı koruyan en önemli antioksidanlardan biridir (Meister, 1989).

Tür'ün (2008) CCl₄ ile karaciğer harabiyeti oluşturduğu ratlardaki çalışmasında eritrosit dokusu süpernatantında GSH enzimi değerinin karaciğeri hasarlı rat grubunun, sağlıklı olan kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük çıktığını ifade etmiştir. Diğer çalışmada ise Savcı'nın (2012) TCDD ile oksidatif strese maruz bıraktığı ratların karaciğer ve böbrek dokusu üzerinde GSH enzimi değerlerinin sağlıklı olan kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olduğunu ifade edilmiştir. Demir (2017) ise deneysel olarak diyabet oluşturup oksidatif strese soktuğu ratlarda dokularındaki GSH değeri ölçümlerinde sağlıklı kontrol grubuna göre diyabetle oksidadif strese giren grubun değerlerinin beyin, böbrek ve karaciğer dokularında istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek, eritrosit dokusunda ise daha düşük olduğunu ifade etmiştir.

Bu çalışmada ise beyin dokusu için GSH değerleri NK grubuna göre CO₁, CO₂ ve CCl₄+CO₂ grupları anlamlı (p<0.05) farklar göstermiştir.

Böbrek dokusu için GSH değerleri NK grubuna göre CCl₄ ve CCl₄+CO₁ gruplarındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı (p<0.05) farklar göstermiştir. CCl₄

grubuna göre ise de CCl₄+CO₁ grubundaki değerler anlamlı (p<0.05) fark göstermiş olup, CCl₄ ile karaciğer hasarı ve oksidatif stres oluşturulan CCl₄ grubu böbrek dokusunda sağlıklı kontrol grubuna nazaran az oranda yüksek GSH değeri göstermiştir. Fakat böbrek verilerine bakılacak olursa CCl₄+CO₁ grubundaki değerler GSH enzimi açısından CCl₄ grubundan daha düşük değerler göstermiş olup NK grubundaki değer ile paralellik gösterdiğinden kullanılan *C. orientalis* meyve ekstraktının 1. doz grubunun GSH değeri üzerinde olumlu yönde etkili olduğu söylenebilir.

Eritrosit dokusu için GSH değerleri NK grubuna göre CO₁, CO₂ ve CCl₄+CO₂ gruplarındaki değerler anlamlı (p<0.05) farklar göstermiştir. Bu verilere göre CCl₄ ile karaciğer hasarı ve oksidatif stres oluşturulan CCl₄ grubu karaciğer dokusunda sağlıklı kontrol grubuna nazaran daha düşük GSH değeri göstermiştir. Fakat *C. orientalis* ekstraktı dozları GSH'ı artırıcı etki gösterememiştir.

Karaciğer dokusu için GSH değerleri NK grubuna göre CO₂, CCl₄+CO₁ ve CCl₄+CO₂ gruplarındaki değerler anlamlı (p<0.05) farklar göstermiştir. Buna göre CCl₄ ile karaciğer hasarı ve oksidatif stres oluşturulan CCl₄ grubu karaciğer dokusunda sağlıklı kontrol grubuna nazaran daha düşük GSH değeri göstermiştir. Fakat *C. orientalis* ekstraktı dozları karaciğerde de GSH'ı artırıcı etki gösterememiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda kullandığımız *C. orientalis* meyvesi ekstraktının 1. doz grubunun CCl₄ ile oksidatif stres uygulanan ratlarda sadece böbrek dokusunda antioksidan GSH artırıcı etkisinin olduğu söylenilebilir.

Deneyde kullandığımız CCl₄'e bağlı olarak bazı dokularda serbest radikal artışı meydana gelip ve hücresel bileşiklerde çeşitli zararlı etkiler oluşmaktadır. Hücre savunma sistemini aşacak oranlarda serbest radikallerin oluşması sonucunda, metabolizmadaki zararlı etkilerini en hassas bileşikler olan lipidler üzerinde göstermeye başlarlar. Serbest radikaller yüksek reaktivitelerinden dolayı membran yapısında bulunan doymamış fosfolipidler ve kolesteroler ile kolayca reaksiyona girerek lipid peroksidasyonunu başlatmaktadırlar. Lipid peroksidasyonu hücresel hasarın en iyi mekanizması olduğundan hücreler ve dokulardaki oksidatif stresin belirteci olarak kullanılır. Lipid peroksidasyonu ile oluşan aldehitler, serbest radikallerin ilk oluştuğu merkezden daha uzaktaki hücre içleri ve hücre dışına yayılabilirler. Membran lipidlerindeki doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonundan oluşan son ürün ise MDA olmuş olup ayrıca genotoksik, mutajenik ve metabolik etkilerinin yanısıra hücre

çoğalmasi üzerindeki inhibitör aktivitesi ile hücrel toksik aldehitlerden biridir (Halliwell, B. 1994; Akkuş, İ. 1995; Bulky, GB. 1993; Yu BP., 1994; Öztürk M. ve ark., 2001). Bu çalışmada da dokulardaki lipit peroksidasyonların göstergesi olarak MDA düzeyi tayini kullanılmıştır.

Tür'ün (2008) CCl₄ ile karaciğer harabiyeti oluşturduğu ratlardaki çalışmasında eritrosit dokusu süpernatantında MDA enzimi değerinin karaciğeri hasarlı rat grubunun, sağlıklı olan kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek çıktığını ifade etmiştir. Tekeli'nin (2012) yaptığı çalışmasında ise CCl₄ karaciğer harabiyeti oluşturulan ratlarda GST ve GSH aktivitesi üzerine n-asetil sisteininin etkisi araştırmasında karaciğer hasarı oluşturulan gruptaki ratların karaciğer dokusu MDA değerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek çıktığını söylenmiştir. Başka bir çalışmada ise Savcı'nın (2012) TCDD ile oksidatif strese maruz bıraktığı ratların karaciğer ve böbrek dokusu üzerinde MDA değerlerinin sağlıklı olan kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ifade edilmiştir. Demir (2017) ise deneysel olarak diyabet oluşturup oksidatif strese soktuğu ratlarda eritrosit, böbrek, karaciğer ve beyin dokularındaki MDA değeri ölçümlerinde sağlıklı kontrol grubuna göre diyabetle oksidatif strese giren grubun değerlerinin beyin, böbrek ve karaciğer dokularında istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek, eritrosit dokusunda ise daha düşük olduğunu ifade etmiştir.

Bu çalışmada ise beyin dokusu için MDA değerleri NK grubuna göre CCl₄, CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 grupları anlamlı (p<0.05) farklar göstermiştir. CCl₄ ile karaciğer hasarı ve oksidatif stres oluşturulan CCl₄ grubu sağlıklı NK grubuna nazaran daha yüksek MDA değeri göstermiştir. Buda lipitperoksidasyonunun olduğu anlamına gelip beyin verilerine bakılacak olursa CCl₄+CO1 ve CCl₄+CO2 grubundaki değerler MDA düzeyi açısından CCl₄ grubu değerleri ile paralellik göstermiş olup NK grubundaki değerden daha yüksek olduğundan kullanılan *C. orientalis* meyve ekstrakt dozlarının MDA değeri üzerinde olumlu bir etkisinin olduğu söylenemez.

Böbrek dokusu için MDA değerleri NK grubuna göre CCl₄ ve CCl₄+CO1 gruplarındaki değerler istatistiksel açıdan anlamlı (p<0.05) farklar göstermiştir. CCl₄ grubuna göre ise de CCl₄+CO2 grubundaki değerler anlamlı (p<0.05) fark göstermiş olup, CCl₄ ile karaciğer hasarı ve oksidatif stres oluşturulan CCl₄ grubu böbrek dokusunda sağlıklı kontrol grubuna nazaran glutatyon peroksidaz artışından dolayı

yüksek MDA değeri göstermiştir. Buna göre böbrek verilerine bakılacak olursa CCl₄+CO₂ grubundaki değerler MDA düzeyi açısından CCl₄ grubundan daha düşük değerler göstermiş olup NK grubundaki değer ile paralellik gösterdiğinden kullanılan *C. orientalis* meyve ekstraktının o gruba ait kullanılan dozun MDA değeri üzerinde olumlu yönde etkili olduğu söylenebilir.

