



T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**SIÇANLARDA KARBON TETRAKLORÜR İLE OLUŞTURULAN  
KARACİĞER HASARINDA *ALLIUM SCHOENOPRASUM* L.  
(SİRMO) BİTKİSİ ETANOL EKSTRESİNİN ANTIOKSİDAN VE  
SİTOPROTEKTİF ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Sağlık Memuru Yılmaz KOÇAK

FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

(VETERİNER PROGRAMI)

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Ufuk MERCAN YÜCEL

Van-2019

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA KARBON TETRAKLORÜR İLE OLUŞTURULAN  
KARACİĞER HASARINDA *ALLIUM SCHOENOPRASUM* L. (SİRMO) BİTKİSİ  
ETANOL EKSTRESİNİN ANTİOKSİDAN VE SİTOPROTEKTİF  
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Sağlık Memuru Yılmaz KOÇAK

FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI  
(VETERİNER PROGRAMI)

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Ufuk MERCAN YÜCEL

Van-2019

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı  
tarafından 2017-TDK-6487 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

## KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında Sağlık Memuru Yılmaz KOÇAK tarafından hazırlanan “Sıçanlarda Karbon Tetraklorür İle Oluşturulan Karaciğer Hasarında *Allium Schoenoprasum L. (Sirmo)* Bitkisi Etanol Ekstresinin Antioksidan ve Sitoprotektif Etkilerinin İncelenmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 26 / 04 / 2019



Prof. Dr. Ali ŞAHİN

Jüri Başkanı



Doç. Dr. Cengiz KARAKAYA

Jüri Üyesi



Doç. Dr. Gökhan OTO

Jüri Üyesi



Dr. Öğr. Üyesi Ufuk MERCAN YÜCEL

Jüri Üyesi



Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Cihat ÖNER

Jüri Üyesi

Tez Hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim kurulu tarafından onaylanmıştır.



Prof. Dr. Semiha DEDE

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum, “*Sıçanlarda Karbon Tetraklorür İle Oluşturulan Karaciğer Hasarında Allium Schoenoprasum L. (Sirmo) Bitkisi Etanol Ekstresinin Antioksidan ve Sitoprotektif Etkilerinin İncelenmesi*” başlıklı tezin; bilimsel kurallara ve etik değerlere uygun olarak yazılmıştır. Tezin konusu danışmanım ve bana aittir. Tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Yılmaz KOÇAK

Tarih : ...../..... / 2019

İmza :

## TEŞEKKÜR

Tez konusu seçiminde ve çalışmalarımnda her türlü yardımını ve hoşgörüsünü benden esirgemeyen, çalışmalarımı yönlendiren Değerli Hocam Dr. Öğr. Üyesi Ufuk MERCAN YÜCEL'e teşekkürlerimi sunarım.

Deney çalışmaları ve tezimin her aşamasında destek ve yardımlarını esirgemeyen YYÜ Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Gökhan OTO'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin Histopatolojik bölümünün değerlendirilmesinde desteğini esirgemeyen Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı. Öğretim Üyesi Doç. Dr. Serkan YILDIRIM'a, biyokimyasal analizlerin değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen YYÜ Denizcilik Fakültesi Dekanı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Suat EKİN ve YYÜ Özalp Meslek Yüksekokulu Öğretim Üyesi Dr. Öğr. Üyesi Semih YAŞAR'a teşekkür ederim. Tez aşamasında maddi destekleri ile çalışmaya imkân sağlayan YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri komisyonu Başkanlığına, manevi desteklerini her zaman hissettiğim aileme, eşime ve çocuklarıma teşekkürlerimi sunarım.

Yılmaz KOÇAK

Van-2019

## ÖZET

**KOÇAK Y, Sıçanlarda Karbon Tetraklorür ile Oluşturulan Karaciğer Hasarında *Allium Schoenoprasum* L. (Sirmo) Bitkisi Etanol Ekstresinin Antioksidan ve Sitoprotektif Etkilerinin İncelenmesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Van, 2019.** Bu çalışmada karbontetraklorür (CCL<sub>4</sub>) kaynaklı sıçan karaciğeri hasar modelinde, *Allium schoenoprasum* L. bitki ekstresinin farklı dozlarda (100, 200, 400 mg/kg) antioksidan ve karaciğer koruyucu etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışma materyali 70 adet dişi sıçan kullanılarak oluşturuldu. Sıçanlar 10 gruba [I. grup Kontrol, II. grup Karboksimetilselüloz, III. grup CCL<sub>4</sub>, IV. grup CCL<sub>4</sub>+Legalon 50 mg/kg, V. grup *A. schoenoprasum* 100 mg/kg, VI. grup *A. schoenoprasum* 200 mg/kg, VII. grup *A. schoenoprasum* 400 mg/kg, VIII. grup CCL<sub>4</sub> + *A. schoenoprasum* 100 mg/kg, IX. grup CCL<sub>4</sub> + *A. schoenoprasum* 200 mg/kg, X. grup CCL<sub>4</sub> + *A. schoenoprasum* 400 mg/kg] ayrıldı. Legalon ve *A. schoenoprasum*'un farklı dozları intragastrik yolla uygulanırken; gruplara CCL<sub>4</sub> 1ml/kg i.p. olarak zeytinyağında 1:1 oranında karıştırılıp, 10. gün tek doz uygulandı. 11. Gün sıçanlar sakrifiye edilerek kan ve doku numuneleri alındı. Elde edilen sonuçlara göre, Histopatolojik olarak, CCL<sub>4</sub> kaynaklı karaciğer hasarında, Legalon ve *A. schoenoprasum* ekstresi doza bağlı olarak karaciğer dokusunda toksik gruba göre hasarı azalttığı görüldü. Ayrıca Karaciğer enzim (ALT, AST, ALP, ALB, LDH, TP) ve lipid (TC, TG, LDL, HDL, VLDL) parametreleri histopatolojik sonuçlar ile benzerlik gösterdi. anti-oksidatif biyobelirteçler (TAS, TOS, OSİ) incelendiğinde, CCL<sub>4</sub> kaynaklı oluşan oksidatif strese bağlı olarak, değişen oksidan/antioksidan denge durumunu düzeltmede Legalon ve *A. schoenoprasum* olumlu etkileri gözlemlendi. Sonuçlar gösterdi ki, CCL<sub>4</sub> ile oluşturulan karaciğer toksisitesine karşı *A. schoenoprasum*'un doza bağımlı olarak karaciğer koruyucu etkisi olduğu ve bu etkinin antioksidan etkinliğinden kaynaklı olabileceği değerlendirildi.

**Anahtar Kelimeler:** *Allium Schoenoprasum* L, Antioksidan, CCL<sub>4</sub>, Sıçan, Karaciğer.

## ABSTRACT

**KOÇAK Y, Investigation of the Antioxidant and Cytoprotective Effects of *Allium Schoenoprasum* L. (Sirmo) Plant Ethanol Extract in Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury in Rats, Van Yuzuncu Yil University, Institute of Health Sciences, Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Ph. D. Van, 2019.** In this study, it was aimed to determine the antioxidant and liver protective effects of *Allium schoenoprasum* L. plant extract at different doses (100, 200, 400 mg / kg) in a rat liver injury model of carbontetrachloride (CCL<sub>4</sub>). The study material was formed using 70 female rats. I. group (Control), II. group Carboxymethylcellulose, III. group CCL<sub>4</sub>, IV. group CCL<sub>4</sub> + Legalon 50 mg / kg), V. group *A. schoenoprasum* 100 mg / kg, VI. group *A. schoenoprasum* 200 mg / kg, VII. group *A. schoenoprasum* 400 mg / kg, VIII. group CCL<sub>4</sub> + *A. schoenoprasum* 100 mg / kg, IX. group CCL<sub>4</sub> + *A. schoenoprasum* 200 mg / kg, X. group CCL<sub>4</sub> + *A. schoenoprasum* 400 mg / kg]. Different doses of Legalon and *A. schoenoprasum* were administered by intragastric route; CCL<sub>4</sub> 1 ml / kg i.p. was mixed with olive oil in a 1:1 ratio and 10 days in a single dose. On day 11 rats were sacrificed and blood and tissue samples were collected. According to the results obtained, histopathologically, it was seen that in CCL<sub>4</sub>-induced liver damage, Legalon and *A. schoenoprasum* extract decreased the damage in liver tissue compared to toxic group. In addition, the liver enzyme (ALT, AST, ALP, ALB, LDH, TP) and lipid (TC, TG, LDL, HDL, VLDL) parameters were similar to histopathological results. When the anti-oxidative biomarkers (TAS, TOS, OSI) were examined, positive effects of Legalon and *A. schoenoprasum* were observed to improve the changing oxidant / antioxidant balance status due to CCL<sub>4</sub> induced oxidative stress. The results showed that *A. schoenoprasum* was a dose-dependent liver-protective effect against CCL<sub>4</sub>-induced liver toxicity and may be due to antioxidant activity.

**Keywords:** *Allium Schoenoprasum* L, Antioxidant, CCL<sub>4</sub>, Rat, Liver.

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ETİK BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET .....	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER .....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	XI
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	XIV
TABLolar LİSTESİ.....	XVI
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Karaciğer .....	4
2.1.1. Karaciğer anatomisi .....	4
2.1.2. Karaciğer histolojisi.....	4
2.1.2.1. Karaciğer hücre tipleri .....	4
2.1.3. Karaciğer fizyolojisi .....	6
2.1.3.1. Karaciğerin fizyolojik fonksiyonları.....	6
2.1.4. Karaciğer hastalıkları.....	9
2.2. Karaciğer Hasarı Değerlendirme Modelleri.....	11
2.2.1. Hepatotoksik ajanlar ve etki mekanizmaları .....	12
2.2.2. İn vivo modeller .....	12
2.2.2.1. Karbon tetraklorür (CCL <sub>4</sub> ).....	12
2.2.2.2. Asetaminofen .....	13
2.2.2.3. Etanol .....	14
2.2.2.4. D-galaktozamin.....	14
2.2.2.5. Tert-butil hidroperoksit (t-BuOOH) .....	14
2.2.2.6. Tiyoasetamid.....	15
2.3. Karaciğer Hasarı Değerlendirilmesinde Kullanılan Parametreler.....	15
2.3.1. Biyokimyasal parametreler.....	15
2.3.2. Histopatolojik değerlendirme .....	18
2.4. CCL <sub>4</sub> ile Oluşturan Karaciğer Hasarında Oksidatif Stres ve Serbest Radikallerin Etkisi .....	18



2.4.1. Oksidatif stres .....	18
2.4.2. Serbest radikaller .....	19
2.4.3. Reaktif oksijen türleri (ROT) .....	20
2.5. Antioksidanlar .....	22
2.5.1. Enzimatik antioksidanlar .....	23
2.5.2. Enzimatik olmayan antioksidanlar .....	24
2.6. Total Oksidan/Antioksidan Kapasite ve Oksidatif stres indeksi.....	27
2.6.1. Total antioksidan kapasite (TAS).....	28
2.6.2. Total oksidan kapasite (TOS).....	28
2.6.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) .....	28
2.7. Allium Schoenoprasum L. (Sirmo) .....	29
2.7.1. A. schoenoprasum bilimsel sınıflandırılması (Tablo 1). .....	29
2.8. A. schoenoprasum Fitokimyasal Analizi .....	32
2.8.1. A. schoenoprasum flavonid bileşenleri .....	32
2.8.2. A. schoenoprasum fenolik bileşenleri .....	32
2.8.3. A. schoenoprasum antosiyanin bileşenleri .....	33
2.8.4. A. schoenoprasum yağ asit bileşenleri .....	33
2.8.5. A. schoenoprasum sülfür bileşenleri .....	33
2.8.6. A. schoenoprasum esansiyel yağ bileşenleri .....	33
2.8.7. A. schoenoprasum steroid bileşenleri.....	35
2.9. A. schoenoprasum Farmakolojik Akvitesi.....	38
2.9.1. Antioksidan aktivite.....	38
2.9.2. Antibakteriyel aktivite .....	38
2.9.3. Antifungal aktivite.....	39
2.9.4. Antiinflamatuvar aktivite.....	39
2.9.5. Antihipertansif aktivite.....	39
2.9.6. Antihelmintik aktivite.....	40
2.9.7. Antikanser aktivite.....	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
3.1. Gereç .....	42
3.1.1. Bitki materyali .....	42
3.1.2. Kimyasal maddeler.....	44
3.1.3. Kullanılan cihazlar.....	44
3.1.4. Kullanılan malzemeler.....	45

3.1.5. Deney hayvanları .....	45
3.1.6. Deney numunelerinin hazırlanması .....	46
3.2. Yöntem .....	46
3.2.1. Bitkinin etanollü ekstraktının hazırlanması .....	46
3.2.2. Karboksimetilselüloz (CMC) hazırlanması .....	46
3.2.3. Legalon fort hazırlanması .....	46
3.2.4. Karbontetraklorür (CCL <sub>4</sub> ) hazırlanması .....	47
3.3. Farmakolojik Aktivite Araştırma Yöntemleri .....	47
3.3.1. Deney numunelerinin uygulanması .....	47
3.3.2. Ham eksterlerin doz belirleme çalışması .....	47
3.3.3. Etanol ekstraktının etkisinin araştırıldığı deney grupları .....	47
3.3.4. Doku ve kan örneklerinin alınması .....	49
3.3.5. Biyokimyasal analizler .....	49
3.3.6. Total antioksidan aktivite (TAS) yöntemi .....	49
3.3.7. Toplam oksidan durumunun ölçümü (TOS) .....	51
3.3.8. Oksidatif stres indeksinin (OSI) hesaplanması .....	52
3.3.9. Histopatolojik analizler .....	52
3.3.10. İstatistiksel Analiz .....	52
4. BULGULAR .....	54
4.1. Histopatolojik Bulgular .....	54
4.1.2. CCL <sub>4</sub> -nedenli karaciğer hasarı modelinde A. schoenoprasum etanol ekstresinin karaciğerde oluşturdukları etkilerinin histopatolojik görünümleri .....	55
4.2. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi .....	61
4.2.1. Serum aspartat aminotransferaz (AST) düzeyinin değerlendirilmesi .....	61
4.2.3. Serum alkalin fosfataz (ALP) düzeyinin değerlendirilmesi .....	64
4.2.4. Serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyinin değerlendirilmesi .....	66
4.2.5. Serum albumin (ALB) düzeyinin değerlendirilmesi .....	67
4.2.6. Serum total protein (TP) düzeylerinin değerlendirilmesi .....	68
4.2.7. Serum glikoz düzeylerinin değerlendirilmesi .....	70
4.2.8. Serum kreatinin düzeylerinin değerlendirilmesi .....	71
4.2.9. Serum kolesterol (TC) düzeylerinin değerlendirilmesi .....	72
4.2.10. Serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyinin değerlendirilmesi .....	74

4.2.11. Serum düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeylerinin değerlendirilmesi .....	75
4.2.12. Serum trigliserit (TG) düzeylerinin değerlendirilmesi .....	77
4.2.13. Serum çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) düzeylerinin değerlendirilmesi .....	78
4.2.14. Total antioksidan kapasite (TAS) düzeylerinin değerlendirilmesi .....	80
4.2.15. Total oksidan kapasite (TOS) düzeylerinin değerlendirilmesi .....	81
4.2.16. Oksidatif stres indeksi (OSİ) düzeylerinin değerlendirilmesi .....	83
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	85
6. KAYNAKLAR .....	98
ÖZGEÇMİŞ .....	113
EKLER.....	114
Ek 1. Etik Kurul Raporu.....	114
EK 2. Tez Orjinallik Raporu .....	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AALD</b>	: Alkolle ilişkili Karaciğer Hastalığı
<b>ABTS</b>	: 3-etil- benzotiazolin 6 sülfonat
<b>AIH</b>	: Otoimmün Hepatit
<b><math>\alpha</math></b>	: Alfa
<b>ALB</b>	: Albümin
<b>ALP</b>	: Alkalen fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin amino transferaz
<b>AST</b>	: Aspartat amino transferaz
<b>AS</b>	: <i>Allium schoenoprasum</i>
<b>AU</b>	: Arbitrary Unit
<b><math>\beta</math></b>	: Beta
<b>Ca<sup>+2</sup></b>	: Kalsiyum
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>Cu<sup>2+</sup></b>	: Bakır
<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>CCl<sub>3</sub></b>	: Triklorometil
<b>CCl<sub>3</sub>O<sub>2</sub></b>	: Triklormetil peroksil
<b>CCl<sub>4</sub></b>	: Karbon tetraklorür
<b>CMC</b>	: karboksi metil selüloz
<b>CoQ10</b>	: Koenzim Q10
<b>Co</b>	: Kobalt
<b>CYP450</b>	: Sitokrom P450
<b>Cr</b>	: Krom
<b><math>\Delta</math></b>	: Delta
<b>DNA</b>	: Deoksiribo nükleik asit
<b>DPPH</b>	: Difenil-1-pikrihidrazil
<b>EC</b>	: Ehrlich Karsinoma
<b>ETC</b>	: Elektron Taşıma Zinciri
<b>Fe<sup>2+</sup></b>	: Demir
<b>FAD</b>	: Flavin Adenin Dinükleotid

<b>g</b>	: Gram
<b>γ</b>	: Gama
<b>GGT</b>	: Gama Glutamil Transferaz
<b>GPx</b>	: Glutasyon Peroksidaz
<b>GST</b>	: Glutasyon S Transferaz
<b>GR</b>	: Glutasyon redüktaz
<b>GSH</b>	: Glutasyon
<b>GSSG</b>	: Glutasyon Disulfit
<b>HCC</b>	: Hepatoselüller Karsinoma
<b>H&amp;E</b>	: Hematoksilen – Eozin
<b>HDL</b>	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen peroksit
<b>IU</b>	: Uluslararası Ünite
<b>ip</b>	: İntraperitoneal
<b>KAT</b>	: Katalaz
<b>Kg</b>	: Kilogram
<b>KOAH</b>	: kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>LDL</b>	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrojenaz
<b>LPO</b>	: Lipid peroksit
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>Mo</b>	: Molibden
<b>Mn</b>	: Manganez
<b>μg</b>	: Mikrogram
<b>μm</b>	: Mikrometre
<b>μl</b>	: Mikrolitre
<b>mg</b>	: Miligram
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>NADPH</b>	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
<b>NAFLD</b>	: Alkolden bağımsız karaciğer yağlanması
<b>Ni</b>	: Nikel
<b>NF-κB</b>	: Nükleer faktör kappa B