Eritrosit dokusu için MDA değerleri NK grubuna göre CCl₄, CCl₄+CO₁ ve CCl₄+CO₂ gruplarındaki değerler anlamlı (p<0.05) farklar göstermiştir. CCl₄ ile karaciğer hasarı ve oksidatif stres oluşturulan CCl₄ grubu eritrosit dokusunda sağlıklı kontrol grubuna nazaran glutasyon peroksidaz artışından dolayı neredeyse iki kat oranında yüksek MDA değeri göstermiştir. Fakat hem CCl₄+CO₁ hemde CCl₄+CO₂ gruplarındaki MDA değerleri de CCl₄ grubuna yakın değerler olduğundan kullanılan meyve *C. orientalis* ekstraktının iki dozunda eritrosit dokusu MDA değeri için olumlu etkilerinin olduğu söylenemez.

Karaciğer dokusu için MDA değerleri NK grubuna göre CCl₄, CO₁, CO₂ ve CCl₄+CO₁ gruplarındaki değerler anlamlı (p<0.05) farklar göstermiştir. CCl₄ grubuna göre ise de CCl₄+CO₁ ve CCl₄+CO₂ gruplarındaki değerler anlamlı (p<0.05) fark göstermiş olup, buna göre CCl₄ ile karaciğer hasarı ve oksidatif stres oluşturulan CCl₄ grubu karaciğer dokusunda, sağlıklı kontrol grubuna nazaran yüksek oranda MDA değeri gösterdiğinden burada da lipit peroksidasyonunun varlığından söz edilebilir. Buna göre karaciğer verilerine bakılacak olursa CCl₄+CO₁ ve CCl₄+CO₂ grubundaki değerler MDA düzeyi açısından CCl₄ grubundan daha düşük değerler göstermiş olup NK grubundaki değer ile paralellik gösterdiğinden kullanılan alıç türü meyve ekstraktının her iki kullanılan dozun, lipit peroksidasyonunu azaltma yönünde etkili olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak çalışmamızda kullandığımız *C. orientalis* meyvesi ekstraktının her iki veya tek dozunun CCl₄ ile oksidatif stres uygulanan ratlarda karaciğer ve böbrek dokusunda lipit peroksidasyonunun öneleyici etkisinin olduğu söylenilebilir.

Yaptığımız çalışmadan çıkarılabilecek sonuç ve öneriler:

Çalışmada kullandığımız *C. orientalis* ekstraktının karaciğer koruyucu, antioksidan ve antioksidatif etkilerinin olabileceği söylenebilir.

C. orientalis meyve ekstraktının en etkin doz aralığını belirlemek için 2 farklı dozda kullanılarak belirlenmeye çalışıldı.

Bütün muamele grupların son ağırlıkları ile ilk ağırlıkları ile karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamsız tespit edildi.

Çalışma süresinde rat gruplarının günlük yem ve su tüketim ortalamalarında CCl₄ alan grupların, NK ve sadece ekstrakt alan gruplara göre daha az olduğu istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05) bir şekilde kaydedildi.

Karaciğer harabiyeti biyobelirteçleri olan ALT, AST ve LDH'nin CCl₄ alan gruplardaki değerlerin NK grubuna yakın değerlerde olması, verdiğimiz *C. orientalis* ekstraktının karaciğer hasarından kaynaklı komplikasyonlara karşı koruyucu etkisinin olabileceği kanaatine varıldı.

Çalışmada kullandığımız *C. orientalis* meyvesi ekstraktının antioksidan özelliğini tespit etmek için farklı dokularda antioksidan enzim aktivite değerlerinden yola çıkılarak her ne kadar bazı dalgalanmalar olsada genel anlamda kullandığımız ekstraktın antioksidan etkiye sahip olabileceği sonucuna varıldığı düşünülmektedir. Çünkü CCl₄ grubunda tüm dokuların MDA düzeyleri anlamlı artışlar gözlenirken, karaciğer dokusunda *C. orientalis* ekstraktının MDA düzeylerini NK grubu düzeylerine çektiği ve CCl₄ grubuna göre anlamlı (p<0.05) düşüş tespit edilmiştir.

Yaptığımız bu çalışmada alıç bitkisinin meyve ekstraktının farklı dokular üzerinde farklı etkilere sahip olması ilerde yapılacak in vivo çalışmalarda kolaylık sağlayacağı kanısındayız.

Elde ettiğimiz bu sonuçlardan; Alıç bitkisi meyve ekstraktının karaciğer hasarına bağlı gelişen komplikasyonlara karşı karaciğer koruyucu, antioksidan etkilerinin olabileceğini düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Aebi, H., 1974. *Catalase, In Methods of Enzymatic Analysis* (Bergemeyer, H U., ed) Academic Press, New York-London. 673-684.
- Adam, B., Ardiçoğlu, Y., 2002. *Klinik Biyokimya Analiz Metodları* (Editör: Adam, B.)Ankara. 207s.
- Ağaoğlu, Y., Çelik, H., Çelik, M., Fidan, Y., Gülşen, Y., Günay, A., Halloran, N., Köksal, İ., Yanmaz, R. 1995. *Genel Bahçe Bitkileri*. AÜ, Ziraat Fak., Eğitim, Araştırma ve Geliştirme Vakfı Yay. No:4, Ankara. 369.
- Altınışık, M., 2009. Plazma lipidleri ve ateroskleroz I.
<http://www.mustafaaltinisik.org.uk/67-shmyo-203-11.ppt>. (Erişim Tarihi: 27.06.2017).
- Aldridge, W. N., 1953a. Serum esterases. I. Two types of esterase (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination. *Biochemistry Journal*, **53** (1): 110-117.
- Aldridge, W. N., 1953b. Serum esterases. II. An enzyme hydrolysing diethyl p-nitrophenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. *Biochemistry Journal*, **53** (1):117-24.
- Akkuş, İ., 1995. *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*. Mimoza Yayınları Konya. 1. Baskı.
- Akyol Ö., 2004. Şizofrenide oksidatif stres. *Kocatepe Tıp Dergisi*, **5**: 15-25.
- Amalia, P.M., Possa, M.N., Augusto, M.C., Francisca L.S., 2007 Quercetin prevents oxidative stress in cirrhotic rats. *Dig Dis Sci*, **52**: 2616-2621.
- Ames, B.N., Shigenaga, M. K., Hagen, T. M., 1993. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1**, **90** (17): 7915-22.
- Anonymus. Karaciğerden bir kesit ve karaciğeri hücresi.
http://www.esselam.net/harunyahya/bilim/insanmucizesi/insanmucizesi2_3.html. 2003 . Erişim Tarihi: 22 Aralık 2011.
- Andrew, M., Pope and David, P., 1995. Carbon tetrachloride toxicity. Environmental Medicine: Integrating a Missing Element İnto Medical Education(Editor: Snondgrass, W.R., M. D., Ph.D.). *National Academies Press*, **8**: 249-266.
- Antmen Ş. E., 2005. *Beta Talasemide Oksidatif Stres* (yüksek lisans tezi). ÇÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana, Türkiye.
- Arendt, J., 1988. Melatonin. *Clinical Endocrinology*, **29**: 205-209.
- Armstrong R. N., 1997. Structure, catalytic mechanism, and evolution of the glutathione transferases. *Chemical Research in Toxicology*, **10**: (1) 2-18.
- Arteel, G. E., Sies, H., 2001. The biochemistry of selenium and the glutathione system. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **10**: 153-158.
- Aslan D, Tietz., 2005.748-760. *Klinik Kimyada Temel İlkeler* (Editor: Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood). 5.Baskıdan Çeviri. Palme Yayıncılık, Ankara.1091
- Aydın, A., Sayal, A., Işimer, A., 2001. *Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma Sistemi*. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Basımevi, Yay. No: 20, Ankara, 75.
- Aydoğan, N., 2013. *Alkolik Ratlarda, silimarin, Resveratrol ve E Vitamininin Hepatoprotektif Özelliklerinin Kıyaslanması* (yüksek lisans tezi). İÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya.