<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NO<sub>2</sub></b>	: Nitrojen dioksit
<b>OSİ</b>	: Oksidatif Stres İndeksi
<b>O<sub>2</sub><sup>-</sup></b>	: Süperoksit radikali
<b><sup>1</sup>O<sub>2</sub></b>	: Singlet radikali
<b>OH<sup>-</sup></b>	: Hidroksil radikali
<b>PEG</b>	: Polietilen glikol
<b>PC</b>	: Propilen karbonat
<b>ROT</b>	: Reaktif oksijen türleri
<b>ROS</b>	: Reaktif oksijen ürünleri
<b>RNS</b>	: Reaktif nitrojen türleri
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>Se</b>	: Selenyum
<b>SOR</b>	: Serbest oksijen radikaller
<b>TAK</b>	: Total antioksidan kapasite
<b>TAR</b>	: Toplam antioksidan yanıt
<b>TAS</b>	: Total antioksidan kapasite
<b>TOS</b>	: Total oksidan kapasite
<b>TC</b>	: Total kolesterol
<b>T-BuOOH</b>	: Tert-Butil hidroperoksit
<b>Trx</b>	: Tioredoksin
<b>VLDL</b>	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>Zn</b>	: Çinko

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Normal karaciğer görüntüsü .....	9
Şekil 2. Siroz olmuş karaciğer görüntüsü. ....	10
Şekil 3. Bitki özlerinin karaciğer koruyucu hasar modelinde in vitro ve in vivo stratejisi. ....	11
Şekil 4. Oksidatif strese bağlı karaciğer hasarı mekanizması .....	19
Şekil 5. Haber Weiss ve Fenton reaksiyonu .....	22
Şekil 6. <i>A. schoenoprasum</i> yaygın olarak yetiştiği iller .....	30
Şekil 7. <i>A. schoenoprasum</i> Doğu Aandolu'da yetiştiği alanlar .....	31
Şekil 8. <i>A. schoenoprasum</i> L. belirlenen fenolik asitler ve flavonidlerin yapısı .....	34
Şekil 9. <i>A. schoenoprasum</i> keşfedilen dört farklı yeni steroidal saponinlerin isimleri .....	35
Şekil 10. <i>A. schoenoprasum</i> tanımlanan steroid yapılar .....	36
Şekil 11. <i>A. schoenoprasum</i> L. yaprakları .....	42
Şekil 12. <i>A. schoenoprasum</i> L. çiçekleri .....	43
Şekil 13. <i>A. schoenoprasum</i> L. bitkisinin toplanıp kurutulması .....	43
Şekil 14. Kontrol grubunun Karaciğer dokuları üzerinde oluşturduğu etkilerin histopatolojik görünümü. ....	55
Şekil 15. CMC grubunun Karaciğer dokuları üzerinde oluşturduğu etkilerin histopatolojik görünümü. ....	56
Şekil 16. Karbon tetraklorür grubunun Karaciğer dokuları üzerinde oluşturduğu etkilerin histopatolojik görünümü. ....	56
Şekil 17. Karbon tetraklorür grubunun Karaciğer dokuları üzerinde oluşturduğu etkilerin histopatolojik görünümü. ....	57
Şekil 18. Legalon grubu + CCL <sub>4</sub> grubunun Karaciğer dokuları üzerinde oluşturduğu etkilerin histopatolojik görünümü. ....	57
Şekil 19. <i>A. schoenoprasum</i> (100 mg/kg) grubunun Karaciğer dokuları üzerinde oluşturduğu etkilerin histopatolojik görünümü. ....	58
Şekil 20. <i>A. schoenoprasum</i> L. (200 mg/kg) grubunun Karaciğer dokuları üzerinde oluşturduğu etkilerin histopatolojik görünümü. ....	58
Şekil 21. <i>A. schoenoprasum</i> (400 mg/kg) grubunun Karaciğer dokuları üzerinde oluşturduğu etkilerin histopatolojik görünümü. ....	59

<b>Şekil 22.</b> <i>A. schoenoprasum</i> (100 mg/kg) + CCL <sub>4</sub> grubunun Karaciğer dokuları üzerinde oluşturduğu etkilerin histopatolojik görünümü.....	59
<b>Şekil 23.</b> <i>A. schoenoprasum</i> (200 mg/kg) + CCL <sub>4</sub> grubunun Karaciğer dokuları üzerinde oluşturduğu etkilerin histopatolojik görünümü.....	60
<b>Şekil 24.</b> <i>A. schoenoprasum</i> (400 mg/kg) + CCL <sub>4</sub> grubunun Karaciğer dokuları üzerinde oluşturduğu etkilerin histopatolojik görünümü.....	60
<b>Şekil 25.</b> Serum AST düzeyleri .....	62
<b>Şekil 26.</b> Serum ALT düzeyleri .....	64
<b>Şekil 27.</b> Serum ALP düzeyleri. ....	65
<b>Şekil 28.</b> Serum LDH düzeyleri .....	67
<b>Şekil 29.</b> Serum ALB düzeyleri.....	68
<b>Şekil 30.</b> Serum Total protein düzeyleri .....	69
<b>Şekil 31.</b> Serum Glikoz düzeyleri.....	70
<b>Şekil 32.</b> Serum Kreatinin düzeyleri.....	72
<b>Şekil 33.</b> Serum kolesterol düzeyleri.....	73
<b>Şekil 34.</b> Serum HDL düzeyleri .....	75
<b>Şekil 35.</b> Serum LDL düzeyleri.....	76
<b>Şekil 36.</b> Serum TG düzeyleri .....	78
<b>Şekil 37.</b> erum VLDL düzeyleri. ....	79
<b>Şekil 38.</b> Serum TAS düzeyleri .....	81
<b>Şekil 39.</b> Serum TOS düzeyleri. ....	82
<b>Şekil 40.</b> Serum OSİ düzeyleri. ....	84



## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> <i>A. schoenoprasum</i> l. Taksonomisi. ....	29
<b>Tablo 2.</b> <i>A. schoenoprasum</i> L. Fitokimyasal analizi.....	37
<b>Tablo 3.</b> Karaciğer dokusunda histopatolojik değerlendirme .....	54
<b>Tablo 4.</b> CCL <sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda <i>A. schoenoprasum</i> ekstresi ve Legalon'un serum AST düzeylerine etkisi.....	62
<b>Tablo 5.</b> CCL <sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda <i>A. schoenoprasum</i> ekstresi ve Legalon'un serum ALT düzeylerine etkisi. ....	63
<b>Tablo 6.</b> CCL <sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda <i>A. schoenoprasum</i> ekstresi ve Legalon'un serum ALP düzeylerine etkisi.....	65
<b>Tablo 7.</b> CCL <sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda <i>A. schoenoprasum</i> ekstresi ve Legalon'un serum LDH düzeylerine etkisi .....	66
<b>Tablo 8.</b> CCL <sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda <i>A. schoenoprasum</i> ekstresi ve Legalon'un serum ALB düzeylerine etkisi. ....	68
<b>Tablo 9.</b> CCL <sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda <i>A. schoenoprasum</i> ekstresi ve Legalon'un serum TP düzeylerine etkisi.....	69
<b>Tablo 10.</b> CCL <sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda <i>A. schoenoprasum</i> ekstresi ve Legalon'un serum Glikoz düzeylerine etkisi. ....	70
<b>Tablo 11.</b> CCL <sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda <i>A. schoenoprasum</i> ekstresi ve Legalon'un serum Kreatinin düzeylerine etkisi .....	71
<b>Tablo 12.</b> CCL <sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda <i>A. schoenoprasum</i> ekstresi ve Legalon'un serum Kolesterol düzeylerine etkisi.....	73
<b>Tablo 13.</b> CCL <sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda <i>A. schoenoprasum</i> ekstresi ve Legalon'un serum HDL düzeylerine etkisi. ....	74
<b>Tablo 14.</b> CCL <sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda <i>A. schoenoprasum</i> ekstresi ve Legalon'un serum LDL düzeylerine etkisi.....	76
<b>Tablo 15.</b> CCL <sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda <i>A. schoenoprasum</i> ekstresi ve Legalon'un serum TG düzeylerine etkisi. ....	77
<b>Tablo 16.</b> CCL <sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda <i>A. schoenoprasum</i> ekstresi ve Legalon'un serum VLDL düzeylerine etkisi.....	79
<b>Tablo 17.</b> CCL <sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda <i>A. schoenoprasum</i> ekstresi ve Legalon'un serum TAS düzeylerine etkisi.....	80
<b>Tablo 18.</b> CCL <sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda <i>A. schoenoprasum</i> ekstresi ve Legalon'un serum TOS düzeylerine etkisi.....	82
<b>Tablo 19.</b> CCL <sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda <i>A. schoenoprasum</i> ekstresi ve Legalon'un serum OSİ düzeylerine etkisi.....	83

## 1. GİRİŞ

Karaciğer vücutta metabolizma, sekresyon, depolanma ve detoksifikasyon gibi farklı fonksiyonları düzenleyen organdır. Karaciğer hasarı, genellikle bu fonksiyonların bozulması sonucu oluşmaya başlar. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), yıllık yaklaşık olarak 2,4 milyon ölümün bazı karaciğer hastalıklarına bağlı olduğunu ve bu ölümlerin yaklaşık olarak 2 milyonunun siroz, viral hepatit ve hepatoselüler karsinomadan kaynaklı olduğu bildirilmektedir. Karaciğer hastalıkları dünya çapındaki tüm ölümlerin %3,5'ini oluşturmaktadır. Dünya genelinde yaklaşık 75 milyon insan alkol kullanımına bağlı karaciğer hastalığı riski taşıırken, 400 milyon insanda, fazla kilo ve diyabet hastalığı nedeniyle alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı ve hepatoselüler karsinoma için risk faktörü oluşturmaktadır. İlaçlara bağlı karaciğer hasarında akut hepatitin nedeni olarak artmaktadır. Dahası fibroz gibi karaciğer hastalıkları, yüz milyonlarca insanın etkilendiği ve gelişmekte olan ülkelerde yüksek prevalansa sahip dünya çapında bir sağlık sorunudur (Fathy ve ark., 2019; Medhekar ve ark., 2017). Bu rakamlar karaciğer hastalıklarının ciddi sağlık sorunu olduğunu ve tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önemli nedeni haline geldiğini göstermektedir (Sumeet ve ark., 2019; Joshi ve ark., 2015).

Karbontetraklorür (CCL<sub>4</sub>), sitoprotektif, antioksidan aktivitesi olan ilaçlar veya doğal ürünlerin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. CCL<sub>4</sub>'e maruz kalınması durumunda, oksidatif stresle birlikte karaciğerde ciddi hasarlar oluşmaya başlar ve hastada fibroz, siroz ve hatta kanserde gelişebilir.

Vücutta oksidatif stresin artması ile birlikte açığa çıkan serbest radikaller, hastalıkların oluşumundaki etkisinin anlaşılması ile birlikte, bu radikallere karşı ilginin artmasına neden olmuştur. Oksidatif stres, vücutta reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türleri (RNS) gibi çeşitli reaktif türleri üreten biyokimyasal durumdur. Oksidatif stres, lipid membranlarındaki proteinleri geri dönüşümsüz değişimini indükleyerek, karaciğer hasarının başlamasına ve ilerlemesine neden olan patolojik mekanizmalardan biri olarak kabul edilir (Kalantari ve ark., 2018). Organizmada Lipid, DNA, karbonhidrat ve proteinlerin yapısını bozarak, nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve kanser dâhil olmak üzere birçok insan hastalığının başlangıcına ve patogeneze katkıda bulunurlar (Lingli ve ark., 2019).

Antioksidanlar, vücudu patolojik durumlara neden olabilecek serbest radikal saldırılarına karşı korur. Serbest radikallerin neden olduğu hasarın boyutu, bir veya daha fazla antioksidan ile takviye edilerek hafifletilebilir. Farklı antioksidan özelliklere sahip çeşitli bileşikler, serbest radikal hasarlarını karşılama ve önleme bağlamında yüksek potansiyele sahip olduğu düşünülen bitkisel kaynaklarda bulunur. Bu bitkilerin içeriğinde bulunan C ve E vitaminleri, karotenoidler, flavonoidler ve tanenler insan vücudundaki fazla serbest radikalleri temizlemek için kullanılabilir. Doğal antioksidanların serbest radikalleri temizleme potansiyeli, hastalıklar ve antioksidan türleri arasında değişiklik gösterir (Khan ve Siddique, 2012).

Anadolu zengin florasıyla çok sayıda tıbbi ve aromatik bitkiyi bünyesinde barındırmaktadır. Bitkilerin tedavi amaçlı kullanımları insanlık tarihi kadar eskidir. İnsanlar bitkilerin tedavi edici gücünü anlamış ve sağlıklı bir yaşam sürdürmek için ondan faydalanmışlardır. Anadolu da halk tıbbında kullanılan bitkisel ilaçlar, uzun tecrübeler sonucunda günümüze kadar ulaşmıştır. Günümüzde tıpta tedavi amaçlı kullanılan birçok ilaç bitkilerden elde edilmektedir. Ülkemiz, Avrupa ve Asya florasının kesiştiği konumda olması bitki florası bakımından zengin olmasını sağlamıştır. Bitkilerin organizmadaki patojen mikroorganizmalar üzerindeki etkisi ve insan sağlığı için önemli olan özellikleri 1926 yılından bu yana laboratuvarlarda araştırılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) araştırmalarına göre, tedavi amaçlı kullanılan tıbbi bitkilerin sayısı 20.000 civarındadır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de doğal florada bulunan bitkilerin halk arasında tedavi amaçlı, gıda ve hayvan hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Bu da Anadolu'nun yüzyıllardan beri süregelen kültürel zenginliğinin bir parçası olmuştur (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011).

Halk arasında gıda ve tedavi amaçlı olarak kullanılan bitkilerden biri olan *A. schoenoprasum* L. (Sirmo), Avrupa, Asya ve kuzey Amerika'da yetişen çok yıllık bir bitki türüdür. Avrupa'da Orta Çağ'dan beri hem mutfak hem de tıbbi amaçlarla kullanılan bitki, Çinliler tarafından 4.000 yıl öncesinden günümüze kadar yetiştirilmektedir (Singh ve ark., 2017; Štajner ve ark., 2011).

Türkiye de Doğu ve Güneydoğu Anadolu da yetişen *A. schoenoprasum*, meralar ve çayırıklarda, yabancı olarak yetişir. Taze yaprakları tüketilmekte olan bitki, aroması

ile ünlü Van peynirine katılan otlardan biridir. Bitki halk dilinde sirmo ve peynir sirmosu olarak adlandırılır (Fırat, 2015).

Bu çalışmada, *A. schoenoprasum* L. bitkisinin antioksidan ve karaciğer koruyucu aktivitesinin sıçanlarda CCl<sub>4</sub>-kaynaklı karaciğer hasarı modelinde denenecek, biyokimyasal ve histopatolojik analizlerle aydınlatılmaya çalışılacaktır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Karaciğer**

#### **2.1.1. Karaciğer anatomisi**

Karaciğer, vücuttaki en büyük ve en ağır glandüler organıdır. Kahverengi görünümünde ve dış yüzeyi pürüzsüzdür. Yetişkinlerde vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturan karaciğer, kadınlarda yaklaşık olarak 1400 g ve erkeklerde 1800 g'dır (Lena Sibulesky, 2013).

Karaciğer sağ hipokondriyak bölgenin çoğunu işgal eden, epigastrik bölgeye, sol hipokondriyumun üst medial kısmına kadar uzanan ve göğüs kafesinin alt kısmını çevreleyen bir organdır. Karaciğer dışta visseral periton zarı ve onun altında ise Glisson kapsülü olarak adlandırılan bir bağ dokusu tabakası ile sarılmıştır. Kapsül hepatik arter, portal ven ve biliyer kanalların dallarını çevreleyen içe doğru uzantılar göndererek, karaciğeri lob, segment ve lobüllere ayırır (Mahadevan, 2014).

Karaciğer iki ayrı kaynaktan kan akışı olur (Granit, 2015). Karaciğere bu iki kaynaktan dakikada 1450 ml kan akışı olurken, çeşitli organlardan salınan hormonlarında bu damarlar aracılığı ile karaciğere taşınmasını sağlar (Guyton ve Hall, 2017). Hepatik arter, oksijenli kanın %25-%30'nu taşıırken, Portal ven'de, gastrointestinal sistemin kılcal damarlarında toplanan besince zengin kanın %70-%75'ni taşır. Bu da besinlerin metabolizmasını ve toksinlerin temizlenmesini sağlamakla kalmaz aynı zamanda arterdeki sınırlı akış hızlarını dengeleyerek karaciğerin oksijen ihtiyacını da karşılar (Leiska ve ark., 2017).

#### **2.1.2. Karaciğer histolojisi**

##### **2.1.2.1. Karaciğer hücre tipleri**

Karaciğer öncelikle parankimal ve nonparankimal tiplere göre sınıflandırılabilen beş tip özel hücreden oluşur. Hepatositler, biliyer epitel hücreleri (kolanjiyositler), stellat hücreleri (ito hücreleri olarakta bilinir), Kupffer hücreleri ve karaciğer sinüzoidal

endotelial hücrelerini içeren çeşitli hücre tiplerinden oluşur. Bu hücre tiplerinin her biri, birden çok seviyede hepatik işlevi koordine eden benzersiz işlevlere sahiptirler (Trefts ve ark., 2017; Wang ve ark., 2017).

Hücresel düzeyde, karaciğer parankimi altıgen lobüller halinde düzenlenmiştir. Hepatik arterin dalları, portal ven ve safra kanalı, her bir lobulun periferinde bir portal triad oluşturmuşlardır. Lobüller, portal triad'ı merkezi bir damara doğru drene eden ince duvarlı sinüsoidal kılcal damarlara sahiptir. Her sinüsoidal kılcal damarlar, portal kanın hepatositlerle iletişim kurabildiği, özel fenestre edilmiş endotel hücreleri ile kaplıdır (Si-Tayeb ve ark., 2010).

**Hepatositler:** Karaciğerin birincil epitel hücre popülasyonudur. Karaciğer hacminin %70-85'ini oluştururlar. Karaciğere atfedilen fonksiyonların çoğunu gerçekleştirirler. Sentez, depolama, endokrin fonksiyonları ve portal venöz kanın filtrasyonu dâhil olmak üzere bir çok fonksiyonel işlevden sorumlu karaciğer hücreleridir (Potter, 2007; Strom ve Ellis, 2014; Trefts ve ark., 2017).

**Kolanjiyositler:** Karaciğerin ikinci en çok bulunan epitelyal hücre popülasyonudur. Safra kanallarının lümenini kaplayan hücreler olarakta bilinir. Başlıca görevleri safrayı taşımak ve pH dengesini korumaktır (Trefts ve ark., 2017).