- Bacon B. R, Tavill A. S, Brittenham G. M, Park C. H, Recknagel R. O., 1983. Hepatic lipid peroxidation in vivo in rats with chronic iron overload. *J Clin Invest*, **71**: 429- 439.
- Barnes, P. J., 1990. Reactive oxygen species and airway inflammation. *Free Radical Biology Medicine*, **9**: 235–243.
- Basu S., 2003. Carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation: Eicosanoid formation and their regulation by antioxidant nutrients. *Toxicology*, **00**: 1-15.
- Başkal, N., 1989. Lipoprotein metabolizması ve hiperlipidemi tedavisindeki yenilikler. *Optimal Tıp Dergisi*, **2** (1): 34-42.
- Bayraktar M, Kılıç S, Özdemir İ, Aydemir S, Ulu R., 2005. The investigation of serum malondialdehyde levels and erythrocyte antioxidant enzymes in hypertension patients. *J Health Sci*, **14**: 76-81.
- Bayrak, T., 2009. *Tavşan Karaciğer Paraoksonaz I Enziminin Saflaştırılarak Kinetik Özellikleri, Endojen Substratları ve Antioksidan Özelliklerinin Araştırılması* (doktora tezi). HÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Bayramoğlu, M., 2008. *Artemisia taurica willd. ve Salvia kronenburgii Rech. Fil Bitkilerinin Uçucu Yağlarının Antioksidan Özellikleri Ve Ksantin Oksidaz Enzimine Etkileri* (yüksek lisans tezi, basılmamış). YYÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Baz, H., 2014. *Streptozotocinle İndüklenen Diyabetli Ratlar Üzerinde Myrtus communis L. Yaprağı Su Ekstresi Etkilerinin Araştırılması* (doktora tezi). ATAÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Beutler, E., Duron, O., Kelly, B. M., 1963. Improved method for the determination of blood glutathione. *J. Lab. Clin. Med.*, **61** (5): 882-888.
- Bhagavan, N. V., 2002. Plasma Lipoproteins. *Medical Biochemistry*. 4th edition, Harcourt Academic Press, pp.429-452.
- Bilaloğlu, G. V., Harmandar, M., 1999. *Flavonoidler*, Bakanlar Matbaacılık Ltd.Şti. p.336-343, İstanbul
- Birkner E., Fiolka J. Z. ve ark., 2007. The influence of methionine , selenomethionine , and vitamin E on liver metabolic pathways and steatosis in high-cholesterol fed rabbits . *Biol Trace Elem Res*, **120**: 179-194.
- Błasiak, J., Walter Z., Bawronska, M., 1991. The changes of osmotic fragility of pig erythrocytes induced by organophosphorus insecticides. *Acta Biochim. Pol.*, **38** (1): 75-80.
- Boll, M., Weber, L., Becker, E., Stampfl A., 2001. Mechanism of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. Hepatocellular damage by reactive carbon tetrachloride metabolites. *Z Naturforsch*, **560**: 649-659.
- Bondet, W., Brand, W., Berset, C., 1997. Kinetics and mechanism of antioxidant actin using the DPPH free radical method. *Lebensmittel Wissenschaft and Technologie*, **30** (6): 609-615.
- Bor, Z., 2010. *C. orientalis Etanol Ekstresinin Antinositif, Antiinflamatuar, Antitrombotik ve Antioksidan Etkileri* (Yüksek Lisans Tezi). Anadolu Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir.
- Brattin, W. J., Glende, E. A., Recknagel, R. O., 1985. Pathological mechanisms in carbon tetrachloride hepatotoxicity. *J Free Radio Biol Med*, **1**: 27-38.
- Breen, A. P., Murphy, J. A., 1995. Reactions of oxyl radicals with DNA. *Free Radic Biol Med*, **18**: 1033-1077.

- Bulky, G. B., 1993. Free radicals and other reactive oxygen metabolites: clinical relevance and the therapeutic efficacy of antioxidant therapy. *Surgery*, **113** (5): 479-483.
- Burçak, G., Andrican, G., 2004. Oksidatif DNA hasarı ve yaşlanma. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, **12**: 159-169.
- Burroughs, A.K., Westaby, D., 2005. Liver, biliarytractandpancreaticdisease. 347 417. *ClinicalMedicine* (6th ed.) (Editor: Kumar, P., Clark, M.). Elsevier Saunders, Edinburgh; New York. 1508.
- Buettner, G. R., Ng, C.F., Wang, M., Rodgers, V. G. J., Schafer, F. Q., 2006. A new paradigm: manganese superoxide dismutase influences the production of H₂O₂ in cells and thereby their biological state. *Free Radical Biology Medicine*, **41**: 1338–1350.
- Catala, A., 2009. Lipid peroxidation of membrane phospholipids generates hydroxy-alkenals and oxidized phospholipids active in physiological and/or pathological conditions. *Chem Phys Lipids*, **157**: 1-11.
- Canuto, R. A., Muzio, G., Maggiora, M., Biocca, M. E., Dianzani, M. U., 1993. Glutathione S-transferase, alcohol-dehydrogenase and aldehyde reductase activities during diethylnitrosamine-carcinogenesis in rat-liver. *Cancer Letters*, **68**: 177- 183.
- Champe, P. C., Harvey, R. A., 1994. *Lippincott's Illustrated Reviews:Biochemistry*. 2nd Edition. New York: JB Lippincott Co, 420.
- Champe, P. C., Harvey, R. A., 1997. *Biyokimya*. 2. Baskı. Lippincott Company.438.
- Champe, P. C., Harvey, R. A., 2004. *Lippincott's Illustrated Reviews:Biochemistry*. 3rd Edition. Lippincott. 608.
- Champe, P. C., Harvey, R. A., Ferrrier, D.R, 2005. *Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry*. 3rd Edition, 26-266. 608.
- Champe, P. C., Harvey, R. A., Ferrier, D. R., Ulukaya, E., Cangül, H., 2007. *Lippincott's Illustrated Review Serisinden: Biyokimya*. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul. 536.
- Cheeseman, K. H., Slater, T. F., 1993. An introduction to radical biochemistry. *British Medical Bulletin*, **49**: 481–493.
- Cheung, C. C., Zheng, G. J., Li, A. M., Richardson, B. J., Lam, P. K., 2001. Relationship between tissue concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons and antioxidative responses of marine mussels, perna viridis. *Aquatic Toxicology*, **52**: 189-203.
- Choi, W., Benzie, F., Collins, A., Hannigan, M., Strain, J., 2004. Vitamin C and E: Acute interactive effects on biomarkers of antioxidant defence and oxidative stress. *Mutation Research*, **551**: 109-117.
- Cotran, R., 1994. Hücre zedelenmesi adaptasyon. (3-11.) *Basic Pathology*. (Editor: Cotran R, Kumar V, Robbins S). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.769.
- Crawford, M. H., DiMarco, J. P., 2003. Kardiyak riskin değerlendirilmesi. *Crawford Kardiyoloji*, **3**: 1-5.
- Çakır, M., 1997. *Aspirin ve Vitamin E (A-Tokoferol)'nin Farelerde (Mus Musculus) Karaciğer Total Süperoksit Dismutaz ve Katalaz Aktivitelerine Etkileri* (yüksek lisans tezi, basılmamış). OMÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- Çavdar, C., Sifil, A., Çamsarı, T., 1997. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, **3** (4): 92-95.

- Çiftçi, İ. N., Yur, F., Çiftçi-Yegin, S., 2017. Deneysel diyabet oluşturulan ve likopen uygulanan ratların karaciğer dokusunda paraoksonaz aktivitesinin incelenmesi. **Cumhuriyet Üniv. Sağ. Bil. Enst. Derg.**, **1**: 01-08.
- Çiftçi, M., Kufrevioğlu, O. I., Gundogdu, M., Ozmen, I., 2000. Effects of some antibiotics on enzyme activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase from human erythrocytes. **Pharmacological Research**, **41** (1): 109-113.
- Çoklar, H. ve Akbulut, M. 2016. Olgunlaşma ile alıç (*C. orientalis*) meyvesi'nin antioksidan aktivite, toplam fenolik madde ve fenolik profilindeki değişim. **Meyve Bilimi Dergisi**, **3** (2): 30-37.
- Daban, U., 2015. **Ratlarda Karaciğer İskemi/Reperfüsyon Hasarında Escin'in Krüyucu Etkisinin İncelenmesi** (Uzmanlık Tezi). MKÜ, Genel Cerrahi Anabilimdalı, Hatay.
- Dahl-Jørgensen, K., Larsen, J. R., Hanssen, K. F., 2005. Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: early disease, early treatment. **Diabetologia**, **48**: 1445-53.
- Deakin, S., Leviev, I., Gomasaschi, M., Calabresi, L., Franceschini, G. and James, R. W., 2002. Enzymatically active paraoxonase-1 is located at the external membrane of producing cells and released by a high affinity, saturable, desorption mechanism. **Journal of Biological Chemistry**, **277**: 4301-4308.
- Demir, A., 2017. **Deneysel Diyabet Oluşturulan Sçanlarda Limon Çekirdeği (Citrus limonum) Ekstraktının İyileştirici Etkilerinin Araştırılması** (yüksek lisans tezi). YYÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Tuşba, Van.
- Deaton, C. M., Marlin, D. J., 2003. Exercise-associated oxidative stress, **Clinical Techniques Equine Practice**, **3** (2): 278-291.
- Dianzani, MU., 1979. Biological activity of methylglyoxal and related aldehydes. **Submoleccular Biology and Cancer Ciba Foundation Series**, **67**: 245-269.
- Doğan, A., 2000. **Farmakoloji**. Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Ders Kitapları, Kars.
- Doğan, A., 2015. **Deneysel Diyabet Oluşturulan Sçanlarda Bazı Bitki Ekstraktlarının İyileştirici Etkilerinin Araştırılması** (doktora tezi). Yüzüncü Yıl Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Tuşba, Van.
- Durrington, P. N., Mackness B. and Mackness M.I., 2001. Paraoxonase and Atherosclerosis. **Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology**, **21**(4): 473-480.
- Düzgüner, V., 2005. **Deneysel Olarak Diyabet Oluşturulan Tavşanlarda Çinkonun Lipit Peroksidasyonu ve Antioksidan Sistem üÜzerine Etkisi**. (yüksek lisans tezi). Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hatay.
- Dhanabal, S. P., Syamala, G., Satish Kumar, M. N., Suresh, B., 2006. Hepatoprotective activity of the indian medicinal plant polygalaarvensis on D-galactosamine-induced hepatic injury in rats. **Fitoterapia**, **77**: 472-474.
- Elango, C., Jayachandaran, K. S., Devaraj, S. N., 2009. Hawthorn extract reduces infarct volume and improves neurological score by reducing oxidative stress in rat brain following middle cerebral artery occlusion. **International Journal of Developmental Neuroscience**, **27** (8): 799-803.
- Erat, M., 2002. **İnsan Ve Sığer Eritrosit Glutatyon Redüktaz Enziminin Saflaştırılması, Bazı İlaç ve Kimyasal Maddelerin İnhibisyon veya Aktivasyon Etkilerinin Araştırılması** (doktora tezi, basılmamış). Atatürk üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.

- Erenel, G., Erbaş, D., Arıcıoğlu, A., 1992. Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. *Gazi Tıp Dergisi*, **3**: 243-250.
- Ersoy, A., Dilek, K., 1999. Hemodiyaliz hastalarında eritrosit membran lipid peroksidasyonu antioksidatif homeostazis değişiklikleri. *Türk Nefroloji ve Transplantasyon Dergisi*, **1**: 1-4.
- Ertekin, A., 1996. *Karbontetraklorür İle Deneysel Siroz Oluşturulan Tavşanlarda Sialik asit, Lipid-bağlı Sialik asit, Total Protein ve Bazı Spesifik Karaciğer Enzimlerinin Aktivitelerinin Araştırılması* (doktora tezi). YYÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tuşba, Van.
- Esterbauer, H., Wag, G., Puhl, H., 1993. Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis. *Br Med Bull*, **49**: 566-576.
- Fırat, S., 1997. *Kobaylarda Radyasyonla Oluşan Akciğer Hasarında Doku Glutasyon, Glutasyon Peroksidaz, Glutasyon S-transferaz Düzeyleri ve N-Asetil Sistein'in Bu Sistem Üzerindeki Etkisi* (uzmanlık tezi). GÜ, Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.
- Freeman, B. A., Crapo, J. D., 1982. Biology of disease: Free radical and tissue injury. *Laboratory Investigation*, **47** (5): 412-426.
- Frivonich, I., 1997. Superoxide anion radical, superoxide dismutases and related matters, *J Biol Chem*, **272**: 18515-18517.
- Froehlicher, T., Hennebelle, T., Martin-Nizard, F., Cleenewerck, P., Hilbert, J. L., Trotin, F., & Grec, S., 2009. Phenolic profiles and antioxidative effects of hawthorn cell suspensions, fresh fruits, and medicinal dried parts. *Food Chemistry*, **115** (3): 897-903.
- Gaetani, G. F., Galiano, S., Canepa, L., Ferraris, A. M., Kirkman, H. N., 1989. Catalase and glutathione peroxidase are equally active in detoxification of hydrogen peroxide in human erythrocytes. *Blood*, **73** (1): 334-339.
- Gochee, P. A., Johnsson, J. R., Clouston, A. D., 2003. Steatozsis in chronic hepatitis C: association with increased messenger RNA expression of collagen I, tumor necrosisfactor-alpha and cytochrome P450 2E1. *J Gastroentology and Hepatology*, **18**: 386-392.
- Grizzi, F., Franceschini, B., Gagliano, N., 2003. Mast cell density, hepatic stellate cell activation and TGF- β 1 transcripts in the aging spregue-dawley rat during early acute liver injury. *Toxicologic Pathology*, **31** (2):173-178.
- Guyton, A. C., Hall, E. j., 2001. *Textbook of Medical Physiology*. Nobel Tıp Kitabevleri, Yay No: 10, İstanbul. 1024.
- Guerrero, J. M., Reiter, R. J., 1992. A brief survey of pineal gland-immune system interrelationships. *Endocrine Research*, **18**: 91-113.
- Gürbüz, D.G., 2008. *Demir Eksikliği Anemisinde İntravenöz Demir Tedavisinin Total Antioksidan Kapasite Üzerine Etkisi*. (uzmanlık tezi, basılmamış), Sağlık Bakanlığı, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. İç Hastalıkları Kliniği.
- Güven, A., Güven, A., Gülmez, M., 2003. The effect of kefir on the activities of GSH-Px, GST, CAT, GSH and LPO levels in carbon tetrachloride-induced mice tissues. *Journal of Veterinary Medicine B*, **50**: 412-416.
- Güven, A., Erginsoy, S., Kaya, N., 2003 Kazlarda karbon tetraklorür toksikasyonunun biyokimyasal ve patolojik parametrelere etkisi. *Vet Fak Derg*, **9**:131-136.
- Gyamfi, M. A., Ohtani, I. I., Shinno, E., Aniya, Y., 2004. Inhibition of glutathione stransferases by thonningianin A, isolated from the African medicinal herb, thonningia sanguinea, in vitro. *Food Chemical Toxicology*, **42**: 1401-1408.