**Stellatlar (ito) :** Stellat hücreleri, hareketsiz veya aktif durumda bulunabilen bir dinamik hücre popülasyonunu temsil eden karaciğer hücresidir. Tipik olarak sessizdirler. Lipit damlacıkları içinde A vitaminini depolama işlevini görürler. Karaciğer hasarı stellat hücrelerinin aktivasyonuna yol açarak, hücrelerin çoğalmasına ve A vitamini depolarını kaybetmesine neden olurlar. Bu durum Stellat hücrelerinde kollojen birikiminin başlamasına sebep olur. Bu süreç karaciğer sirozuna kadar ilerleyebilen hepatik fibrozis ile ilişkili, patolojik karaciğer hastalığının yeniden şekillenmesinin bir parçasıdır. Bu da son aşama karaciğer hastalığına katkıda bulunan patolojik bir durumdur (Cattley ve Cullen, 2013; Shackel ve ark., 2013; Rombouts, 2015; Kawada ve Parola, 2015).

**Kuffer Hücreleri:** Karaciğer sinüzoidlerin duvarlarında bulunan Kupffer hücreleri, immünolojik ve fagositik fonksiyonlara sahip özelleşmiş karaciğer makrofajlarıdır. Bu hücreler, portal dolaşım yoluyla sokulan birçok patojenik uyararı

tanıdıkları için, yara iyileşmesinde antiinflamatuvar etkinlik gösterirler. Karaciğerin ana savunma sisteminde rol alan hücreler, yaşlı eritrosilerin parçalama işlemini de gerçekleştirirler (Kawada ve Parola, 2015; Potter, 2018; Crawford ve ark., 2018).

**Sinüzoidal Endotelyal Hücreler:** Bu hücreler, sinüzoidal lümeninde fenestre elek plakaları oluşturur. İnsanlar da 50-180 nm, fareler ve sıçanlarda 50-280 nm arasında değişen gözenekler oluştururlar. Plazma ve karaciğer hücre tipleri arasında protein ve partiküllerin değişiminde kritik öneme sahip aktif bir bariyer görevi üstlenirler (Trefts ve ark., 2017).

### **2.1.3. Karaciğer fizyolojisi**

Karaciğer, sistemik vücut homeostazının, periferik doku ve organların işlevini sürdürebilmesini sağlayan metabolik bir organdır. Karaciğer işlevleri arasında; glukoz hemostazını sağlamak, yağ asidi metabolizmasını düzenlemek, kolesterol retrograd trafiğini sağlamak, safra asidi sentezini, aminoasit metabolizmasını ve pıhtılaşma faktörlerini düzenlemektedir. Ayrıca ksenobiyotiklerin biyotransformasyonu ve metabolizması sonucu oluşan yan ürünleri ve vücut detoksifikasyonunu düzenler (Guyton ve Hall, 2017).

#### **2.1.3.1. Karaciğerin fizyolojik fonksiyonları**

##### **Kan depo işlevi**

Karaciğer, portal ven (yaklaşık %75) ve hepatik arterden (yaklaşık %25) gelen iki yönlü kan akışı nedeniyle benzersiz bir organdır. Karaciğer, kendi kan damarları aracılığı ile büyük miktarlardaki kanı depolayabilir. Hepatik ven ve sinuslardaki kan ile birlikte karaciğerin normal kan volümü 450 ml'dir. Bu da yaklaşık olarak vücudun toplam kan hacminin yüzde 10'una tekabül eder. Karaciğer genişleyebilme kapasitesine sahip olan bir organ olduğu için kalp debisindeki yüksek basınç, hepatik damarlarda ve sinuslarda 0,5 ile 1lt ekstra kanı depolanmasını sağlar. Böylelikle karaciğer, kan azaldığında ekstra kan sağlama yeteneği olan ve ayrıca kan arttığında kanı depolama kapasitesi olan büyük ve genişleyen bir organdır (Guyton ve Hall, 2017; Kalra ve Tuma, 2019).

## **Karaciğerin makrofaj ve kanı temizleme işlevi**

Portal ven aracılığı ile bağırsak kapillerinden birçok patojen mikroorganizma karaciğere taşınır. Bu patojenler, karaciğer fagositik makrofajları olan kuffer hücreleri tarafından temizlenerek, kanın sistemik dolaşıma bakterilerden arındırılmış bir şekilde geçmesini sağlar. Patojen mikroorganizmalar kuffer hücrelerine temas ettiklerinde sindirilmeye kadar orada tutulurlar. Böylece sistemik dolaşıma geçen bakteri sayısı yüzde birden fazla değildir (Guyton ve Hall, 2017; Kalra ve Tuma, 2019).

## **Glikoz metabolizması**

Karaciğer vücudumuzdaki kan glikoz regülasyonu açısından önemli bir organdır. Karaciğer glikojeni depolama, galaktoz ve fruktozu glikoza dönüştürme, glikoneojenez ve glikoz metabolizmasında, kimyasalların oluşturulmasında önemli rol oynar.

Gelişmiş ülkelerdeki artan kaygılardan biride aşırı beslenmeye bağlı hepatik cevaptır. Bu patolojik yanıtın önemli bir bileşeni, tip II diyabet, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı ve kardiyovasküler hastalık ile yakından ilişkili olan karaciğerde oluşan insülin direncidir. Bu hastalıkların halk sağlığı üzerindeki etkileri dikkate alındığında, bu durumun işlevsel sonuçlarını anlamak önemlidir (Mercanlıgil, 2008; Ozougwu, 2017).

## **Lipid ve kolesterol metabolizması**

Karaciğer, lipitlerin ve lipoproteinlerin alımını, sentezini, depolanmasını ve salgılanmasını gerçekleştirir. Karaciğerin biliyer sentez ve salgılama sistemi, sindirimden lipidin etkin bir şekilde emilmesini sağlar. Yağ asitleri daha sonra karaciğerde lipoprotein lipazı ile şilomikron kalıntılarından elde edilir. Bu yağ asitleri daha sonra bir dizi taşıyıcı proteinler yoluyla hepatositlere aktarılır. Karaciğer yağ asitlerini, oksidatif yollarla bir iç enerji kaynağı olarak kullanır.

Kolesterol karaciğerde sentezi yapılan lipitlerdendir. Kolesterolün yaklaşık yüzde 80'i safra tuzlarına çevrilerek safraya salgılanır. Kalan % 20'lik kısmı lipoproteinler aracılığı ile kan dolaşımı ile doku hücrelerine taşınırlar. Kolesterol, hücre membranlarının oluşumunda ve membran akışkanlığının sağlanması için gerekli bir moleküldür. Kolesterol eksikliği hücre dinamiğine zarar verirken, fazlalığı ise ateroskleroz veya



kardiyovasküler hastalığa katkıda bulunan patolojik süreçleri teşvik edebilir. Karaciğerde karbonhidrat ve proteinlerden de yağ sentezi gerçekleşir. Sentezi yapılan bu yağlar lipoproteinler aracılığı ile yağ dokusuna taşınıp depo edilirler (Çapan ve Yalçın, 2010; Guyton ve Hall, 2017; Ozougwu, 2017).

### **Protein ve aminoasit metabolizması**

Vücudumuzun, proteinlerin sentezi ve parçalanması işlevini sağlayan organ karaciğerdir. Dolaşım sistemindeki plazma proteinlerinin % 85-90'dan sorumludur. Salgılanan proteinlerin çoğunu oluşturan albümin, plazma proteinlerinin ortalama % 55'ini oluşturmaktadır. Albümin lipid ve hormonlar gibi bir takım kritik moleküllerin taşınmasında önemli işleve sahiptir. Karaciğerin protein metabolizmasında en önemli işlevleri aminoasitlerin deaminasyonudur. Deaminasyon sonucu oluşan amonyağın üreye dönüştürülerek vücut sıvılarından uzaklaştırılması, plazma proteinlerinin oluşumunu ayrıca vücudumuzdaki metabolik olaylar için aminoasit ve diğer maddelerin birbirlerine dönüşümlerini sağlamaktır (Çapan ve Yalçın, 2010; Guyton ve Hall, 2017).

### **Vitaminlerin depo edilmesi işlevi**

Karaciğer, vitaminleri depo etme özelliğine sahiptir. Stelat hücreleri lipid damlacıkları içerisinde A vitamini bakımından zengin depo kaynağıdır. Ayrıca vücudun D vitamini ve B12 vitamini eksikliğini ortalama 4-12 ay önleyecek kadar depo edebilirler (Guyton ve Hall, 2017; Ozougwu, 2017; Kalra ve Tuma, 2019).

### **Demir depolama işlevi**

Karaciğerde, demir ile birleşebilen apoferritin proteini, yüksek miktarlarda bulunmaktadır. Dolaşım sisteminde demir miktarı artığında apoferritin ile birleşerek ferritin oluşumunu sağlarlar. Vücudun demir ihtiyacını karşılamak için hepatik hücrelerde depolanırlar (Guyton ve Hall, 2017).

### **Kan pıhtılaşmasındaki işlevi**

Karaciğerde üretilen koagülasyon ürünlerinden olan fibrinojen, protrombin, asetatör globülin, faktör VII gibi pıhtılaşma faktörlerinin oluşumunda K vitaminine

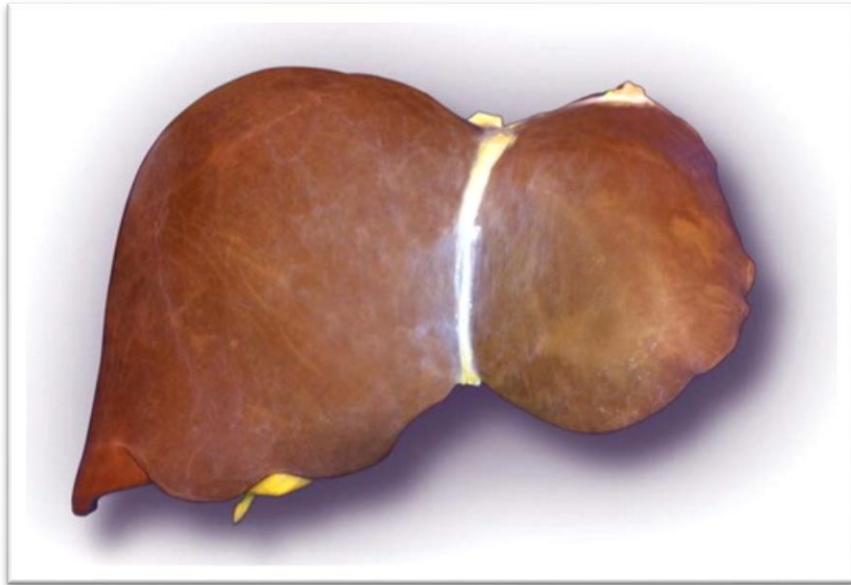
ihtiyaç duyulmaktadır. K vitamini yetersiz olduğu durumlarda bu faktörlerin yoğunluğu düştüğü için pıhtılaşma mekanizması bozulur (Guyton ve Hall, 2017).

### **Detoksifikasyon işlevi**

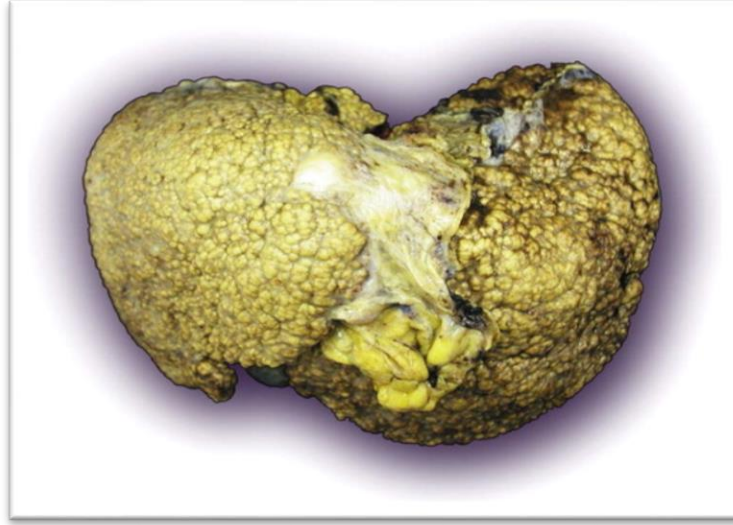
Karaciğere sistemik dolaşım ile gelen ampisilin, penisilin ve eritromisin gibi ilaçlar karaciğer biyotransformasyon faz aşamaları ile inaktive ederek, safra salgısı ile vücuttan uzaklaştırılır. Aynı durum vücuttaki östrojen, kortizol ve steroid hormonlar ile kalsiyum içinde geçerlidir (Çapan ve Yalçın, 2010; Guyton ve Hall, 2017).

### **2.1.4. Karaciğer hastalıkları**

Dünya genelinde yaklaşık iki milyon insan karaciğer hastalıkları yüzünden ölmektedir. Siroz komplikasyonları nedeni ile bir milyona yakın insan hayatını kaybederken, viral hepatit ve hepatoseküller karsinoma (HCC) nedeni bir milyona yakın insan ölmektedir. Dünya çapındaki ölümlerin %3,5'ini karaciğer kaynaklı hastalıklar nedeni ile olduğu bildirilmiştir (Sumeet ve ark., 2019). Normal ve siroz olmuş karaciğer görüntüsü (Şekil 1 ve Şekil 2) gösterilmiştir.



**Şekil 1.** Normal karaciğer görüntüsü (Lena Sibulesky, 2013).



**Şekil 2.** Siroz olmuş karaciğer görüntüsü (Lena Sibulesky, 2013).

### **Karaciğere özgü hastalıklar**

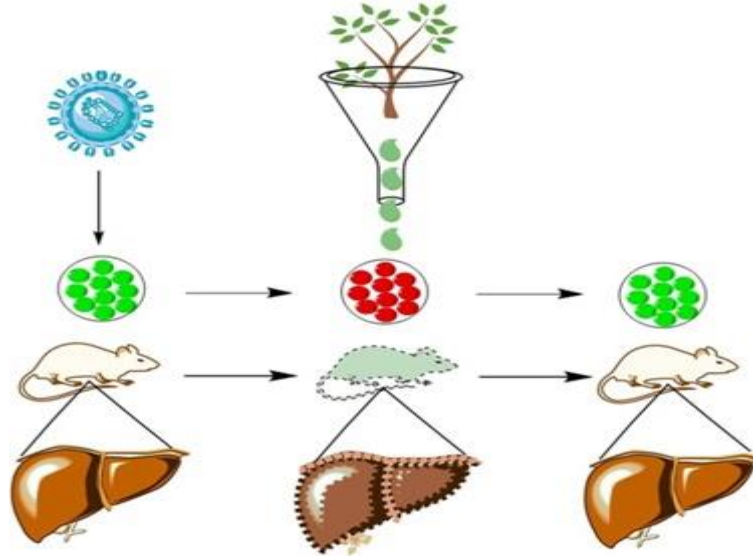
- ◆ Alkolle ilişkili karaciğer hastalığı (AALD)
- ◆ Alkolden bağımsız karaciğer yağlanması (NAFLD)
- ◆ Primer sklerozan kolanjit
- ◆ Kolanjiyo karsinom
- ◆ Primer biliyer kolanjit
- ◆ Otoimmün hepatit (AIH)
- ◆ Wilson hastalığı
- ◆ İlaç kaynaklı karaciğer hasarı
- ◆ Akut ve kronik karaciğer yetmezliği
- ◆ Siroz
- ◆ Hepatik ensefalopati
- ◆ Hepatosellüler kanser
- ◆ Viral hepatit
- ◆ Hepatit A
- ◆ Hepatit B
- ◆ Hepatit C
- ◆ Hepatit D
- ◆ Hepatit E (Sumeet ve ark., 2019).

## 2.2. Karaciğer Hasarı Değerlendirme Modelleri

Karaciğer vücutta metabolizma, sekresyon, depolama ve detoksifikasyon gibi farklı işlevleri düzenler. Karaciğer hasarı genellikle bu işlevlerin bazılarının bozulması ile ilişkilidir. Vücuda alınan maddeler bağırsaktan emildikten sonra portal ven aracılığı ile karaciğere ulaşır. Bu sebepten dolayı karaciğer sürekli olarak yüksek miktarda toksik ajana maruz kalmaktadır (Nancy ve ark., 2014).

Akut ve kronik karaciğer hasarı deneysel olarak indüklenebilir; nekroz, steatoz, karaciğer yaralanmaları, siroz ve kolestaz bunların hepsi farklı karaciğer hasarı modellerinde oluşturulabilir. Karaciğer koruyucu modellerin amacı, bileşiklerin, ekstrelerin veya hepatotoksinlerin neden olduğu hasarı engellemek veya önlemek için test etmektir. Hepatoprotektif etkinin büyüklüğü biyokimyasal parametreler, sağ kalım oranı veya karaciğer histopatolojisi ile ölçülebilir.

Test yöntemleri in vitro, ex vivo veya in vivo olabilir. Bunların her biri, hepatoprotektif ajanın hepatotoksinden önce veya sonra uygulanmasına bağlı olarak, maddenin hepatoprotektif etkisinin olup olmadığını görmek için değerlendirilebilir (Delgado-Montemayor ve ark., 2015) (Şekil 3).



**Şekil 3.** Bitki özlerinin karaciğer koruyucu hasar modelinde in vitro ve in vivo stratejisi (Ali ve ark., 2017).

### **2.2.1. Hepatotoksik ajanlar ve etki mekanizmaları**

Karaciğer hasarından sorumlu moleküller hepatotoksin olarak adlandırılabilir. Günümüzde farklı kimyasal maddeler ve farmasotikler ile karaciğer hastalığı oluşturmak mümkündür. Hepatotoksin ajanın organizmadaki davranışı öngörülebilir ise doza bağlı olarak, karbon tetraklorür (CCL<sub>4</sub>), tiyoasetamid, asetaminofen ve etanol gibi ajanlar ile karaciğer hasarı oluşturulabilir. Eğer ajanlar öngörülebilir değilse, maruz kalan bireylerin sadece küçük bir kısmında karaciğer hasarı meydana gelebilir. Değişken bir latent dönemden sonra ortaya çıkan bu durum, doza bağlı değildir. Deney hayvanlarında tekrarlanamaz. Bu grupta olan hepatotoksinler, halotan, sülfonamidler ve izoniazid gibi ajanlardır (Delgado-Montemayor ve ark., 2015).

### **2.2.2. İn vivo modeller**

#### **2.2.2.1. Karbon tetraklorür (CCL<sub>4</sub>)**

Karbon tetraklorür (CCL<sub>4</sub>), buharlaşabilen ve yanıcı özelliği olmayan, berrak, renksiz, tatlı aromatik kokusu olan çok kararlı klorlanmış hidrokarbondur. Günümüzde yağ çözücüsü olarak, soğutucu cihazlarda ve kuru temizleme maddesi olarak kullanılmaktadır. CCL<sub>4</sub>, vücuda alınan sıvı, gıdalar, solunum yolu ve deri ile temas sonucu girer. Karaciğer başta olmak üzere, beyin, böbrek gibi diğer organlarda ve kanda yüksek yoğunlukta vücuda dağılırlar. Vücuttan atılımı, solunum ve çok az miktarlarda idrar ve dışkı yoluyla olur. CCL<sub>4</sub>, karaciğerde toksik etkisi bilinen ve birçok bilimsel çalışma yapılmış kimyasallardan biridir. CCL<sub>4</sub> ile deneysel olarak oluşturulan toksikasyonlarda ilk olarak etkilenen organ karaciğer olsa da bunun sonucunda oluşan sirozdan diğer organlarda etkilenir (Ögetürk ve ark., 2009; Karaca ve ark., 2011; Yıldırım, 2017; Anonymous 1, 2019).

CCL<sub>4</sub> toksisitesi, doza ve maruz kalma süresine bağlıdır. Düşük dozlarda Ca<sup>2+</sup> kaybı gibi etkilerinin yanında, homeostazı, lipid peroksidasyonu ve sitokinlerin üretimini etkiler. Yüksek dozlarda daha uzun bir süre maruz kalınması durumunda hasar daha ciddi boyutta olup, hastada fibroz, siroz ve hatta kanser gelişebilir.

CCL<sub>4</sub>, esas olarak endoplazmik retikulum ve mitokondrideki CYP2E1 izoformu yoluyla monooksijenazlara bağlı sitokrom P450 enzimi ile metabolize edilirler. Hepatotoksisite, oldukça reaktif olan (CCL<sub>3</sub>) triklorometil radikali ile üretilir. Bu radikaller sitokrom P450 enzim miktarını azaltarak, organizmanın antioksidan savunma sistemini doyururken, proteinler ve doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek, lipid peroksidasyonu oluşturabilirler. Bu da protein sentezinin azalması ile birlikte fonksiyonel hasara yol açar. Trigliseritler (yağlı karaciğer) ve plazmada hepatik enzimlerin artışıyla su ve elektrolit dengesinide değiştirebilirler (Delgado-Montemayor ve ark., 2015; El-haskoury ve ark., 2018).

Lipid peroksidasyonu, karaciğer komplikasyonları ve fonksiyonel anomaliler oluşturan endojen toksik maddelerin oluşumunu ve membran lipitlerinin tahrip edilmesi gibi bir dizi reaksiyona yol açabilir. Bu nedenle, lipid peroksidasyonu CCL<sub>4</sub> tarafından indüklenen karaciğer hasarlarının patogenezinde kritik bir faktör olarak kabul edilir. CCL<sub>3</sub> radikalinin inhibisyonu, üretilen hasara karşı korumada kilit bir noktadır. Bu nedenle, bu model, hepatoprotektif ve antioksidan aktivitesi olan ilaçların ve doğal ürünlerin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Delgado-Montemayor ve ark., 2015; Yıldırım, 2017; Saleh Gazwi ve Mahmoud, 2019).

#### **2.2.2.2. Asetaminofen**

Analjezik, antipiretik etkiye sahip olan asetaminofen, yüksek dozda verildiğinde hepatositlerde nekroz oluşturarak, akut karaciğer hasarı meydana getirir. İlaç kaynaklı karaciğer hasarının bir örneği olarak yaygın kullanılan deneysel bir modeldir (Delgado-Montemayor ve ark., 2015; Bunchorntavakul ve Reddy, 2018).

Yüksek dozlarda sitokrom P450 (özellikle CYP2E1 izoformu) enzimi ile oksitlenir. N-asetil-pbenzokinoneimin, proteinlere kovalent bağla bağlanarak, glutatyon seviyelerinde azalmaya neden olur. Bu da hücrelerde mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres meydana getirir. Sonuç olarak karaciğerde nekroz veya hepatoselüler ölüm meydana gelir (Delgado-Montemayor ve ark., 2015).

### **2.2.2.3. Etanol**

Karaciğer, etanolün toksik etkilerine en duyarlı organdır. Oksidatif stres ile sitokrom P450 enziminin CYP2E1 izoformu, etanol'ün metabolik bileşenlerinin reaktif türlerine bağlanmasına neden olur. Bu durumda oksijen ile birlikte lipid peroksidasyonunun artmasına sebep olarak, fosfolipid hücre membran zarının yapısının ve bütünlüğünün bozulmasına neden olur. Etanol membran bağlayıcı enzim olan glutamil-transpeptidazın serum seviyelerinide yükseltir. Ayrıca glutatyon peroksidazı inhibe ederek, Katalaz ve süperoksid dismutaz aktivitesinide azaltır.

Antioksidan enzimler olan süperoksid dismutaz ve glutatyon peroksidaz'ın aktivitesindeki azalmanın nedeni, etanole maruz kaldıktan sonra üretilen serbest radikallerin zararlı etkilerinin bir sonucu olduğu ya da bir etanol ürünü olan asetaldehidin doğrudan bir etkisi olabileceğine inanılmaktadır (Delgado-Montemayor ve ark., 2015; Chen ve ark., 2016).

### **2.2.2.4. D-galaktozamin**

Bu hepatotoksin ajan, yapısal ve fonksiyonel özellikleri açısından viral hepatite benzer bir hasar oluşturur. Tek dozu bile hepatosellüler nekroza ve yağlı karaciğer hastalığına neden olur. Bu durum urasil nükleotidi'nin inhibisyonu ile RNA sentezi ve dolayısıyla protein sentezinin tükenmesine sebep olur. Ajan toksisiteyi, iyon pompasının etkinliğini ve hücre zarı geçirgenliğini bozarak oluşturur. Bu durum, hücre içi kalsiyum iyonu konsantrasyonunda artışa sebep olarak, hücre ölümünü gerçekleştirir (Delgado-Montemayor ve ark., 2015; Muriel ve ark., 2017; Kuete, 2017).

### **2.2.2.5. Tert-butil hidroperoksit (t-BuOOH)**

Toksik ajan, sitokrom P450 enzimi ile etkileşime girerek, serbest radikallerin oluşmasını sağlar. Böylece hepatositlerde lipid peroksidasyonu gerçekleşir. Bunun sonucunda oksidatif stres ile glutatyonun azalmasına, mitokondriyal zarın ve hücre sel hasarın potansiyelini artırarak etki ederler. T-BuOOH, glutatyon peroksidaz tarafından tetr-butil alkol ve glutatyon disülfid (GSSG) haline dönüştürülebilir. GSSG, GSSG redüktaz tarafından azaltılmış glutatyon (GSH) dönüştürülür. Bu reaksiyonlar sonucu,

piridin nükleotidlerinin (NAPD) oksidasyonu sağlanır. Tüm bu olaylar, plazma zarının geçirgenliğini bozarak, hücrel hasarda kritik bir durum olarak kabul edilen kalsiyum iyonun hücre içi dengesini değiştirir (Delgado-Montemayor ve ark., 2015).

#### **2.2.2.6. Tiyoasetamid**

Organik bir bileşik olan ve kükürt ihtiva eden tiyoasetamid, tekstil ve kâğıt endüstrisinde kullanılmaktadır. Tiyoasetamid CYP450 veya flavin içeren monoksijenaz sistemi tarafından bileşiğin, sülfine ve daha sonra sülfon tipi bileşiklere dönüştürülmesiyle aktive olur. Sülfün, mitokondriyal fonksiyonları ve hücrel geçirgenliği bozarak, hücre içi  $Ca^{2+}$  konsantrasyonunda artışa sebep olur. Böylece DNA, RNA ve  $\gamma$ -glutamil transpeptidaz (GGT) sentezini etkileyerek, akut ve kronik hepatik hasarın oluşumuna neden olur. Diğer taraftan, sülfon tipi bileşikler nitrik oksit sentazın serbest bırakılmasından ve nükleer faktör kapp B (NF- $\kappa$ B), proteinin denaturalizasyonu ve lipid peroksidasyonundan sorumludur (Chen ve ark., 2005; Delgado-Montemayor ve ark., 2015).

### **2.3. Karaciğer Hasarı Değerlendirilmesinde Kullanılan Parametreler**

#### **2.3.1. Biyokimyasal parametreler**

Biyolojik aktivite denemelerinde, seçilen deney modelinin özelliğine bağlı olarak oluşan hasarın belirlenmesinde biyokimyasal belirteçler önem arz etmektedir. Karaciğer hasarına özgü biyokimyasal belirteç olmamasına rağmen bunların birçoğunun kombinasyonu ve karaciğer ile olan ilişkilerini bilmek, hepatoprotektif modellerin sonuçlarını daha iyi yorumlamamıza yardımcı olmaktadır.

Bu belirteçler, karaciğerin boşaltım fonksiyonu belirlememizi sağlayan (bilirubin), sentetik fonksiyonla ilgili testler olan (albümin ve protrombin zamanı) ve hepatositlerin bütünlüğü ile ilgili fikir edinmemizi sağlayan (transaminazlar, alkalın fosfataz, GGT) gibi testlere ayrılabilir (Delgado-Montemayor ve ark., 2015; Kalra ve Tuma, 2019).



### **Aminotransferazlar (AST/ALT)**

Aminotransferazlar, Aspartat aminotransferaz (AST) ve Alanin aminotransferaz (ALT) karaciğer hasarında en yaygın kullanılan enzimlerdir. Karaciğer hücreleri hasar gördüğünde AST ve ALT enzimleri serbest kalarak sistemik dolaşıma karışarak, plazmadaki düzeyleri artmaya başlar. ALT yüksek konsantrasyonda karaciğer ve böbrek dokusunda bulunurken, AST genellikle karaciğer, kalp ve iskelet kasında daha fazla bulunmaktadır.

Hepatit olgularında, gözlenen yükselmeler normal konsantrasyonların 7 ila 12 katı arasında olup, bu artış 100 katına kadar çıkmaktadır (Banfi ve ark., 2012; Ersoy, 2012; Delgado-Montemayor ve ark., 2015).

### **Alkalen fosfataz (ALP)**

Alkalen fosfataz (ALP), kemik, karaciğer, böbrek, bağırsak ve plasenta gibi çeşitli dokularda bulunan en önemli enzimlerden biridir. Temel işlevi nükleik asitleri, proteinleri ve diğer küçük molekülleri katalize etmektir. ALP'nin hücrenin gelişimi ve hücre içi sinyal iletim yollarını düzenlemede önemli bir rol oynadığı bulunmuştur (Zhanga ve ark., 2019).

Alkalen fosfataz (ALP) esas olarak karaciğer ve kemikte üretilir. Osteojenik hastalıklar olmadığında, ALP'nin artması genellikle hepatobiliyer hastalıklarla ilişkilidir. Obstrüktif karaciğer hastalıklarında ALP düzeyleri daha belirgindir (Delgado-Montemayor ve ark., 2015; Telega, 2018).

### **Gama glutamil transferaz (GGT)**

Genel olarak karaciğer hepatosit hücrelerinde bulunan GGT, ayrıca proksimal böbrek tübüllerinde, intestinal epitel hücrelerinde ve prostat'ta bulunur. Yüksek GGT seviyeleri genellikle karaciğer, pankreatik ve safra zonlarındaki enfeksiyonu gösterir. Karaciğer sirozunda GGT seviyesindeki artış, hepatositlerde fazla yağın birikmesi (hepatosteatozis) sonucu oluşur. Safradaki GGT aktivitesi seruma göre 10 kat daha fazladır. Dolayısıyla safra yolları tıkanıklığına bağlı olarak safranın kana geçişi serum GGT seviyesinin yükselmesine neden olmaktadır. Testin özgüllüğü nispeten düşüktür.

Ancak kemik hastalıklarıyla bağlantılı olmadığı durumlarda yüksek ALP düzeylerini, karaciğer hasarına ilişkilendirmek için kullanılır (Noyan, 2009; Delgado-Montemayor ve ark., 2015; Faqi, 2017).

### **Bilirubin**

Karaciğer metabolik fonksiyonun belirlenmesinde en önemli testtir. Karaciğer hasarında ve safranın bağırsak sistemine salgılanmasında engel bir durum ortaya çıktığında artmaya başlar. Plazmada yüksek bilirubin düzeyleri, hepatositler üzerindeki zararlı bir etkiye bağlı olarak karaciğer hastalığını yansıtır (Delgado-Montemayor ve ark., 2015; Hamaoud ve ark., 2018).

### **Total proteinler**

Serum total protein konsatrasyonu, plazmadaki bütün proteinlerin tümünü yansıtır. Serumda 1000'den fazla bireysel protein tanımlanmıştır. Bunların çoğu diğer maddelerle birleşebilen proteinlerdir. Karaciğer plazma proteinlerinin çoğunu sentezleyen organdır. Karaciğerde hasarın oluşması, protein sentezinin azalmasına neden olur. Karaciğerde üretilen, albumin,  $\alpha$ -1 antitripsin, seruloplazmin ve  $\alpha$ -fetoprotein düzeylerinin azalması akut karaciğer hasarının belirteçleri olarak değerlendirilir (Smith ve ark., 2013; Delgado-Montemayor ve ark., 2015).

### **Laktodehidrojenaz (LDH)**

LDH, karaciğer hücrelerinin stoplazmasında bulunan bir enzimdir. Hücre zarının bozulması veya hücre ölümü sonucunda kandaki seviyesi yükselmeye başlar (Delgado-Montemayor ve ark., 2015).

### **Albumin (ALB)**

Karaciğerde sentezlenen ve plazmada 3 ile 5 g/dl düzeyinde bulunan bir protein olan albümin, yarılanma ömrü 20 gün kadardır. Karaciğer hastalıklarının belirteçlerinden olan albümin, düzeylerinde azalma oluşarak, karaciğer hasarının teşhisinde önemli bir rol alır. karaciğer hastalığı dışında görülen hipoalbüminemi kayıpları, protein kaybettiren (enteropati, nefrotik sendrom), yetersiz protein alımı (malnutrisyon), steroid kullanımı gibi durumlarda görülebilir (Sonsuz, 2007; Tanaka, 2013).

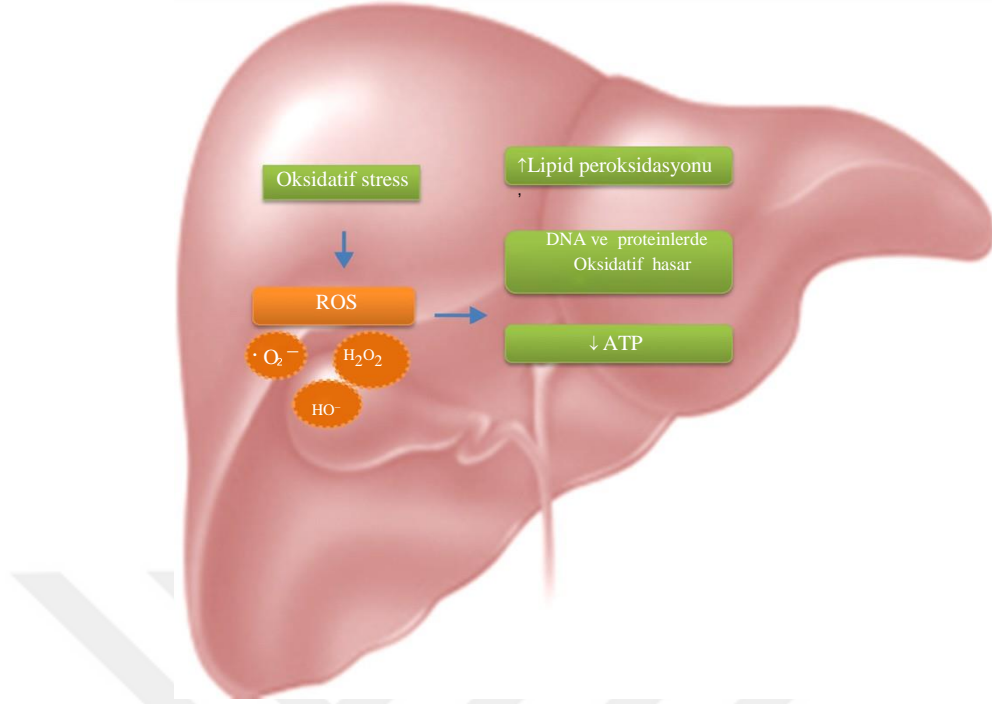
### **2.3.2. Histopatolojik değerlendirme**

Hayvanlardan alınan karaciğer dokuları patoloji numune kaplarında %10 formaldehit ile fikse edilerek bekletilir. Daha sonra kesitler alınarak hematoksilin-eosin ile boyanarak mikroskop altında incelenir.

## **2.4. CCL<sub>4</sub> ile Oluşturan Karaciğer Hasarında Oksidatif Stres ve Serbest Radikallerin Etkisi**

### **2.4.1. Oksidatif stres**

Vücutumuzda serbest oksijen radikalleri (SOR) ve antioksidanlar kontrollü bir şekilde üretilmektedir. Hücrelerin işlevini sürdürmesi, doku bütünlüğünün korunması ve işlevlerinin devamı için aşırı üretilen SOR'lar, endojen glutatyon (GSH), glutatyon peroksidaz (GPO), glutatyon redüktaz (GRx), glutatyon s transferaz (GST), süperoksid dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve diğer antioksidan (A, C, E vitaminleri) savunma sistemlerince detoksifiye edilirler (Özcan ve ark., 2015). Antioksidanların, oksidanları yok etmede yetersiz kaldığı durumlarda oksidan/antioksidan arasındaki dengeyi zayıflatarak, inflamatuvar reaksiyonlara, nörodejeneratif hastalıklara, kardiyovasküler hastalıklara, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve kanser dahil birçok hastalığın başlangıcına sebep olurlar (Wang ve ark., 2018; Li ve ark., 2019). Dengenin oksidanların lehine bozulması insan hastalıklarının patogeneziine sebep olan ve oksidatif stres olarak ifade edilen hücre ve doku hasarına yol açmaktadır (Lingappan, 2018). Oksidatif doku hasarı, oksidan moleküllerinin hücre yapı taşları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asit ve enzimler üzerindeki reaksiyonlardan kaynaklanmaktadır. SOR'ların aşırı oluşumu ayrıca polimorf çekirdekli lökositlerin (PNL) aktivasyonuna yol açarak, SOR'ların üretimini daha da artırmaktadır. SOR'lar, hücre membran lipidlerini okside ederek, malondialdehid (MDA) gibi toksik ürünlerin meydana gelmesini sağlarlar (Özcan ve ark., 2015; Süleyman ve ark., 2018) (Şekil 4).