- Güven, A., Gülmez, M., 2003. The effect of kefir on the activities of GSH-Px, GST, CAT, GSH and LPO levels in carbon tetrachloride-induced mice tissues. *J Vet Med B*, **50**: 412-416.
- Habig, W. H., Jakoby, W. B., 1991. Assays for differentiation of glutathione S-transferases. *Methods Enzymol*, **77**: 398-405.
- Halliwell, B., 1999. Antioxidant defence mechanisms: From the beginning to the end (of the beginning). *Free Radical Research*, **31**: 261-272.
- Halliwell, B., 1994. Free radicals, antioxidants and human disease: Curiosity, cause or consequence. *Lancet. Sep 10*, **344** (8924): 721-724.
- Halliwell, B., 1993. The role of oxygen radicals in human disease. With particular reference to the vascular system. *Haemostasis*, **23**: 118-126.
- Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C., 1989. *Free radicals in biology and medicine*. 2th Edition. Oxford: Clarendon Press. England. 125.
- Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C., 1999. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3rd Edition Oxford, England: Clarendon Press, New York. 543.
- Halliwell, B., Gutteridge, J. M., 1986. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. *Archives Biochemistry and Biophysics*, **246**: 501-514.
- Hayes, J. D., Pulford, D. J., 1995. The Glutathione S-Transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, **30**: 445-600.
- Hayes, J. D., Flanagan, J. U., Jowsey, I. R., 2005. Glutathione transferases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **45**: 51-88.
- Hernandez-Munoz, R., Diaz Munoz, M., Lopez, V., Lopez-Barrera, F., Yanez, L., Virdio, S., 1997. Balance between oxidative damage and proliferative potential in an experimental rat model of CCl₄-induced cirrhosis, protective role of adonessine administration. *Hepatology*, **26**: 1100-1110.
- Hurst, R., Bao, Y., Jemth, P., Mannervick, B., Williamson, G., 1997. Phospholipid hydroperoxide, glutathione, peroxidase, activity of rat class theta glutathione transferase T2-2. *Biochemical Society Transactions*, **25**: 559.
- Hong, R. T., Xu, J. M., Mei, Q., 2009. Melatonin ameliorates experimental hepatic fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *World J Gastroenterol*, **15**: 1452-1458.
- Ichinose, T., Miller, M. G., Shibamoto, T., 1994. Determination of free Malondyaldehyde formed in liver microsomes up on CCl₄ oxidation. *Journal of Applied Toxicology*, **14** (6): 453-455
- Bayram, İ., Özbek, H., Uğraş, S., Tuncer, İ., Reçber, D., 2004. Askorbik asit ve alfa-tokoferol'ün karbon tetraklorürle oluşturulmuş akut karaciger toksisitesi modelinde karacigeri koruyucu etkisi. *Van Tıp Dergisi*, **11** (2): 32-38.
- Jain, S. K., McVie, R., Duett, J., ve ark., 1989. Erythrocyte membrane lipid peroxidation and glycosylated hemoglobin in diabetes. *Diabetes*, **38**: 1539-1543.
- Junqueira, L. C., Carneiro, J., Kelley, R. O., 1998. *Temel Histoloji*. 8. Baskı. Barış Kitapçılık, 1998.
- Junqueira, L. C., Carneiro, J., Kelley, R. O., 2003. *Basic Histology*. 10nd Ed. by Appleton and Lange, 332-50.
- Kaminaka, H., Morita, S., Tokumoto, M., Yokuyama, H., Masumara, T., Tanaka, K., 1999. Molecular cloning and characterization of cDNA for an iron superoxide

- dismutase in rice (*Oryza sativa* L.). *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, **63**: 302-308.
- Kaplowitz, N., Fernandez-Checa, J., Ookhtens, M., 1989. Glutathione, alcoholandhepatotoxicity, 1st Ed. *Nutritionandthe Origins of Disease* (Editor:Halsted, CH., Rucker, R.B.). AcademicPress,San Diego, California. 386.
- Karadeniz, T., 2004. *Şifalı Meyveler*, K.T.Ü. Ordu Ziraat Fakültesi. Bahçe Bitkileri Bölümü, s 34–36, Ordu. 208.
- Karataş, F., İnanç. F., ve ark., 2002. Examination of serum orotic acid levels in experimental cirrhosis .F.Ü. *Sağlık Bil. Dergisi*, **16** (3-4): 263-266.
- Kavas, G.Ö., 1989. Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri, *Türkiye Klinikleri*, **9**: 18.
- Kayış, T., 2010. *Diazinon'un Subletal Konsantrasyonlarının Pimpla Turionellae L.'nin Eşey Oranı ve Bazı Biyokimyasal Parametreleri Üzerine Etkileri* (doktora tezi). ÇÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Keha, E., Küfrevioğlu, Ö., 2004. *Biyokimya*. Aktif yayınevi. Erzurum. 635.
- Kehrer, J. P.,1993. Free-radicals as mediators of tissue-injury and disease. *Critical Reviews in Toxicology*, **23**: 21-48.
- Kim, S. H., Cheon, H. J., Yun, N., 2009. Protective effect of a mixture of aloe vera and silybum marianum against carbon tetrachloride-induced acute hepatotoxicity and liver fibrosis. *J. Pharmacol. Sci*, **109** (1): 119-27.
- Kılınç, K., 1986. Kanserde oksijen radikalleri ve süperoksit dismutaz. *Biyokimya Dergisi*, **11**:59-76.
- Kılınç K., 1985. Oksijen Radikalleri: Üretilmeleri, Fonksiyonları ve Toksik Etkileri. *Biyokimya Der*, **10**: 2.
- Kilic, S. S., Aydın, S., Kilic, N., Erman, F., Aydın, S., Celik, I. 2005. Serum arylesterase and paraoxonase activity in patients with chronic hepatitis. *World J Gastroenterol*, **11** (4): 7351-7354.
- Kidd, P. M., 1997. Glutathione: systemic protectant against oxidative and free radical damage. *Alternative Medicine Reviews*, **2**: 155-176.
- Kim, D., Chen, J. K., Yen, T. F., 2010. Naval derusting wastewater containing high concentration of iron, treated in UV photo-fenton-like oxidation. *J Environ Sci (China)*, **22**: 991-997.
- Kosower, E. M., 1976. *Chemical Properties of Glutathione in Glutathione Metabolism and Function* (Editors: Irwin, M., William, B. J.). Raven Press, New York. USA. 64.
- Kujawska, M., Ignatowicz, E., Ewertowska, M., Oszmianski, J., Jodynys-Liebert, J., 2010. Protective effect of chokeberry on chemical-induced oxidative stress in rat. *Human Exp Toxicol*, **30**: 199-208.
- Kumar, D., Arya, V., Bhat, Z. A., Khan, N. A., &Prasad, D. N., 2012. The genus crataegus: chemical and pharmacological perspectives. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, **22** (5): 1187-1200.
- Kumar, V., Abbas, A., Fausto, N., 2005. *Pathologic Basis of Disease*. 7nd Ed. China: Elsevier Saunders. 1525.
- Kuş, İ., Sarsılmaz, M., 2002. Pineal bezin morfolojik yapısı ve fonksiyonları. *Türkiye Klinikleri Journal of Medicine Sciences*, **22**: 221-226.
- Laganier, S., Yu, B. P., 1989. Effect of chronic food restriction in ageing rats II. liver cytosolic antioxidants and related enzymes. *Mech of Age and Develop*, **48**: 221-230.