**Şekil 4.** Oksidatif strese bağlı karaciğer hasarı mekanizması (Delgado-Montemayor ve ark., 2015).

#### 2.4.2. Serbest radikaller

Serbest radikaller, yüksek derecede reaktif olan eşlenmemiş sayıda bir ya da daha fazla elektronu bulunan, molekül ağırlığı düşük, yarı ömürlü, kararsız atom veya moleküller olarak tanımlanır (Mercan, 2004; Wu ve ark., 2013; Altınar ve ark., 2018). Eşlenmemiş elektron özelliğinden dolayı rahatlıkla diğer maddelerle reaksiyona girerler. Serbest radikal türleri, kaynağı oksijen türevi olanlara reaktif oksijen türleri (ROS), merkezi nitrojen olan radikallerde reaktif nitrojen (NOS/RNS) türleri olarak tanımlanır. Ayrıca karbon merkezli ve kükürt merkezli radikallerde bulunur. NOS esas olarak nitrik oksit (NO) ve nitrojen dioksit içerir (NO<sub>2</sub>). Nitrik oksit, hidroksil radikali üretebilen serbest radikaldir (Wu ve ark., 2013).

Serbest radikaller aerobik koşullarda solunum yolu ile oluşabildikleri gibi, endojen ve ekzojen kaynaklı etkenlere bağlıda oluşabilirler. Hava kirliliği, sigara dumanı, toksik ajanlara maruz kalma (karbon tetraklorür, parakuat, alloksan), alkol, radyoaktiviteye maruz kalma, fitokimyasal maddeler, antineoplastik ajanlar, yaşlanma ve stres faktörleri gibi birçok nedenle meydana gelmektedirler (Mercan, 2004; Lushchak, 2014).

Serbest radikallerin çoğu biyolojik sistemlerde oksijene gereksinim duyarlar. Hasta ve yaşlı hücreler yüksek miktarlarda serbest radikal üretir. Süper oksid radikalleri, hidroksil, peroksil, azot oksit, azot trioksit vücutta çoğunlukla bulunan serbest radikallerdir. Serbest radikaller, hücrelerin DNA, karbonhidrat, protein, enzimleri, lipidleri ve diğer molekül grupları ile tepkimeye girerek metabolik aktivitelerini bozarlar. Ekstrasellüler ortamda hyaluronik asit, kollajen yapısında değişiklik meydana getirerek dokularda hasara sebebiyet verirler. Fosfolipidlerde, lipit peroksidasyonu ile çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımını oluşturarak hücelere zarar verirler. Mitokondrileri ve lizozomları çevreleyen zararın geçirgenliğini artırarak parçalanmalarına sebep olmaktadır. Serbest radikaller biyolojik sistemlerde düşük dozlarda immun fonksiyonları, detoksifikasyon reaksiyonları ve hücreler arası haberleşme olaylarında uyarımlara sebep olurlar. Örneğin ROS'lar normal metabolik işlevin ürünleri olup, her zaman zararlı değillerdir. Süperoksit ve hidrojen peroksit bazı enzimlerin kimyası ile ilgilidir ve hücreler tarafından bakterileri öldürmek için kullanılırlar (Mercan, 2004; Durmuş ve ark., 2005; Karakan ve ark., 2017; Altın ve ark., 2018).

Vücutta hücrel metabolizma esnasında serbest radikaller sürekli olarak oluşur. Serbest radikallerin oluşumunu dengelemek için antioksidan savunma mekanizmaları vardır. Bununla birlikte, bu denge bazen bozulmakta ve oksidatif stres durumuna yol açmaktadır. Oksidatif stres çeşitli hastalıkların oluşumuna, hatta hücre ölümüne neden olabilecek serbest radikalleri oluşturur (Jing ve ark., 2019). Serbest radikaller, hem normal hücrel metabolizma ile hem de hastalık süreçlerinin bir sonucu olarak veya ksenobiyotiklere maruziyet yoluyla doğal olarak üretilir. Serbest radikaller, toksisiteler ve hastalık süreçleriyle ilişkili doku değişikliklerinin çoğunu ortaya çıkarma potansiyeline sahiptir (Siraki ve ark., 2018).

### **2.4.3. Reaktif oksijen türleri (ROT)**

Biyolojik sistemdeki organizmalar yaşamlarını sürdürmek için oksijene gereksinim duyarlar. Oksijenin %2-3'lük kısmı mitokondride, elektron transport zinciri reaksiyonları sonucu suya dönüşmeyip, metabolik süreçte indirgenerek ROT'lara dönüşürler. Oksijenin bir elektron ilave edilerek indirgenmesi ile süperoksit radikali

(O<sub>2</sub><sup>-</sup>), iki elektron ilave ile indirgenmesi ile hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) oluşur. Üçüncü elektronu alması ile yüksek derecede reaktif hidroksil radikali (OH<sup>-</sup>) ve dördüncü elektronun eklenmesi ile su oluşur. Bu türler normal metabolik yan ürünlerdir. Ancak, plazma zar sistemleri, endoplazmik retikulum, lizozom, peroksizom ve sitozolik enzimlerle de ROT oluşumu gerçekleşir (Büyükuslu ve Yiğitbaşı, 2015; Özcan ve ark., 2015).

### **Süperoksit radikali (O<sub>2</sub><sup>-</sup>)**

Süperoksitler, mitokondride oksidatif fosforilasyon veya mitokondriyal membrana bağlı nikotamid adenin dinükleotid fosfatı (NADPH) oluşturur. İntraselüler redoks durumunda güçlü bir etkiye sahip olan ROS'lar, sağlıklı bir bağışıklık sistemi için gereklidir. Ancak fazla üretimi sonucu proteinleri doğrudan okside edebilirler. Bu da hücre döngüsünde önemli değişikliklere sebep olur. Süperoksit dismutaz (SOD), süperoksit dönüşümünü katalize ederek, hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)'e indirgenir. Süperoksitler, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile reaksiyona girerek, hidroksil radikalini (OH<sup>-</sup>) oluşturken; OH<sup>-</sup> ile tepkimeye girerek singlet radikalini (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) oluşturur. Süperoksitler, hidrojenperoksit ve hidroksil radikaline göre daha az zararlıdır (Bolduc ve ark., 2018).

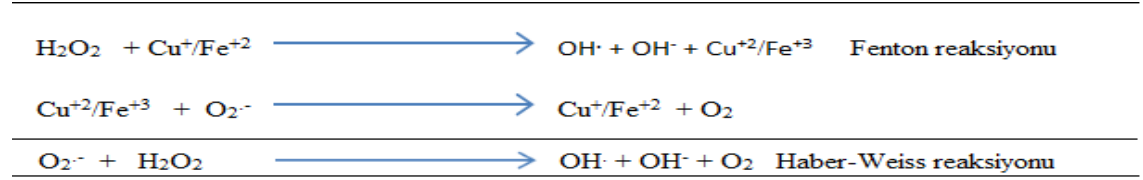
### **Hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)**

Hidrojen peroksit oluşumu süperoksit dismutaz (SOD) enzimi katalize etmesiyle oluşur. Serbest radikal olmadığı halde süperoksitlerle tepkimeye girerek, reaktif ve hasar oluşturan ROS türevi olan hidroksil radikalini oluşturur. Hidrojen peroksit, yağda çözünür olduğundan demir (Fe<sup>2+</sup>) içeren hücresel membranlarda hasar oluşturabilir (Özcan ve ark., 2015; Bolduc ve ark., 2018).

### **Hidroksil (OH<sup>-</sup>)**

Hidroksil radikali, geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonu sonucu hidrojen peroksitten oluşmaktadır. Yarılanma ömrü kısa, En güçlü reaktif oksijen türevidir. Tiyoller ve yağ asitleri gibi moleküllerden bir proton kopararak radikaller oluşur. Bunun sonucunda hücrede hasar oluşturur (Özcan ve ark., 2015).

Hidrojen peroksit,  $Fe^{2+}$  ve  $Cu^{2+}$  veya diğere geçiş elementleri (Zn, Mn, Cr, Co, Ni, Mo) varlığında indirgenerek  $OH^{\cdot}$ 'ye dönüştürülür. Bu reaksiyona “fenton reaksiyonu” denir. Süperoksit radikali fenton reaksiyonu ile bağlantı kurarak oluşan metal iyonlarının yeniden kullanılmasında önemli bir rol oynar. Bu iki reaksiyona “Haber-Weiss reaksiyonu” adı verilir (Karabulut ve Gülay, 2016) (Şekil 5).



**Şekil 5.** Haber Weiss ve Fenton reaksiyonu (Karabulut ve Gülay, 2016).

## 2.5. Antioksidanlar

Vücudumuz üretilen reaktif serbest radikallerin zararlı etkilerinden korumak ve hücrelerin işlevini yapabilmesini sağlamak için yüksek düzeyde koruyucu antioksidan mekanizmalarla donatılmıştır. Aşırı ROS üretiminin yol açtığı hücre hasara karşı koymak üzere tasarlanan antioksidanlar, enzimatik (oksidan savunma enzimleri) ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak iki gruba ayrılırlar (Słowińska ve ark., 2013).

Enzimatik antioksidanlar primer veya birincil enzimler olarakta bilinirler. En etkili enzimleri serbest radikallerin oluşumunu engelleyen Glutasyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD)'lardır. Enzimatik antioksidanlar, serbest radikalleri doğrudan nötralize etmesede, destekleyici rol oynamaktadırlar (Słowińska ve ark., 2013; Aslani ve Ghobadi, 2016).

Enzimatik olmayan antioksidanlar, metabolik ya da besleyici antioksidanlar olarakta bilinirler. Metabolik antioksidanlar, tiyol antioksidanları (glutasyon (GSH), tioredoksin (Trx), glutaredoxin (Grx), lipoik asit, melatonin, koenzim Q10 (CoQ), ürik asit, bilirubin, metal şelatlama proteinleri vb. dâhil olmak üzere metabolik yollarla vücutta endojen olarak üretilen antioksidanlardır.

Doğal gıdalardan veya besinlerden alınan antioksidanlar, C ve E vitamini, karotenoidler, eser elementler (selenyum, kükürt, çinko), polifenolik bileşikler vb. gibi

besin takviyelerinden elde edilen eksojen antioksidanlardır (Słowińska ve ark., 2013; Aslani ve Ghobadi, 2016).

### **2.5.1. Enzimatik antioksidanlar**

#### **Katalaz (KAT)**

Katalaz, esas olarak peroksizomlarda bulunan bir tetramerik porfirin içeren enzimdir.  $H_2O_2$ 'i su ve moleküler oksijene dönüşümünü iki adımda katalize eder (Messner ve ark., 2012; Blondet ve ark., 2018).

Katalaz altı milyon  $H_2O_2$ 'yi  $H_2O$  ve  $O_2$ 'ye dönüştürme kabiliyetine sahip olduğu için tüm enzimler içerisinde en yüksek devinimi gerçekleştirir. katalaz tüm dokularda bulunmasına rağmen en yüksek seviyede eritrositler ve karaciğerde bulunmaktadır (Aslani ve Ghobadi, 2016).

#### **Süperoksit dismutaz (SOD)**

Hücrede ROS'a karşı ilk savunma hattı olarak kabul edilen SOD, vücuttaki en etkili antioksidan enzim olarak bilinir. Süperoksit ( $O_2^-$ ) radikalinin hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve moleküler oksijene çevrilmesini hızlandıran SOD, katalaz (CAT) veya glutatyon peroksidazı (GPx) aktif hale getirerek,  $H_2O_2$ 'i bulunduğu yerden uzaklaştırır. Aminoasit dizilimi ve kofaktörlerin sayısı, SOD'un pek çok izoformu olmasına neden olur.

Memelilerde spesifik bölme lokalizasyonu ve farklı doku dağılımı olan üç SOD formu tanımlanmıştır. Bunlar sitosolik bakır çinko süperoksit dismutaz (CuZn-SOD), mitokondriyal manganez süperoksit dismutaz (Mn-SOD) ve hücre dışı süperoksit dismutazlardır. SOD izoformlarının, anti-tümör aktivitesine sahip en etkili antioksidan enzimlerden biri olduğu düşünülmektedir (Messner ve ark., 2012; Aslani ve Ghobadi, 2016).

#### **Glutatyon peroksidaz (GPx)**

Hücrelerin sitoplazmasında bulunan glutatyon peroksidaz,  $H_2O_2$ 'den,  $OH^-$ 'nin oluşmasını engelleyerek hücreleri korur. GPx enzimi iki farklı şekilde bulunur. Selenyum



içeren glutasyon peroksidaz (Se-GPx), selenyum içermeyen glutasyon peroksidaz (GST)'dir. Se-GPx organik hiperoksitlere ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'ye karşı etkili olurken, GST ise hiperoksitlerin metabolik faaliyetlerinde yer alır. GPx'in bu reaksiyonlar için gerekli nikotinamid adenin dinükleotid fosfatı (NADPH) pentoz fosfat yolu ile sağlar. NADPH seviyesindeki düşüş, GPx'in aktivitesi için elzem olan glutasyon (GSH) yetersizliğine ve sonucunda GPx etkinliğinin zarar görmesine sebep olur. Tüm organlarda bulunan GPx, plazma formunun sentezini böbrekler aracılığı ile yapar. Karaciğer bu enzimin en çok bulunduğu organdır (Messner ve ark., 2012; Aslani ve Ghobadi., 2016).

### **Glutasyon redüktaz (GR)**

Flavoprotein bir enzim olan, flavin adenin dinükleotid (FAD) içerir. GR, okside glutasyon disülfid (GSSG) bağlarına NADPH'nin bir elektron aktarması sonucu, yeniden glutasyona (GSH) dönüştürülür. Bu nedenle NADPH, ROS'ların hücre hasarını engellemek için gereklidir (Karabulut ve Gülay, 2016).

### **Glutasyon s transferaz (GST)**

GST, serbest oksijen radikal bileşiklerinin glutasyon ile birleşmelerini sağlayarak, daha az toksik ve kolay atılabilen metabolitlere dönüşümünü hızlandıran antioksidan bir enzimdir. GST, oksidatif stres, ilaç ve benzeri kimyasal maddelere karşı hücrel koruma sağlamanın yanında, kemoterapötik ilaçlara karşı direnç gösterir (Kasnak ve Palamutoğlu, 2015).

## **2.5.2. Enzimatik olmayan antioksidanlar**

### **Glutasyon (GSH)**

Tiyol antioksidanları olarak bilinen glutasyon, biyolojik faaliyetlerin ara metabolizmasında katalizör ve taşıma görevini yapan, suda çözünebilen bir tripeptittir. GSH, proteinlerin disülfid bağlarının düzenlenmesinde ve oksidanların uzaklaştırılmasında önemli bir role sahiptir. Ayrıca GSH'in vitamin C ve E'yi aktif formlarına geri döndürme yeteneği de bulunmaktadır (Aslani ve Ghobadi., 2016). Bir antioksidan olarak görev yapan GSH, serbest oksijen radikallerini etkisizleştirerek vücudu korur. Ayrıca lenfositleri aktive ederek, bağışıklık sistemini güçlendirir.

Karaciğerde yüksek oranlarda bulunan GSH, böbrek ve bağırsaklarda diğer organlara göre daha yüksek miktarlarda bulunur (Kasnak ve Palamutoğlu, 2015).

### **Melatonin**

Melatonin pineal bezin sirkadiyen ritimlerinin düzenlenmesinde önemli rol oynayan ve aynı zamanda vücuttaki bazı hayati fonksiyonları etkileyen önemli bir hormondur (Farzaei ve ark, 2019). Melatonin triptofandan türetilen ve çoğunlukla omurgalıların epifiz bezi, kemik iliği ve gastrointestinal sistemi tarafından sentezlenen nörohormondur. Melatonin, Alzheimer hastalığı, uykusuzluk, inme, depresyon, Parkinson hastalığı, migren, baş ağrısı, vb. gibi çeşitli sinir hastalıklarının tedavisi için kullanılabilir. Uyku ve üreme gibi biyolojik işlevlerin düzenlenmesinde etkili olan melatonin, oksidatif hasara karşı güçlü bir antioksidan özelliğine sahip olmasının yanı sıra, yapılan çalışmalarda vitamin C ve E, sarımsak yağı ve beta karotenden daha güçlü bir antioksidan olduğu bildirilmiştir. Ayrıca melatonin, hücre içi GSH miktarını ve mitokondriyal elektron taşıma zinciri (ETC) etkinliğini artırdığını, bunun sonucunda elektron sızıntısını ve serbest radikal oluşumunu azaltabileceği gösterilmiştir (Aslani ve Ghobadi, 2016; Farzaei ve ark., 2019).

### **Koenzim Q10 (KoQ10)**

Hücre zarlarında, doymamış lipit zincirlerinin yakınında bulunan Koenzim Q10, reaktif moleküllerin ana toplayıcısı olarak görev yapmaktadır. Hücre içi antioksidan özellik gösteren koenzim Q10, fosfolipitleri, mitokondriyal membran proteinini ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolünü serbest radikal kaynaklı oksidatif hasara karşı korur. Vitamin E'den daha fazla antioksidan potansiyele sahip olduğu bildirilen CoQ'nin, hücre zarlarındaki baskın şekli kuinol olması, etkili bir antioksidan özelliği olacağını göstermektedir. Koenzim Q10 endojen ve eksojen olmak üzere iki kaynaktan bulunur. KoQ10, insanlarda Asetil-KoA ve eksojen kaynaklı tirozin aminoasidinin katkılarıyla kolesterol biyosentezinin de gerçekleştiği ortak bir yolda sentezlenir. Tirozinin aromatik halka ön maddesi olarak koenzim Q10 sentezine katılabilmesi için B6 vitamininin varlığına gerek duyulur. Koenzim Q10 sentezi endoplazmik retikulumda başlar ve golgide tamamlanır. Buradan hücredeki diğer lokalizasyonlara dağılır. Koenzim Q10 en çok iç mitokondriyal membranda bulunur. Koenzim Q10 eksikliğinin,  $\beta$ -hücre işlevini bozduğu

için, nörodejeneratif kas, kardiyovasküler bozukluklar ve tip II diyabet ile ilgili hastalıkların sebebi olabileceği bildirilmiştir (Ercan ve El, 2010; Aslani ve Ghobadi, 2016).

### **Selenyum**

Bağışıklık sisteminde düzenleyici bir işleve sahip olan selenyum, antioksidan özelliğe sahip bir elementtir. Aminoasit sentezi için kullanılan selenyum, selenosistein olarak ifade edilir. Selenyum glutatyon peroksidaz aktivitesini artırarak reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşmasını engeller (Karabulut ve Gülay, 2016).

Selenyum (Se) insan sağlığı ve biyolojik fonksiyonların işlevi için gerekli olan bir mineraldir. Se, antioksidanlar gibi davranarak, tiroid hormon metabolizmasını düzenler. Bağışıklık sistemini koruyucu, kötü huylu tümörlerin oluşumunu önleyici etkilerinin yanında; sperm üretimini ve kalitesinde düzenler. Bu nedenle selenyum bakımından zengin gıdalar ile beslenmek sağlık açısından önemlidir (Jing ve ark., 2019).

### **Vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol)**

Yağda çözünebilen yapısı ile E vitamini,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  tokoferol ve  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  tokotrienol dâhil olmak üzere sekiz ayrı stereoizomeri olan bir bileşiktir. Doğada bulunan önemli bir antioksidandır. En aktif formu insanlarda bulunan  $\alpha$ -tokoferoldür. Vitamin E'nin antioksidan özelliği, oksidatif hasara karşı lipid peroksidasyonu engelleyerek, hücre membranlarını korumasıdır. Vitamin E, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik bozukluklara karşı protektif etki sağladığı gibi, bazı kanser türlerinde (kolon, prostat ve göğüs kanserleri) koruyucu etkisinin olduğu bildirilmiştir (Karabulut ve Gülay, 2016; Aslani ve Ghobadi, 2016).

### **Vitamin C (Askorbik asit)**

Vitamin C, Askorbik asit olarak bilinen bir elektron dönörüdür. Suda çözünen vitamin, tüm canlı ve bitkilerde belirli sayıda metabolik reaksiyonları gerçekleştirmek için gereklidir. C vitamini, oksidatif hasar sonucu oluşan ROS ve RNS türlerini temizleme kapasitesine sahip güçlü bir antioksidandır. C vitamini Kollajen proteinleri, karnitin, nörotransmitterlerin biosentezini gerçekleştirir. Ayrıca diş ve diş etleri, kemik ve

kıkırdakları korur. Demir emilimini artırır, normal bağ dokusunun büyümesi ve onarımını sağlar. İnsan vücudu, l-gulonolakton oksidaz enzimi eksikliğinden dolayı C vitamini sentezleyemez. Bu nedenle gıda veya takviyelerle elde edilmesi gerekir. Tüm meyve ve sebzelerde belirli miktarda C vitamini içerir. C vitamini turunçgiller; yeşil sebzelerde bol miktarda bulunur (Romero ve ark., 2013; Karabulut ve Gülay, 2016).

### **Karotenoidler**

Karotenoidler, meyve ve sebze, bitki, alg ve fotosentetik bakterilerde doğal olarak bulunan pigmentlerdir. Karotenoidler vücutta sentezlenmediği için besin takviyesi ile alınır. Karotenoidler güçlü antioksidan etkilerinden dolayı, insan sağlığında çeşitli görevleri vardır. Karotenoidler, hücrelerin anormal büyümesini sınırlandırarak belirli kanser türlerine karşı koruyabilir. Ayrıca düşük yoğunluklu lipoprotein oluşumu ve oksidasyonunu bloke ederek, kalp rahatsızlıklarının oluşumunu önlemede yardımcı olabilirler (Eggersdorfer ve ark., 2018).

### **2.6. Total Oksidan/Antioksidan Kapasite ve Oksidatif stres indeksi**

Reaktif oksijen türleri (ROS), organizmadaki metabolik ve fizyolojik olaylar sonucunda ortaya çıkar. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalar aracılığı ile yok edilirler. Bazı durumlarda oksidanlardaki artış ve antioksidanlardaki azalış, oksidan/antioksidan dengesini bozarak, 100'den fazla bozukluğa sebep olan oksidatif stresin oluşumunu sağlarlar. Reaktif oksijen türleri en zararlı radikali Hidroksil ( $\text{OH}^\cdot$ ) ve devamındaki radikaller olup, oksidatif stres sonucu oluşan hücre hasarından sorumludurlar. Hidrojen peroksit ve süperoksit radikalleri, biyolojik sistemlerdeki oksidatif hasarı dolaylı yoldan etkiler. Çünkü bu moleküller nükleik asitleri ve lipidleri doğrudan oksitleyemediği için, Fenton reaksiyonu veya demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonu yolu ile  $\text{OH}^\cdot$  radikalini üreterek hasara yol açabilirler. Oksitlenmiş moleküller, bir dizi zincir reaksiyonlara sebep olarak, yeni radikallerin oluşumuna olanak sağlar veya antioksidan mekanizmalar tarafından ya engellenir ya da inhibe edilirler (Erel, 2004; Aslan, 2014).

### **2.6.1. Total antioksidan kapasite (TAS)**

Antioksidanların plazma, serum ve doku konsantrasyonları laboratuvarlarda ayrı ayrı ölçülebilir. Fakat ölçümler maliyetli, zaman alıcı, emek isteyen karmaşık tekniklerdir. Antioksidan tayinini bu teknikler ile tek tek ölçümü pratik olmamasından dolayı, Toplam antioksidan yanıt (TAR), total antioksidan kapasite (TAK) toplam antioksidan güç, olarak ifade edilen yöntemler geliştirilmiştir. Hiçbiri ideal referans yöntem olamamakla birlikte, analizde radikalın, numunenin radikale olan antioksidan tepkisi ölçülür. Total antioksidan kapasite (TAS), tüm antioksidanların toplam etkisini yansıtmaktadır (Erel, 2004; Aslan, 2014).

### **2.6.2. Total oksidan kapasite (TOS)**

Serbest oksijen ve nitrojen türleri biyolojik sistemlerdeki fizyolojik reaksiyonlar sonucu ortaya çıkar. Antioksidatif mekanizmalar tarafından uzaklaştırılan organizmalarda zararlı oksidatif reaksiyonlar meydana gelebilir. Antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda oksidatif stres ile birlikte, bu zararlı oksidanlarda artış ve antioksidanlarda azalma meydana gelebilir. Çeşitli oksidanların ayrı ayrı laboratuvar ortamında analiz edilmesi hem güç ve ekonomik olmadığı için oksidan moleküllerinin kendi aralarındaki etkileşimlerinden dolayı total bileşiklerin oluşturacağı etki tek başlarına göstereceği etkiden fazla olacaktır. Bu da plazma ve vücut sıvılarında bulunan tüm oksidanların toplam etkisini yansıtmaktadır. Buna total oksidan kapasite (TOS), serum oksidan aktivitesi (SOA), reaktif oksijen metabolitleri (ROM) ve toplam peroksit (TP) olarak eşanlamlı ifadelerle tanımlanır (Erel, 2005; Aslan, 2014).

### **2.6.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)**

Canlılarda normal fizyolojik sistemlerinde, oksidatif dengeden bahsedebiliriz. Patolojik durumlar veya reaktif oksijen türlerinin metabolizmadaki belirgin artışı, bu dengenin bozulmasına sebep olur. OSİ'de vücudumuzda antioksidan ve oksidan dengenin durumunu belirlemek için hesaplanır. Toplam oksidan durum düzeyinin, total antioksidan kapasite düzeyine olan yüzdesi oksidatif stres indeksi olarak kabul edilir (Ayçicek, 2006; Aslan, 2014).

## 2.7. *Allium Schoenoprasum* L. (Sirmo)

### 2.7.1. *A. schoenoprasum* bilimsel sınıflandırılması (Tablo 1).

**Tablo 1.** *A. schoenoprasum* l. Taksonomisi (Anonymous 2).

Bilimsel Sınıflandırma	
<b>Bölüm</b>	Plantae
<b>Altbölüm</b>	Tracheobionta
<b>Şube</b>	Magnoliophyta
<b>Sınıf</b>	Liliopsida
<b>Altsınıf</b>	Liliidae
<b>Takım</b>	Asparagales
<b>Familya</b>	Amaryllidaceae
<b>Cins</b>	<i>Allium</i>
<b>Tür</b>	<i>Allium schoenoprasum</i>

#### *A. schoenoprasum* botanik bilgileri

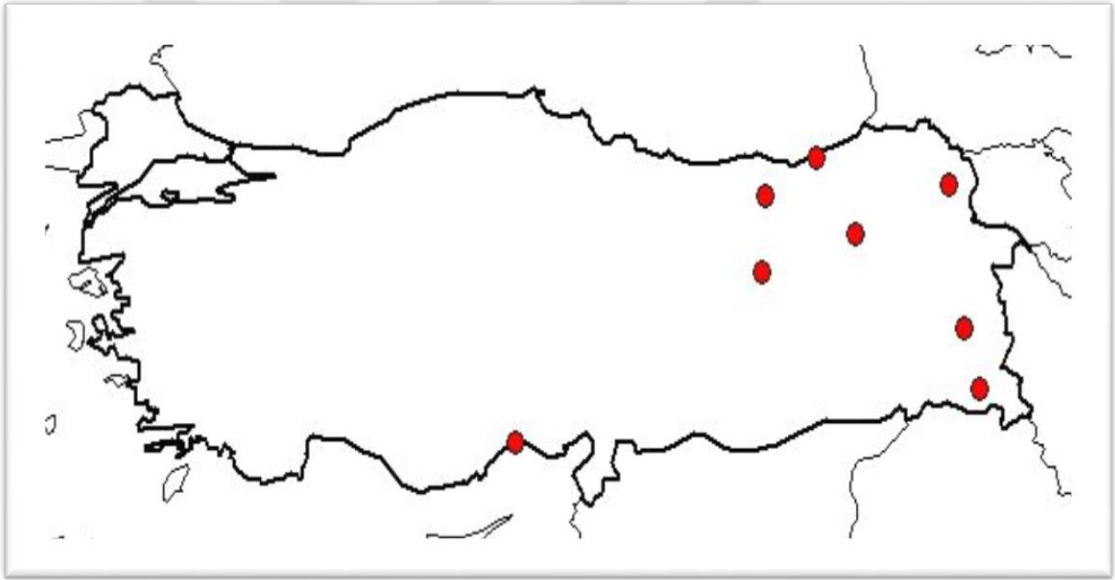
*Allium* cinsinin yenilebilir en küçük türüdür. "*Schoenoprasum*" (ot türü anlamına gelir) ve "prason" (pırasa anlamına gelir) Yunanca da skhoínos kelimesinden türetilmiştir. *A. schoenoprasum* çok yıllık otsu bir bitkidir. Boyu 20-30 cm kadar uzayan bitki, ince ampullerin yoğun yığınlarında yetişir. Ampuller ince konik 2-3 cm uzunluğunda ve 1cm genişliğindedir. Yaprakları Oyuk ve tübüller 2-3 mm çapında yumuşak dokuya sahip keskin noktaları vardır. Çiçekler soluk mor renklidir. Nektar salgılayan çiçeklerin, çok sayıda süslü sapları vardır. Hermafrodit olan bitki, böcekler, arılar ve kelebekler tarafından tozlanır. Çok güneşli yaşam alanlarını seven bitki, hem soğuk hem de sıcak iklimleri tolere edebilir. Tohumlar 3 ila 5°C derecede çimlenebilirken, en uygun aralık 15 ila 20°C derece arasındadır. Doğada yabani olarak yetişen sirmo, Avrupa'da kültür bitkisi olarak yetiştirilmektedir. Her türlü toprakta yetişen bitki, pH 6–6,5 olan kumlu topraklarda daha iyi yetişir. Bitki şubat veya mart aylarında çimlenir, haziran ve temmuz aylarında ise çiçeklenme gerçekleşir (Kmieciak W ve Lisiewska Z, 1999; Zdravkovic'-Korac ve ark., 2010; Mahr, 2011; Singh ve ark., 2017).

Doğal yaşam alanları Kuzey Kutbu dâhil, Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'da yetişen bir bitki türüdür (Tatlıoğlu, 1993). *A. schoenoprasum* Avusturalya, Kanada, Fransa, Almanya, İngiltere, İtalya, Hollanda, Amerika, Hindistan ve Batı Himalayalara

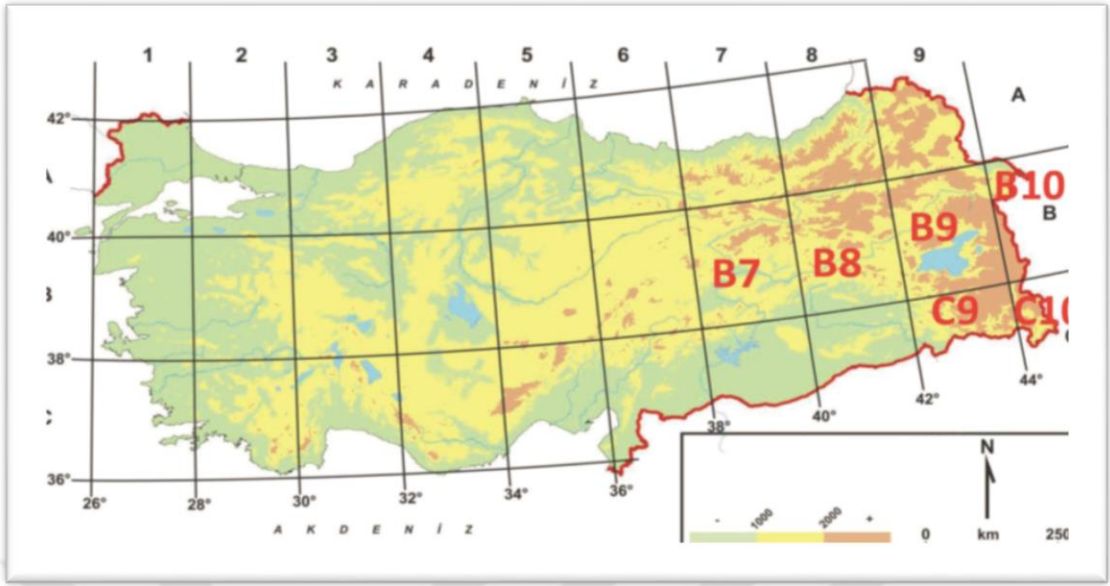
kadar yayılmış ve 8000-11000 rakımlarda yetişebilen bir bitki türüdür (Singh ve ark., 2017).

Orta çağ'dan günümüze kadar Avrupa'da hem mutfak hem de tıbbi amaçlarla kullanılan *A. schoenoprasum*, Çinliler tarafından 4.000 yıldan beri yetiştirilmektedir. (Štajner ve ark., 2011).

Türkiye de Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da yetişen *A. schoenoprasum*, dereler, göl kenarı, alpin çayırlıkları ve meralarda yabani olarak yetişir. Taze yaprakları tüketilmekte olan bitki, aroması ile ünlü Van peynirine katılan otlardan biridir. Bitki yerelde sirmo ve peynir sirmosu olarak adlandırılır. Ülkemizde bitkinin yetiştiği bölgelerin taksonomisi aşağıdaki şekillerde gösterilmektedir (Fırat, 2015) (Şekil 6 ve Şekil 7).



**Şekil 6.** *A. schoenoprasum* yaygın olarak yetiştiği iller; Kars, Hakkâri, Erzurum, Gümüşhane, Iğdır, Rize, Tunceli, Van (Anonim 3).



Şekil 7. *A. schoenoprasum* Doğu Aandolu'da yetiştiği alanlar. (B7, B9, C9) (Fırat, 2015).

#### ***A. schoenoprasum* farklı dillerde bilinen isimleri**

**İngilizce:** Chives, Frenk soğanı

**Almanca:** Schnittlauch

**Fransızca:** Ciboulette, civette

**Hindistan:** Kashmiri garlic, Dağ sarımsağı

**Türkçe:** Sirmo, sirik, sirim, peynir sirmosu olarak adlandırılır (Atasoy, 2010; Ştajner ve ark., 2011).

#### ***A. schoenoprasum* 'un Geleneksel Kullanımı**

Taze yaprakları peynire konulan *A. schoenoprasum*, Avrupa'da, baharat olarak kullanılmaktadır. Frenk soğanı yaprakları, çorbalarda, salatalarda ve sandviçlerde kullanılır. Çin'de genellikle garnitür olarak kullanılan frenk soğanı, balık ve çeşitli gıda maddeleri ile servis edilir. Ayrıca çöreklerle, köftelere, süt ve et ürünlerine de katılırlar.

Geleneksel halk tıbbında, göğüs hastalıkları ve kanserinde, kan pıhtılaşmasını engellemek ve akışımı hızlandırmak için kullanılmaktadır. Ayrıca kabızlığı önlemede, üst solunum yolları enfeksiyonlarında ve iştah açıcı olarak kullanılmaktadır (Tatlıoğlu, 1993;



Barazani ve ark., 2004; Charles, 2013; Parvu ve ark., 2014; Haro ve ark., 2017; Iksen ve ark., 2017). *A. schoenoprasum* vitamin, mineral ve aminoasitler bakımından zengin bir içeriğe sahip önemli bir bitkidir. Hücre işlevi için gerekli olan A, C, K vitaminleri bakımından zengin olan bitki, tüketimi halinde ko-faktör (koenzimler) enzimlerini harekete geçirerek hücre onarımına katkıda bulunan antioksidan bir özellik göstermektedir (Singh ve ark., 2017; Di Nicolantonio ve ark., 2015).

### **2.8. A. schoenoprasum Fitokimyasal Analizi**

Yapılan çalışmalar sonucunda, *A. schoenoprasum* çeşitli kromatografik ve spektroskopik teknikler kullanılarak elde edilen bileşenlerinden olan, alkaloidler, flavonoidler, glikozitler, steroidler, tanenler tablo 2’de gösterilmektedir (Kapolna ve ark., 2007; Singh ve ark., 2017; Iksen ve ark., 2017).

#### **2.8.1. A. schoenoprasum flavonid bileşenleri**

*A. schoenoprasum* farklı bölümlerinde yapılan analizler sonucunda, kuarsetinin farklı sınıflarını içeren izokuarsetin, rutin, mirisetin, naringenin, luteolin flavonidleri tespit edilmiştir. AS’in sap kısmında 70,46 mg/mg protein, ampul kısmında 74,76 mg/mg, protein ve yaprak kısmında ise 430,28 mg/mg protein değerleri elde edilmiştir. Ayrıca AS’in yeşil yaprak ekstresinde kaempferol glikozitleri (di-glukoz, tri-glikoz ve galaktoz), kaempferol 3-β-D-glikoz ve kuarsetinden izole edilmiş ishoramnetin elde edilmiştir (Şekil 8) (Štajner ve ark., 2011; Singh ve ark., 2017).

#### **2.8.2. A. schoenoprasum fenolik bileşenleri**

Bitkinin değişik kısımlarının (kök, sap ve yaprak) etanol ile elde edilen ekstraktında, *A. schoenoprasum* fenol bileşikleri açısından zengin bir içeriğe sahip olduğu bildirilmiştir. *A. schoenoprasum*’da tanımlanan fenol bileşiklerinden olan, p-kumarik asit, ferulik asit, sinapik asit ve gallik asit gibi bileşiklerin yapısı gösterilmektedir (Şekil 8) (Kucekova ve ark., 2011; Singh ve ark., 2017).

### **2.8.3. *A. schoenoprasum* antosiyanin bileşenleri**

*A. schoenoprasum* kendine özgü mor pembe renklerini veren flavanol bileşiklerinden olan antosiyaninler, dört farklı bileşiği olan 3-(3, 6-dimalonylglucoside), 3-(6-malonylglucoside), 3-(3-malonyl-glucoside) ve 3-glucoside of cyanidin'in bitkinin kök ve çiçeklerinde bulunduğu bildirilmektedir (Singh ve ark., 2017).