- Lala, P. K., Chakraborty, C., 2001. Role of nitric oxide in carcinogenesis and tumour progression. *The Lancet Oncology*, **2**: 149-156.
- Lardinnois, O. M., 1995. Reactions of bovine liver catalase with superoxide radicals and hydrogen peroxide. *Free Radical Research*, **22**: 251-274.
- Lavanya, G., Sivajyothi, R., Manjunath, M., Parthasarathy, P. R., 2009. Fate of biomolecules during carbon tetrachloride induced oxidative stress and protective nature of ammoniac baccifera linn. A natural antioxidant. *Int J Green Pharma*, **3**: 300-305.
- Lenz, D. E., Yeung, D. T., Cerasoli, D.M., 2010. Human paraoxonase I: A potential bioscavenger of organophosphorous nerve agents, Chap. 4. *The Paraoxonases: Their Role in Disease Development Xenobiotic Metabolism*, (Editors: B. Mackness, M. Mackness, M. Aviram, G. Paragh). Springer Science & Business Media, Berlin, Germany. 325.
- Liang, H., 2003. Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress and diseases. *Journal of Molecular Medicine*, **81**: 766-779.
- Liebman, J. F., Greenberg, A., 1988. *Mechanistic principles of enzyme activity*. VCH Publishers, New York. 404.
- Lourdes, R., Bharti, M., Durrington, P. N., Hernandez, A. and Mackness, M. I., 2001. Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase. *Biochemistry Journal*, **354**: 1-7.
- Lu, K. L., Tsai, C. C., Ho, L. K., Lin, C. C., Chang, Y. S., 2002. Preventive effect of the Taiwan folk medicine ixeris laevigata var. Oldhami on a-naphthylisothiocyanate and carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats. *Phytotherapy research*, **16**: 45-50.
- Lungston, C., 2010. Acute Uremia, *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, (1969-1985)(Editor: Ettinger S. J., Feldman E. C.). Elsevier, Saunders, Missouri(309). 2208.
- Markesbery, W. R., 1997. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radical Biology And Medicine*, **23** (1): 134-147.
- Mehmetoğlu, İ., Çağlayan, O., Koçyiğit, A., 2004. *Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı*. 975-92558-04. Konya. 97-101.
- Mackness, M. I., Mackness, B., Durrington, P. N., Connelly, P. W., Hegele, R. A., 1996. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Current Opinion in Lipidology*, **7**: 69-76.
- Mannervik, B., Awasthi, Y. C., Board, P. G., Hayes, J. D., Di Ilio, C., Ketterer, B., Listo Morgenstern, R., Muramatsu, M., Pearson, W. R. ve ark., 1992. Nomenclature for glutathione transferases. *Biochemical Journal*, **282** (1): 305-306.
- Mantle, T. J., McCusker, F. M., Philips, M., Boyce, S., 1990. Glutathione S-transferases. *Biochemical Society Transactions*, **18**: 175-177.
- Marija, T., Popovic-Milenkovic, Marina, T., Tomovic, Snezana, R., Brankovic, Biljana, T., Lujic, and Slobodan, M., Jankovic, 2014. Antioxidant and anxiolytic activities of crataegus nigra wald. *Drug Research*, **71** (2): 279-285.
- Marrs, K. A., 1996. The functions and regulation of glutathione S-transferases in plants. *Annual Review of Plant Physiology*, **47**: 127-158.
- Mates, J. M., 2000. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology*, **153**: 83-104.
- Mates, J. M., Perez-Gomez, C., Castro, I. N., 1999. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical Biochemistry*, **32** (8): 595-603.

- McCord, J. M., Fridovich, I., 1969. Superoxide dismutase an enzymic function for erythrocyte hemoglobin (hemocuprein). *Journal of Biological Chemistry*, **244** (22): 6049-6055.
- Mehmetoğlu, İ., 2002. *Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı* (Editor: Mehmetoğlu, İ.) Konya. 138.
- Mehmetoğlu, İ., Çağlayan, O., Koçyiğit, A., 2004. *Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı*. 975-92558-04. Konya. 97-101.
- Memişoğulları, R., 2005. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, **3**: 30-39.
- Mavelli, İ., Rotilio, G., 1984. Enzymatic Protection Against Intracellular Oxidative Processes, *Advances on Oxygen Radicals and Radioprotectors* (Editor: A. Breccia, C. L., Greenstock and M. Tamba). Edizioni Scientifiche, İtalya 65-80.
- Mc Gee, S. A., Wiggins, S. A., Pierce, J. D., 2003. What advanced practise nurses to know about free radicals. *İnt J Adv Nurs Prac*, **6**: 1-10.
- Meister, A., 1989. On the biochemistry of glutathione(3-22.). *In: glutathione centennial. Molecular perspectives and clinical implications*(Editors: Taniguchi, N., Higashi, T., Sakamoto, S. and Meister, A.) Academic Press, San Diego, CA.458.
- Mercan, U., 2004. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **15** (1): 91-96.
- Michalopoulos, G. K., 1990. Liver regeneration: molecular mechanism of growth control. *The FASEB Journal*, **4**: 176-87.
- Michalopoulos, G. K., De Frances, M. C., 1997. *Liver regeneration*, **4**; **276**(5309): 60-66.
- Montgomery, R., Dryer, R., Conway, T., Spector, A., 2000. *Biyokimya-Olgü Sunumlu Yaklaşım*. 6. Baskıdan Çeviri (Ç. Editörü: Atlan, N.). Palme Yayıncılık, Ankara, 112.
- Moscone, D., 1988. Determination of superoxide dismutase activity with an electrochemical oxygen probe. *Analytica Chimica Acta*, **211**: 195-204.
- Muriel, P., Alba, N., Perez-Alvarez, Shibayama, M., Tsutsumi, VK., 2001. Kupffer cell inhibition prevent shepatic lipidperoxidation and damage induced by carbontetrachloride. *Comparati ve Biochemistryand Physiology Part C Toxicology & Pharmacology*, **130**: 219-226.
- Murray, K. R., Mayes, P. A., Granner, D. K., Rodwell, V. W., 1993. *Harperin Biyokimyası*. Barış kitapevi, İstanbul. 924.
- Murray, R. K., Mayers, P. K., Granner, D. K., Rodwell, V. W., 1990. *Harper's Biochemistry (22nd)*. Chemical constituents of blood and body fluids. Appleton Lange, Connecticut, 679-693.
- Nabavi, S. F., Habtemariam, S., Ahmed, T., Sureda, A., Daglia, M., Sobarzo-Sánchez, E., Nabavi, S. M., 2015. Polyphenolic composition of *Crataegus monogyna* Jacq.:From chemistry to medical applications. *Nutrients*, **7** (9): 7708-7728.
- Naaz, F., Javed, S., Abdin, M. Z., 2007. Hepatoprotectiveeffect of ethanolicextract ofphyllanthusamarusschum et thonn on aflatoxin B1-induced liverdamage in mice. *J.Ethnopharma*, **113**: 503-509.
- Nelson, D. L., Cox, M. M., 2000. Bioenergetics and metabolism. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 3rd ed. New York: Worth Publishers, 598-619.
- Niki, E., Yoshida, Y., Saito, Y., Noguchi, N.. 2005. Lipid peroxidation: Mechanisms, inhibition, and biological effects. *Biochem Biophy Res Comm*, **338**: 668-676.

- Ning, Q. J., Qin, S. W., Xu, C. S., 2006. Expression patterns and action analysis of genes associated with drug-induced liver diseases during rat liver regeneration. *World J Gastroenterol*, **21**: 6966-6972.
- Nishizaki, T., Takenaka, K., Yoshizumi, T., ve ark., 1995. Alteration in levels of human hepatocyte growth factor following hepatectomy. *Journal of The American College of Surgeons*, **181**: 6-10.
- Nordberg, J., Arner, E. S. J., 2001. Reactive oxygen species, antioxidants and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology and Medicine*, **31** (11): 1287-1317.
- Oh, W.Y., Pyo, S., Lee, K. R., Lee, B. K., Shin, D. H., Cho, S. I., Lee, S. M., 2003. Effect of *Holotrichia diomphalia* larvae on liver fibrosis and hepatotoxicity in rats. *J Ethnopharma*, **87**: 175-180.
- Onat, T., Emerk, K., 1998. *Temel Biyokimya, Radikal Kavramı ve Oksijen Radikalleri*. 2. Baskı. Saray Medikal Yayıncılık, İzmir. 520-528.
- Orrego, H., Blake, J. E., Blendis, L. M., Medline, A., 1987. Prognosis of alcoholic cirrhosis in the presence and absence of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, **92**: 208-214.
- Ökten. A., 1998. Türkiye’de karaciger sirozunun etyolojisi. *Hepotolojide Güncel Gelişmeler Sempozyum Kitabı*. 16 Ekim 1998, Diyarbakır. 67.
- Özcan, M., H. Haciseferogullari, T., Marakoglu and D. Arslan., 2005. Hawthorn (*Crataegus* spp.) fruit: some physical and chemical properties. *J Food Engineering*, **69** (4): 409-413.
- Özoran, Y., 1987. Hücre Zedelenmesi ve Adaptasyonu, Patoloji. *Robbins and Kumar Basic Pathology* (Editor: Uluoğlu, O.). Güneş Kitabevi, Aankara. 952.
- Öztürk M., Güzelhan Y., Sayar K., 2001. Yaygın gelişim bozukluğu olan çocuklarda plazma malondialdehit ve glutasyon düzeylerinin araştırılması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, **11**: 155-159.
- Paglia, D. E., Valentine, W. N., 1967. Studies on quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J. Lab. Clin. Med.*, **70**: 158.
- Parola, M., Robino, G., 2001. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *JHepatolog*, **35**: 297-306.
- Pena-Llopis, S., Pena, J. B., Sancho, E., Fernandez-Vega, C., And Fernando, M. D., 2001. Glutathione-dependent resistance of the European ell *Anguilla anguilla* to the herbicide molinate. *Chemosphere*, **45**: 671-681.
- Percy, M. E., Can, J., 1984. Catalase: An Old Enzyme with a New Role. *Review Biochem Cell Biol*, **62**: 1006-1014.
- Perl-Treves, R., Perl, A., 2002. Molecular Oxygen and Its Reactive Derivates. *Oxidativestres in Plants*. Taylor and Francis Inc., London. 1-31. 381.
- Pietta, P. G., 2000. Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod*, **63**: 1035-1042.
- Rabiei, K. H., Bekhradnia, S., Nabavi, S.M., Nabavi, S. F., Ebrahimzadeh, M. A., 2012. Antioxidant activity of polyphenol and ultrasonic extracts from fruits of *Crataegus pentagyna* subsp. *elburensis*. *Nat Prod Re*, **26** (24): 2353-7.
- Rayaman, P., 2010. *Sağlıklı ve Hasta Polimorf Nüveli Lökositlerinde Miyeloperoksidaz ve Hücre İçi Öldürme Aktivitesinin İlişkisi ve Bazı İlaçların Miyeloperoksidaz Aktivitesi Üzerine Etkisinin Araştırılması* (doktora tezi). MÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

- Rayner, B. S., Hua, S., Sabaretnam, T., Witting, P. K., 2009. Nitric oxide stimulates myoglobin gene and protein expression in vascular smooth muscle. *Biochem J*, **25**: 169-177.
- Reed, D. J., 2000. Mechanisms of chemically induced cell injury and cellular protection (s. 221-253), 3th edition. *Introduction to biochemical toxicology* (Editors: Hodgson, E., Smart, R.C.). Wiley and Sons Inc, United States of America.752.
- Reiter, R. J., 1998. Oxidative damage in the central nervous system: Protection by melatonin progress in neurobiology relationships between plasma measures of oxidative stress and glycemic control in NIDDM. *Diabetologia*, **40**: 647–53.
- Rice-Evans, C., Miller, N., & Paganga, G., 1997. Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends in Plant Science*, **2** (4): 152-159.
- Rizzi, R., Caroli, A., Bolla, P., Acciaoli, A., Pagnacco, G., 1988. Variability of reduce glutathione levels in massese ewes and its effect on daily milk production. *J. Dairy Research*, **55**: 345-353.
- Robbins, S. L., Cotran, R. S., Kumar, V., 2000. *Basic pathology*, 6nd Ed. Saunders Company, W.B. Philadelphia. 516-9. 787.
- Robbins, S. L., Cotran. R. S., Kumar. V., 2003. *Basic Pathology*. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul.591-630. 872.
- Roderick, P., 2004. Liver function tests: defining what's normal. *British Medical Journal*, **328**: 987.
- Roper, N. A., Bilous, R. W., Kelly, W. F., Unwin, N. C., Connolly, V. M., 2002. Causespecific mortality in a population with diabetes: South tees diabetes mortality study. *Diabetes Care*, **25**: 43–8.
- Ross, M. H., Kaye. G. I., Pawlina, W., 2003. *Histology: A text and atlas*. 4nd Ed. (533-51), Liipincott Williams and Wilkins, Australia. 900.
- Rousselot, D. B., Therond, P., Beaudoux, J. L., Peynet, J., Legrand, A. and Delatre, J., 1999. High density lipoproteins and the oxidative hypothesis of atherosclerosis. *Clinical Chemistry Laboratory Medicine*, **37**: 939-949.
- Rumevleklioğlu, Y., 2007. *Cep Telefonunun Karaciğer Gelişimi Üzerine Teratojenik Etkileri* (yüksek lisans tezi). Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep, Türkiye.
- Qiusheng, Z., Xubo, S. X., Gang, L., Meng, S., Changhai, W., 2004. Protective effects of luteolin-7-glucoside against liver injury caused by carbon tetrachloride in rats. *Pharmazie*, **59** (4): 286-288.
- Sadi, G., Sadi, Ö., 2011. Diyabetik sıçan karaciğer dokularında oksidatif hasar parametrelerinin ve antioksidan enzimlerin değişimleri. *Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi*, **4** (3) : 14-19.
- Sayın, O. Arslan, N. Güner, G. 2008. Resveratrol and cardiovascular system. *Turkish Journal of Biochemistry –Turk J Biochem* **2008**, **33** (3): 117-121.
- Seçmen, Ö., Gemici, Y., Leblebici, Y., Görk, G., Bekat, L., 1989. *Tohumlu Bitkiler Sistematiği*. Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Yay. No:116, 2. Baskı, İzmir. 396.
- Siems, W. G., Sommerburg, O., Grune, T., 2000. Erythrocyte free radical and energy metabolism. *Clinical Nephrology*, **53** (1): 9-17.
- Sies, H., 1999. Glutathione and its role in cellular functions. *Free Radic. Biol. Med*, **27**: 916–921.
- Sies, H., 1997. Oxidative stress: oxidants and antioxidants, *Experimental Physiology*, **82**: 291- 295

- Simonian, N. A., Coyle, J. T., 1996. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **36**: 83-106.
- Süzen, L. B., 2006. *İnsan Anatomisine Giriş* (314-319). Akademi Yayın, İstanbul. 518.
- Slater, T. F., 1984. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J*, **222**: 1-15.
- a Sheweita, S. A., Abd El-Gabar, M., Bastaway, M., 2001. Carbon tetrachloride changes the activity of cytochrome p-450 system in the liver of male rats. *Role of antioxidants. Toxicology*, **169**: 83-92.
- b Sheweita, S. A., Abd El-Gabar, M., Bastawy, M., 2011. Carbon tetrachloride-induced changes in the activity of phase II drug-metabolizing enzyme in the liver of male rats. *Role of antioxidants. Toxicology*, **165** (2-3): 217-224.
- Shimizu, I., 2003. Impact of estrogens on the progression of liver disease. *Liver International*, **23** (1): 63-69.
- Sakami, W., Harrington, H., 1963. Amino acid metabolism. *Annual Review of Biochemistry*, **32** (1): 355-398.
- Scibior, D., Czczot, H., 2006. Catalase: structure, properties, functions. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, **60**: 170-180.
- Sodicoff, C. H., 2001. *Laboratory Profiles of Small Animal Diseases: A Guide to Laboratory Diagnosis*. 3. Edition, Elsevier - Health Sciences Division, St Louis, United States. 594.
- Soedamah-Muthu, S. S., Fuller, J. H., Mulnier, H. E., Raleigh, V. S., Lawrenson, R. A., Colhoun, H. M., 2006. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K. A cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care*, **29**: 798-804.
- Solomon, E. P., 1997. İnsan anatomisi ve fizyolojisine giriş. Birol Kitabevi, İstanbul. 274.
- Soyak, G., 2006. *Lenfoid Löykozlu Etçi Anaç Tavuklarda Karaciğer Enzim (Alanin Amino Transferaz, Aspartat Amino Transferaz, Alkali Fosfataz) Düzeyleri* (yüksek lisans tezi). Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye. 2006.
- Şentürk, M., 2006. *Glutasyon Redüktaz Enziminin İnsan Eritrositlerinden Saflaştırılması ve Bazı İlaçların Enzim Aktivitesi Üzerine Etkilerinin Araştırılması*. (yüksek lisans tezi), Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Erzurum.
- Steinman, H. M., 1982. Superoxide dismutases: Protein chemistry and structure-function relationships. *Superoxide Dismutase*, **1**: 11-68.
- Tanrıverdi, G., 2005. *Karbontetraklorür (CCl₄) İle Oluşturulmuş Karaciğer Hasarında Değişik Dozlardaki Nikotinamidin Protpektif Etkisinin Işık ve Elektron Mikroskopik Olarak İncelenmesi* (yüksek lisans tezi). İÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.
- Tekeli, H., 2012. *Karbontetraklorür İle Oluşturulan Karaciğer Hasarında Glutasyon (GSH) ve Glutasyon S-transferaz (GST) Aktivitesi Üzerine N-asetilsisteinin Etkisi* (yük.lisans tezi). AMÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Thomas, H., Schladt, L., Knehr, M., Oesch, F., 1989. Effect of diabetes and starvation on the activity of rat liver epoxide hydrolases, glutathione S-transferases and peroxisomal beta-oxidation. *Biochemical pharmacology*, **38**: 4291-4297.
- Thrall, K. D., Vucelick, M. E., Gies, R. A., Zanger, R. C., Weitz, K. K., Poet, T. S., Springer, D. L., Grant, D. M., Benson, J. M., 2000. Comparative metabolism of