### **2.8.4. *A. schoenoprasum* yağ asit bileşenleri**

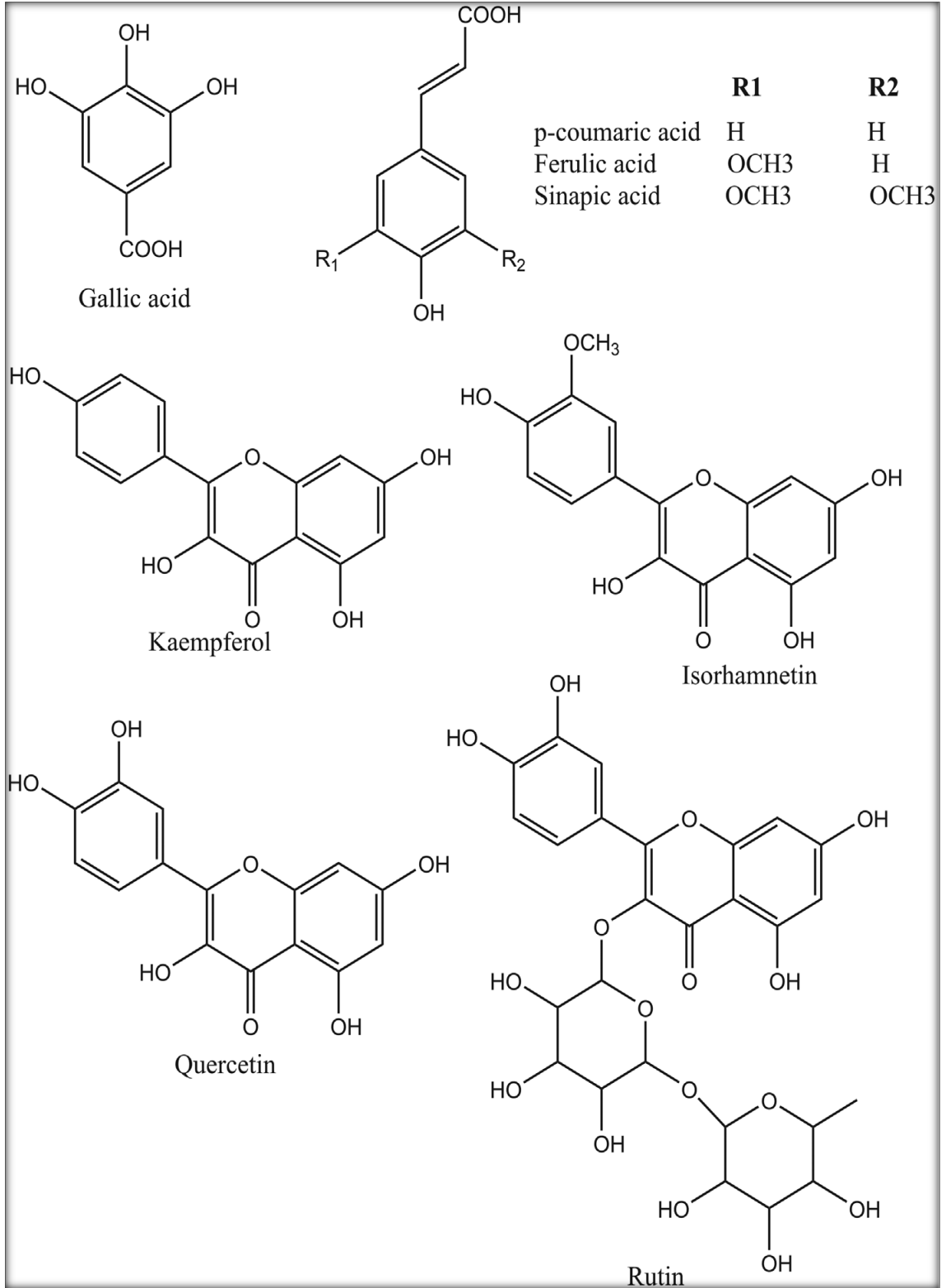
*A. schoenoprasum* yapraklarında, linoleik ve palmatik asit kayda değer miktarlarda bulunduğu tespit edilmiştir (Shirshova ve ark., 2013).

### **2.8.5. *A. schoenoprasum* sülfür bileşenleri**

*A. schoenoprasum* içeriğindeki kükürt bileşenlerinin çeşitli biyolojik aktivitelerden sorumlu olduğu bildirilmektedir (Çelik ve ark., 2008). *A. schoenoprasum*'dan elde edilen iki farklı disülfid bileşeni olan propan ve pentilhidro disülfür, soğan ve aromatik bileşikleri gibi tatlı kokulara sahip oldukları bildirilmektedir. Ayrıca yeşil yapraklarında, tiyosülfinat, n-propil grupları, metil grupları ve 1-propenil ana grup bileşenleri olduğu bildirilmektedir (Singh ve ark., 2017).

### **2.8.6. *A. schoenoprasum* esansiyel yağ bileşenleri**

Díaz ve arkadaşlarının (2011), yaptığı çalışmada, *A. schoenoprasum* uçucu yağlarında kayda değer miktarlarda kükürt bileşiğinin olduğunu bildirmekteler. *A. schoenoprasum* uçucu yağındaki kükürt bileşikleri (1 propenil propil disülfid, allil metil trisülfür, alil propil disülfür, di-1-propenil trisülfür, dialil sülfür, dimetil disülfür, dimetil tetrasülfür, dimetil trisülfür, dipropil disülfid, dipropil tetrasülfür, dipropil trisülfür, metil 1-propenil disülfid, metil 1-propenil trisülfür, metil 1-etil disülfür, metil 1-(metiltiyopropil) disülfür, metil propil disülfür, metil propil trisülfür ve propil 1-(propiltiyo) etil trisülfid) ile birlikte seskiterpenler (alfa farnesen, borneol, karyofilil, E-beta farnesen, selinen ve eskiphellandren) ve yağ asitleri (etil linoleat, etil linolenat, etil palmitat, metil linolenat, metil palmitat ve palmitik asit) açısından zengin olduğu bildirilmektedir (Mnayer ve ark., 2014; Singh ve ark., 2017).



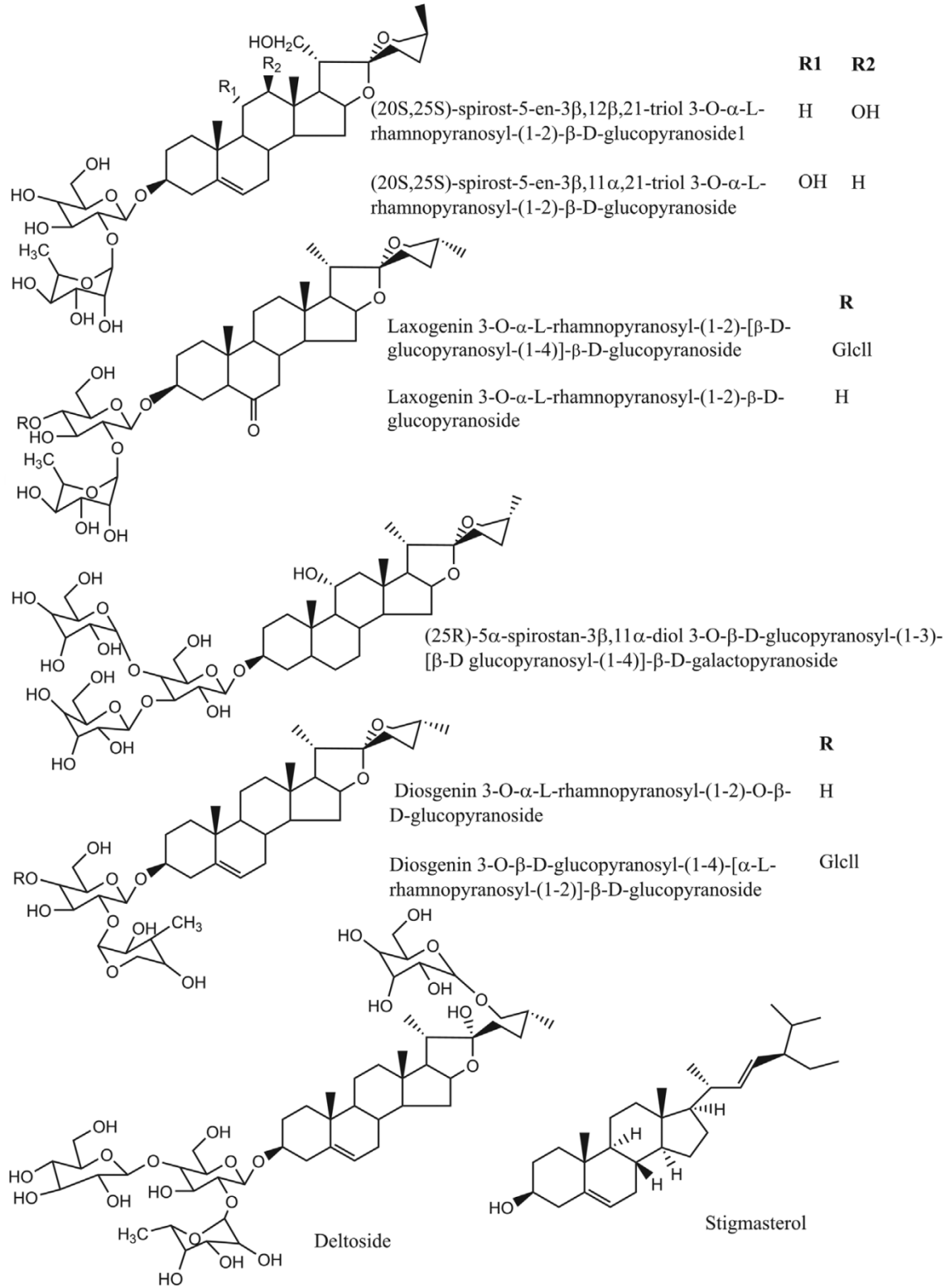
**Şekil 8.** *A. schoenoprasum* L. belirlenen fenolik asitler ve flavonidlerin yapısı (Singh ve ark., 2017).

### 2.8.7. *A. schoenoprasum* steroid bileşenleri

Timité ve arkadaşları (2013), *A. schoenoprasum* bitkisinden dört farklı yeni steroidal saponin elde ettiklerini bildirmektedirler. Bu steroidal saponinler, Spirostan steroidler, Sitosterol, stigmasterol, kampesterol ile birlikte ayrıca kolesterol tespit edildiği bildirilmiştir (Şekil 9, Şekil 10).

- (20S,25S)-spirost-5-en-3 $\beta$ ,12 $\beta$ ,21-triol 3-O- $\alpha$ -1-rhamnopyranosyl-(1-2)- $\beta$ -d-glucopyranoside,
- (20S,25S)-spirost-5-en-3 $\beta$ ,11 $\alpha$ ,21-triol 3-O- $\alpha$ -1-rhamnopyranosyl-(1-2)- $\beta$ -d-glucopyranoside,
- Laxogenin 3-O- $\alpha$ -1-rhamnopyranosyl-(1-2)-[ $\beta$ -d-glucopyranosyl-(1-4)]- $\beta$ -d-glucopyranoside,
- (25R)-5 $\alpha$  - spirostan-3 $\beta$ ,11 $\alpha$  - diol 3-O- $\beta$ -d -glucopyranosyl-(1-3)-[ $\beta$ -D glucopyranosyl-(1-4)]- $\beta$ -d-galactopyranoside,
- Laxogenin 3-O- $\alpha$ -1-rhamnopyranosyl-(1-2)- $\beta$ -d-glucopyranoside,
- Diosgenin 3-O- $\alpha$ -1-rhamnopyranosyl-(1-2)-O- $\beta$ -d-glucopyranoside
- Diosgenin 3-O- $\beta$ -d-glucopyranosyl-(1-4)-[ $\alpha$ -1-rhamnopyranosyl-(1-2)]- $\beta$ -d-glucopyranoside (deltonin),
- (25R)-furost-5-en-3 $\beta$ ,22 $\alpha$ ,26-triol 26-O- $\beta$ -d-glucopyranosyl-3-O- $\alpha$ -rhamnopyranosyl-(1-2)-[ $\beta$ -d-glucopyranosyl-(1-4)]- $\beta$ -d-glucopyranoside (deltoside)

**Şekil 9.** *A. schoenoprasum* keşfedilen dört farklı yeni steroidal saponinlerin isimleri (Timité ve ark., 2003; Singh ve ark., 2017).



Şekil 10. *A. schoenoprasum* tanımlanan steroid yapılar (Singh ve ark., 2017).

**Tablo 2.** *A. schoenoprasum* L. Fitokimyasal analizi (Singh ve ark., 2017).

<i>Allium schoenoprasum</i> L. Fitokimyasal Analizi			
Minareller	Gram değeri	Lipidler	Gram değeri
Kalsiyum	92 mg	Doymuş yağ asitleri	0,146 g
Demir	1.60 mg	Tekli doymamış yağ asitleri	0,095 g
Magnezyum	42 mg	Çoklu doymamış yağ asitleri	0,267 g
Potasyum	296 mg	Fitosteroller	9 mg
Sodyum	3 mg	<b>Amino asitler</b>	<b>Gram değeri</b>
Çinko	0.56 mg	Triptofan	0.037 g
Bakır	0.157 mg	Treonin	0.128 g
Magnezyum	0.373 mg	İzölosin	0.139 g
Selenyum	0.9 µg	Lösin	0.195 g
<b>Vitaminler</b>	<b>Gram değeri</b>	Lizin	0.163 g
Vitamin C	58.1 mg	Metiyonin	0.036 g
Tiamin	0.078 mg	Fenilalanin	0.105 g
Riboflavin	0.115 mg	Tirosin	0.095 g
Niasin	0.647 mg	Valin	0.145 g
Pantotenik asit	0.324 mg	Arginin	0.237 g
Vitamin B6	0.138 mg	Histidin	0.057 g
Toplam Folat	105 µg	Aspartik asit	0.303 g
B-karoten	2612 µg	Glutamik asit	0.677 g
Vitamin A	4353 IU	Glisin	0.162 g
Vitamin E	0.21 mg	Prolin	0.216 g
Vitamin K	212.7 µg	Serin	0.148 g

## **2.9. A. *schoenoprasum* Farmakolojik Akvitesi**

### **2.9.1. Antioksidan aktivite**

DPPH (Difenil-1-pikrihidrazil) Radikal Söndürücü Kapasite Yöntemi ile *A. schoenoprasum*, baş, sap ve yapraklarındaki antioksidan etkilerinin değerlendirildiği in vitro çalışmada, *A. schoenoprasum*'un enzimatik antioksidanları (SOD, CAT, GPx) artırdığı, MDA, O<sub>2</sub><sup>-</sup>, OH<sup>-</sup> radikallerini ise azalttığını bildirmektedirler. Yapılan çalışmanın sonucunda *A. schoenoprasum*'un tüm kısımlarının antioksidan aktiviteye sahip olduğu ve en yüksek antioksidan aktivitenin yapraklarda olduğunu göstermektedirler. Aynı çalışma grubunun, bitkinin doku kültürü organlarının antioksidan aktivitesini değerlendirmiş, inceleme sonucunda *A. schoenoprasum*'un tüm organlarının antioksidan aktivite gösterdiğini ancak kök ve yaprak yaprakların daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (Stajner ve ark., 2004; Stajner ve popovic, 2009; Stajner ve ark., 2011).

Yapılan araştırmalar sonucunda, *A. schoenoprasum*'un antioksidan özelliğini bitkinin içeriğinde bulunan kaempferol bileşiğinin etkisi ile olduğu bildirmektedirler. Ayrıca bitkinin kükürt, fenol bileşikleri, kuarsetin ve α-tokoferol bileşiklerini içermesi antioksidan aktivitesini etkilediğini bildirmişlerdir (Egertm ve Tevini, 2002; Singh ve ark., 2017).

### **2.9.2. Antibakteriyel aktivite**

Ağaoğlu ve arkadaşları (2015), Van peynirine katılan otların dietil eter ekstraktlarının, bazı patojen bakteriler (*K.pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* ve *S. Aureus*) üzerindeki inhibe edici etkisi araştırılmış, sonuç olarak, Sirmo'nun test suşlarının tümü üzerinde değişik düzeylerde olmak üzere inhibitör bir etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Farklı çalışma grubunun bitkinin uçucu yağlarının gram pozitif ve gram negatif bakteriler üzerinde yaptığı araştırmada, gıda kaynaklı patojen bakteriler üzerinde inhibe edici etki gösterdiği gözlenmiştir. *A. schoenoprasum*'un uçucu yağlarının bakterisidal

etkinliğini kükürt bileşikleri olan, diallil disulfid, diallil trisulfid ve diallil tetrasulfid ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Zeng ve ark., 2017; Singh ve ark., 2017).

### **2.9.3. Antifungal aktivite**

*A. schoenoprasum* yapraklarından elde edilen ekstrenin farklı mantar şuşlarında (*Aspergillus niger*, *Penicillium gladioli*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum*, *Botrytis paeoniae* ve *Sclerotinia sclerotiorum*) Fluconazole standart ilacına göre, minimum düzeyde inhibe edici etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Bitkinin antifungal etkiliğini, içeriğinde bulunan sülfür bileşiği olan alicin ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Parvu ve ark., 2014; Singh ve ark., 2017).

### **2.9.4. Antiinflamatuvar aktivite**

*A. schoenoprasum* yapraklarından elde edilen ekstrelerin anti-enflamatuar etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada, modifiye edilmiş Squibb perkülasyon metodu ve Folin-Ciocalteu yöntemi kullanılarak, Sirmo'nun toplam fenolik içeriği ( $68,5 \pm 2$ g) belirlendi. İn vitro antioksidan aktivitesi DPPH yöntemi ( $6.72 \pm 0.44$  g / mg) ile ölçüldü. İn vivo antioksidan kapasitesi troloks eşdeğer ( $132,8 \pm 23$  g trolox eşd. / G) olarak belirlenip, deney çalışmalarında kullanılmıştır. Sirmo ekstraktının üç farklı doz (%25, %50, %100) konsantrasyonu, sıçanlarda terebentin yağ kaynaklı enflamasyon üzerinde antiinflamatuvar etkinlik gösterdiği ve bu etkiyi *A. schoenoprasum*'un serumdaki toplam nitrit ve nitratların birikmesi sonucu oluşan nitro oksidatif stresi inhibe edici etkisinden kaynaklandığını bildirmektedirler. Sonuç olarak bitkinin antiinflamatuvar etkinliğinin nitro oksidatif stresin azaltılması yoluyla fagositozu inhibe ederek sergilediğini savunmuşlardır (Parvu ve ark., 2014).