- carbon tetrachloride in rats, mice, and hamsters using gas uptake and PBPK modeling. *Journal of Toxicology and Environmental Health A*, **60**: 531-548.
- Tsujii, H., Okamoto, Y., Kikuchi, E., 1993. Prostaglandin E2 and liver regeneration. *Gastroenterology*, **105**: 495-9.
- Turgut, K., 2000. *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis* (179-257), Bahçivanlar Basım San. A.Ş, Yay. No: 2. baskı, Konya. 920.
- Tür, L., 2008. *Karbon tetraklorür ile Karaciğer Hasarı Oluşturulan Ratlarda Matricaria chamomilla L.'nin Karaciğer Üzerine Koruyucu Etkilerinin Araştırılması* (doktora tezi), AKÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyonkarahisar, Afyon.
- Ünlü, M. ve Akkaya, A., 1999. Reaktif oksijen metabolitleri ve akciğer hastalıkları. *Solunum Hastalıkları*, **10**: 207-211.
- Ünver, Y., 2014. *İnsan Paraoksonaz I (PON) Geninin Klonlanması, Pichia pastoris'te Ekspresyonu, Rekombinant Enzimin Saflaştırılması ve Karakterizasyonu* (doktora tezi), AÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Üstündağ, B., Bahçecioğlu, İ. H., Şahin, K., Gülcü, F., Düzgün, S., Özercan, İ. H., Gürsu, M. F., 2005. Soy izoflavonların karbon tetraklorüre (CCl₄) bağlı karaciğer hasarı ve plazma paraoksonaz ile arilesteraz aktivite düzeylerine olan etkileri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, **19** (4): 263-271.
- Van Zutphen, L. F. M., Baumans, V., Beynen, A. C., 2003. *Principles of Laboratory Animal Science* (Laboratuvar hayvanları biliminin temel ilkeleri), Medipres, Ankara.
- Van Himbergen, T. M., Van Tits, L. J. H., Roest, M. and Stalenhoef, A. F. H., 2006. The story of PON1: how an organophosphate hydrolyzing enzyme is becoming a player in cardiovascular medicine. *Netherlands Journal of Medicine*, **64** (2), 34-38.
- Vinay Kumar, M. D., Ramzi, S., Cotran, M. D., Stanley, L., Robbins, M. D., 2000. *Temel Patoloji*. 6. Baskı. Çeviri: Uğur Çevikbaş, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul. 517.
- Yalçın, A., Çetin, M., 2001. Plazma lipoproteinleri ve klinik önemi, *J Fac Vet Med*, **20**: 123-129
- Yaman, D., Atasever A., Temel, A., 2014. Ratlarda pentadekafluorooktanoik asit ile oluşturulan karaciğer hasarı üzerine üzüm çekirdeği ve kolşisinin etkisi. *İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg*, **40** (2): 191-201.
- Yaman, D., Atasever, A., 2016. Karbon tetraklorür ile oluşturulan akut ve kronik karaciğer hasarı üzerine biberiye ekstraktının (*Rosmarinus officinalis*) etkisi. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **13** (2): 83-100.
- Yanbeyi, S., 1999. *Aspirin ve Antioksidant Buthylated Hydroxyanisole'ün Tavşanlarda Eritrosit Totalkatalaz, Süperoksit Dismutaz ve Glutatyon Peroksidaz Aktiviteleri Üzerine Etkileri* (doktora tezi). Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bil. Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Samsun.
- Yıldızhan, K., 2016. *Radyasyona Maruz Bırakılan Ratlarda Meydana Getirilen Doku Hasarına Karşı Isırgan Otu Tohumu Ekstraktının Koruyucu Etkinliğinin Araştırılması* (yüksek lisans tezi). Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep.
- Yu B. P., 1994. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev*, **74**: 139-162.

- Wang, H., Wei, W., Wang, N. P., 2005. Melatonin ameliorates carbon tetrachloride induced hepatic fibrogenesis in rats via inhibition of oxidative stress. *Life Sciences*, **77**: 1902-1915.
- Weber, L. W., Boll, M., Stampfl, A., 2003. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: Carbon tetrachloride as a toxicological model. *Critical Reviews in Toxicology*, **33**: 105-136.
- Wickens, A. P., 2001. Ageing and free radical theory. *Respiration Physiology*, **128**: 379-391.
- Wohaieb, S. A., Godin, D. V., 1987. Starvation related alterations in free radical tissue defense mechanisms in rats. *Diabetes*, **36**: 169-173.
- Wright, A., Bubb, W. A., Hawkins, C. L., Davies, M. J., 2002. Singlet oxygen-mediated protein oxidation: evidence for the formation of reactive side chain peroxides on tyrosine residues. *Photochem Photobiol*, **76**: 35-46.
- Xia, E., Rao, G., Remmen, H. V., Heydari, A. R., Richardson, A., 1994. Activities of antioxidant enzymes in various tissues of male fischer 344 rats are altered by food restriction. *J. Nutr.*, **125**: 195-201.

ÖZ GEÇMİŞ

Murat ALTINBAŞAK, 1987 yılında Van' merkezde doğdu. İlk ve orta öğretimini Van ilinde tamamladı. 2003 yılında Van Mehmet Akif Ersoy Lisesi'nden mezun oldu. 2009 yılında Erciyes Üniversitesi Yozgat Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nden mezun olup 2013 yılında da Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı.



T.C
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 03/04/2019

Tez Başlığı / Konusu: Karbontetraklorür(CCl₄) İle Deneysel Oksidatif Stres Ve Karaciğer Harabiyeti Oluşturulan Sıçanlarda Alıç(*Crataegus orientalis*) Bitkisinin Meyve LiyofilizeEkstraktının Karaciğer Koruyucu Ve Antioksidan Rolünün Araştırılması

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 143 sayfalık kısmına ilişkin, 03/04/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %7 (% yedi) dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimededen daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit inatch size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

03/04/2019

Adı Soyadı: Murat ALTINBAŞAK

Öğrenci No: 139102003

Anabilim Dalı: Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Programı: Moleküler Biyokimya

Statüsü: Y. Lisans

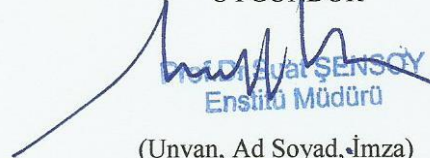
Doktora

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR


Prof. Dr. İsmail ÇELİK

(Unvan, Ad Soyad, İmza)

ENSTİTÜ ONAYI
UYGUNDUR


Prof. Dr. İsmail ÇELİK
Enstitü Müdürü

(Unvan, Ad Soyad, İmza)