### **2.9.5. Antihipertansif aktivite**

Antihipertansif etki mekanizmasını incelemek için, *A. schoenoprasum*'un etanol ekstraktının sıçanlarda serum nitrik oksit (NO) düzeylerine etkisini belirlemek amacı ile yapılan çalışmada, bitki ekstraktının serum NO düzeyini anlamlı şekilde artırdığı belirlenmiştir. Bunun sonucunda *A. schoenoprasum*'un damar genişletici antihipertansif etki mekanizmasının olabileceğini göstermektedir (Amalia ve ark., 2008).



### 2.9.6. Antihelmintik aktivite

*A. schoenoprasum* sırasıyla etanol, metanol, sulu ve kloroformla, elde edilen ekstraktları, asetonitril, polietilenglikol (PEG) veya propilenkarbonat (PC) elüsyon yöntemi ile yapılan antihelmintik etki çalışmasında, *Trichuris muris* ile enfekte edilen farelere, bitkinin 500 ve 1000 mg/kg dozu sekiz gün boyunca verildi. Yapılan deneyin sonucunda *A. Schoenoprasum* ekstresinin farelerin incebağırsağındaki solucanlara karşı kontrol ve standart grublarına göre antihelmintik etki gösterdiğini, bu etkinin de doza bağımlı olduğunu bildirmektedirler (Singh ve ark., 2017).

### 2.9.7. Antikanser aktivite

Shirshova ve arkadaşları (2014), bitki meyvesinden elde edilen steroid glikozit bileşiklerinin, Ehrlich carcinoma (EC) tümör transplantasyonu yapılmış farelerde tümör hacmi ve tümör kütlesi inhibisyonunu anlamlı oranda azalttığını bildirmektedirler. *Allium* türlerinin antioksidan ve antitümör etkisinin kümülatif özellikleri ve içerdikleri selenyum elementinden kaynaklı olabileceğini ifade etmektedirler.

*Allium schoenoprasum* metanol özütünden elde edilen steroid glikozidlerin insan izole kolon kanseri hücre hatları (HCT 116 ve HT-29) üzerindeki sitotoksosite çalışmasında, bitkinin yapılan fitokimyasal analizinden elde edilen steroidal saponinlerin, kolon kanseri hücreleri üzerinde etkili olduğunu bildirmektedirler (Timite ve ark., 2013).

*Allium* türlerinin kanser önleyici etkisinin *allium* türlerinin tümünde bulunan organosülfür bileşiklerinden kaynaklandığını bildirmektedirler. Özellikle alilsülfid ve flavonoidlerin, savunmasız hedef hücrelerde, metabolik detoksifikasyon reaksiyonu sonucu karsinogen aktivasyonunu baskılayarak önlediğini varsaymışlardır. Bu umut verici veriler ışığında *Allium* sebzelerinin antitümör etkinliğinin kanıtlanması için geniş ve kapsamlı deneylerin yapılması gerçekçi bir yaklaşım olacağını bildirmektedirler (Sengupta ve ark., 2004).

*Allium* türü sebzeleri tüketen erkek deneklerde prostat kanseri insidansı üzerinde yapılan araştırmada, sebzeleri günlük 10 gr tüketen deneklerin, 2,2 gr tüketenlere göre daha düşük kanser riskine sahip olduğunu bildirmektedir. Ayrıca sarımsak ve Frenk soğanı gibi sebzeleri tüketenlerin mide ve özefagus kanseri riskinin daha düşük olduğu

ifade edilmektedir. Yapılan çalışmalar *Allium schoenoprasum*'un antikanser etkinliğinin olabileceği ancak bu iddiaların detaylı ve kapsamlı çalışmalar gerektirdiği vurgulanmaktadır (Shirshova ve ark., 2014).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1. Bitki materyali

*Allium schoenoprasum* L. (Sirno) Van yöresinde 2017 yılının mayıs - haziran ayında toplandı. Bitki materyali Van YYÜ Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Herbariumunda gerekli identifikasyon işlemleri yapılarak, örnek materyal kayıt altına alındı (M. Pınar 7357). Daha sonra bitki gölgede kurutularak çalışma için uygun ortamda saklandı (Şekil 11-13).



Şekil 11. *A. schoenoprasum* L. yaprakları (Anonymous 4, 2019).



Şekil 12. *A. schoenoprasum* L. çiçekleri (Anonymous 5, 2019).



Şekil 13. *Allium schoenoprasum* L. bitkisinin toplanıp kurutulması.

### 3.1.2. Kimyasal maddeler

- ◆ Karbon tetraklorür (CCl<sub>4</sub>) (Sigma-Aldrich, 289116).
- ◆ Ketamin hidroklorür (Ketalar, %10, 100 mg/1ml, enjektabl solüsyon Pfizer Pharma GMBH, Germany).
- ◆ ksilazin hidroklorür (Alfazyne<sup>®</sup>, %2, Alfasan International, 3440 AB, Woerden, Holland).
- ◆ Karboksi metil selüloz (CMC) (Sigma-Aldrich, 21902).
- ◆ Formaldehit
- ◆ TAS kiti (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye).
- ◆ TOS kiti (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye).
- ◆ Legalon fort (Madaus GmbH Cologne- Almanya)
- ◆ Etanol %99 (Sigma)

### 3.1.3. Kullanılan cihazlar

- ◆ Rotary evaprator (Buchi R 210)
- ◆ Elektrikli değirmen
- ◆ Spektrofotometre (Shimadzu UV 1800)
- ◆ Vorteks (Velp- scientifica)
- ◆ Liyofilizatör (Toros-TRS 6-8 Liyofilizatör)
- ◆ Hassas terazi (Presica X 13220A)
- ◆ Distile su cihazı (Elektro-Mag-waterstills M4)
- ◆ Derin dondurucu (-80 C) (Sanyo MDF-193)

- ◆ Ultrasonik banyo (Lab Comporion UC-10)
- ◆ Su banyosu (Kermanlar)
- ◆ Manyetik karıştırıcı (Heidolph MR 3001)
- ◆ Derin dondurucu (-20 C) (Uğur)
- ◆ PH metre (Thermo Scientific-Orion Start 17111)
- ◆ Buzdolabı (Arçelik)

#### **3.1.4. Kullanılan malzemeler**

- ◆ Cam tüpler
- ◆ Süzgeç kâğıtları
- ◆ Biyokimya tüpleri
- ◆ Biyokimya parametre analiz kiti
- ◆ Otomatik Pipetler
- ◆ Pipet uçları
- ◆ Cam malzemeler
- ◆ Cam kalemleri
- ◆ Bistüri
- ◆ Cerrahi set
- ◆ Parafilm
- ◆ Falkon tüpleri
- ◆ Spektrofotometre mikro küveti
- ◆ Ependorf tüpü
- ◆ Gavaj kanülleri

#### **3.1.5. Deney hayvanları**

Deneylerde Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen 170-210 g ağırlığında 70 adet dişi Wistar albino sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar araştırma merkezi'nde 12 saat aydınlık - 12 saat karanlık ritminde ışıklandırılan,  $22 \pm 2$  °C'ye ayarlı oda ısısında, standart pelet yem ile beslendi. Sıçanlar, yem ve su alımı serbest olacak şekilde standart plastik kafeslerde barındırıldı. Çalışmaya

başlamadan önce Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulundan çalışma onayı (03.08.2017 tarih ve 2017/07 sayılı karar) alındı.

### **3.1.6. Deney numunelerinin hazırlanması**

Deney numuneleri, %5'lik CMC çözeltisinde süspanse edilerek, mide gavajı yolu ile oral olarak verildi. Kontrol gruplarına test numunelerinin hazırlanmasında kullanılan %0,5'lik CMC çözeltisi verildi. Uygulamadan iki saat sonra hayvanlara tekrardan yem ve su verilmektedir. Deney gruplarındaki hayvan sayısı 7 olarak belirlenmiştir.

## **3.2. Yöntem**

### **3.2.1. Bitkinin etanollü ekstraktının hazırlanması**

Gölgede kurutulmuş 270 g *Allium schoenopraum* L. bitkisi, elektrikli değirmende öğütölüp toz haline getirildikten sonra, %80'lik 4 lt etanol içinde 3 gün bekletilip karıştırıldı. Daha sonra Whatman süzgeç kâğıdından geçirilerek rotary evaporatörde, 50 °C sıcaklıkta etanolde uçuruldu. Elde edilen etanollü bitki ekstresi falkon tüplerine konulup -80 °C'de 5 gün bekletildi. Daha sonra liyofilizatör cihazında -80 °C'de 48 saat bekletilerek liyofilize edildi (**Ekstre: 49 g, verim %18,2 a/a**). Elde edilen ekstre %0,5'lik CMC çözeltisinde çözdürölerek, hayvan kilolarına göre günlük verilecek bitki dozu hesaplandı. Günlük olarak hazırlanan bitki ekstraktı vorteks cihazı ile karıştırıldıktan sonra, belirlenen dozlar intragastrik gavaj yolu ile verildi.

### **3.2.2. Karboksimetilselölöz (CMC) hazırlanması**

Gıda ve ilaç sanayisinde kullanılan CMC, 100 ml distile suya 0,5g ilave edilerek, ultrasonik banyo ve manyetik karıştırıcıda karıştırılarak çözelti oluşturuldu. Çalışmada standart olarak kullanılan Legalon bitkisel preparat ve *A. schoenoprasum* ekstresi, % 0,5 CMC'de çözdürölerek hazırlandı.

### **3.2.3. Legalon fort hazırlanması**

Deney çalışmasında gruplar arasında değerlendirme yapmak için standart olarak kullanılmıştır. 140 mg Silimarin'e denk 173,0-186,7mg deve dikenii meyve ekstresi içeren

Legalon, geleneksel kullanım ve literatüre dayanarak karaciğeri korumaya yönelik bitkisel bir preparat olarak kullanılmaktadır. 50 mg/kg Legalon diğer test gruplarında olduğu gibi %0,5'lik CMC çözeltisi içerisinde ultrasonik banyo ve manyetik karıştırıcıda süspanse edilerek günlük olarak hazırlandı.

#### **3.2.4. Karbontetraklorür (CCL<sub>4</sub>) hazırlanması**

Bu çalışmada CCL<sub>4</sub>'ün kullanmamızın amacı, deneysel karaciğer nekrozu ve oksidatif stresi oluşturmak için yaygın olarak kullanılan kimyasal bir ajan olmasından kaynaklanmaktadır (Vuda ve ark., 2012; Gnanadesigan ve ark., 2017; Hussain ve ark., 2017; Saleh Gazwi ve ark., 2019; Khan ve ark., 2019). Bu çalışmada karaciğer hasarı oluşturmak için kullanılan CCL<sub>4</sub>, 10. gün zeytinyağı ile %50 (v/v) oranında karıştırılarak 1ml/kg olacak şekilde deney gruplarına intraperitoneal olarak uygulandı.

### **3.3. Farmakolojik Aktivite Araştırma Yöntemleri**

#### **3.3.1. Deney numunelerinin uygulanması**

Günlük olarak hazırlanan bitki ekstresi ve standart preparat intragastrik gavaj yolu ile oral olarak verilmiştir. Uygulama yöntemi 9 gün boyunca devam etmiştir.

#### **3.3.2. Ham eksterlerin doz belirleme çalışması**

Araştırmanın konusu olan *A. schoenoprasum* etanol ekstresinin CCL<sub>4</sub> kaynaklı karaciğer hasarı modelinde hayvanlara uygulanacak dozu belirlemek için yapılan literatür çalışmasında, mushtag ve arkadaşlarının (2016) ratlara uygulanan 200 mg/kg dozu ile birlikte, bu çalışmada bitkinin farklı dozlarda etkilerinin incelenmesi için 100 mg/kg ve 400 mg/kg dozlarında kullanılmıştır. Deney prosedürünün oluşturulmasında CCL<sub>4</sub>, CMC ve Legalon dozunun belirlenmesinde ise Deliorman ve ark.'ları (2015), Özden ve ark.'ları (2015), Raju ve Rao (2010), Bera ve ark.'larının (2011), karaciğer harabiyeti modelleri değerlendirilerek oluşturulmuştur.

#### **3.3.3. Etanol ekstraktının etkisinin araştırıldığı deney grupları**

Deneyde her grupta 7 hayvan olacak şekilde 10 grup oluşturuldu.



**I. Kontrol grubu:** Bu gruptaki sıçanlara normal su ve standart pellet yemi verildi.

**II. CMC:** Bu gruptaki sıçanlara 9 gün boyunca %0,5'lik CMC (karboksimetilselüloz) çözeltisi (10 ml/kg) oral olarak intragastrik gavaj yolla uygulandı. 10. gün tek doz zeytinyağı (1 ml/kg/ip) uygulandı.

**III. CCL<sub>4</sub> grubu:** Bu gruptaki sıçanlara karbon tetraklorür (CCL<sub>4</sub>) (1 ml/kg intraperitoneal, zeytinyağında 1:1 oranında) 10. gün tek doz uygulandı.

**IV. CCL<sub>4</sub> + Legalon (50 mg/kg) grubu:** Bu gruptaki sıçanlara 9 gün boyunca %0,5'lik CMC'de çözdürülen Legalon 50 mg/kg dozda, intragastrik gavaj yolu ile oral olarak uygulandı. 10. gün tek doz CCL<sub>4</sub>, 1 ml/kg dozunda zeytinyağında 1:1 oranında karıştırılarak ip yolla uygulandı.

**V. A. schoenoprasum (100 mg/kg) grubu:** Bu gruptaki sıçanlara 9 gün boyunca %0,5'lik CMC'de çözdürülen A. schoenoprasum etanol ekstraktı 100 mg/kg dozda intragastrik gavaj yolla oral olarak uygulandı.

**VI. A. schoenoprasum (200 mg/kg) grubu:** Bu gruptaki sıçanlara 9 gün boyunca %0,5'lik CMC'de çözdürülen A. schoenoprasum etanol ekstraktı 200 mg/kg dozda intragastrik gavaj yolla oral olarak uygulandı.

**VII. A. schoenoprasum (400 mg/kg) grubu:** Bu gruptaki sıçanlara 9 gün boyunca %0,5'lik CMC'de çözdürülen A. schoenoprasum etanol ekstresi 400 mg/kg dozda intragastrik gavaj yolla oral olarak uygulandı.

**VIII. CCL<sub>4</sub> + A. schoenoprasum (100 mg/kg) grubu:** Bu gruptaki sıçanlara 9 gün boyunca %0,5'lik CMC'de çözdürülen A. schoenoprasum etanol ekstresi, 100 mg/kg dozda intragastrik gavaj yolla oral olarak uygulandı. 10. gün tek doz CCL<sub>4</sub>, 1 ml/kg dozunda zeytinyağında 1:1 oranında karıştırılarak ip yolla uygulandı.

**IX. CCL<sub>4</sub> + A. schoenoprasum (200 mg/kg) grubu:** Bu gruptaki sıçanlara 9 gün boyunca %0,5'lik CMC'de çözdürülen A. schoenoprasum etanol ekstresi, 200 mg/kg dozda intragastrik gavaj yolla oral olarak uygulandı. 10. gün tek doz CCL<sub>4</sub>, 1 ml/kg dozunda zeytinyağında 1:1 oranında karıştırılarak ip yolla uygulandı.

**X. CCL<sub>4</sub> + *A. schoenoprasum* (400 mg/kg) grubu:** Bu gruptaki sıçanlara 9 gün boyunca %0,5'luk CMC'de çözdürülen *A. schoenoprasum* etanol ekstresi, 400 mg/kg dozda intragastrik gavaj yolla oral olarak uygulandı. 10. gün tek doz CCL<sub>4</sub>, 1 ml/kg dozunda zeytinyağında 1:1 oranında karıştırılarak ip yolla uygulandı.

#### **3.3.4. Doku ve kan örneklerinin alınması**

CCL<sub>4</sub> uygulamasından 24 saat sonra (11.gün) gruptaki sıçanların kanları, yüksek oranda kan alma yöntemi (eksanguinasyon) ile kalpten alındı. Daha sonra karaciğer dokuları çıkartıldı. Karaciğer dokularının bir kısmı patoloji doku kaplarının içerisinde %10'luk formaldehit ile fikse edilerek, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına gönderildi.

#### **3.3.5. Biyokimyasal analizler**

Ketamin (90 mg/kg) anestezisi altında enjektör ile en uygun yöntemle kalpten kan alındı. Alınan kanlar hemoliz olmaması için enjektör iğnesi çıkarılarak, numuneler biyokimya tüplerine alındı. Daha sonra kan örnekleri 3000 rpm'de (+4°C) 10 dakika santrifüj edilerek, süpernatant fazlar alındı. Numuneler değerlendirileceği süreye kadar -80°C'de saklandı. Sıçanlardan alınan serum örneklerinde çalışılan bazı biyokimyasal parametreler (ALT, AST, ALP, LDH, LDL, HDL, VLDL, Trigliserit Total Kolesterol Total Protein, Kreatinin, Glikoz) otoanalizör cihazında ölçülerek sonuçlar değerlendirildi.

#### **3.3.6. Total antioksidan aktivite (TAS) yöntemi**

Erel ve arkadaşları (2004), tarafından tasarlanan tam otomatik bir yöntemdir. Güçlü serbest radikallere karşı vücudun toplam antioksidan kapasitesini ölçer.

Fe<sup>2+</sup>-o-dianisidin kompleksi, OH<sup>-</sup> radikalini oluşturmak üzere hidrojen peroksit ile bir Fenton tipi reaksiyon verir. Bu güçlü reaktif oksijen türü, pH'ı düşüren renksiz o-dianisidin molekülü ile reaksiyona girer ve sarı-kahverengi dianisidil radikallerinin oluşumuna yol açar. Dianisidil radikalleri daha fazla renk oluşumu ile sonuçlanan oksidasyon reaksiyonlarına katılır. Bununla birlikte, numunelerdeki antioksidanlar bu

oksidasyon reaksiyonlarını baskılar ve renk oluşumunu inhibe eder. Bu reaksiyon otomatik analizörlerde spektrofotometrik olarak ölçülür (Yumru ve ark., 2009).

### **Deneyin prosedürü:**

TAS Kiti içerisinde bulunan, E vitaminin suda çözünebilen analogu olan Trolox kullanıldı.

Elde edilen veriler mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi.

### **Reaktifler:**

Ayraç 1 (Buffer Solüsyonu) : 1× 50 ml

Ayraç 2 (ABTS Radikal Solüsyonu) : 1× 10 ml

Standart 1 (Boş): Kit içerisinde mevcut değildir. Deiyonize su kullanılır.

Standart 2: 1.0 mmol Trolox E Equiv./L) Solüsyon 1× 5 ml

### **Çalışma prensibi:**

1. 250 µl Ayraç 1 bütün kuyucuklara eklendi. Standart kuyucuğuna 15 µl standart, numune kuyucuklarına 15 µl numune eklendi. 660 nm’de ilk okuma yapıldı.

2. Bütün kuyucuklara 37 µl Ayraç 2 eklendi ve oda sıcaklığında 10 dk çalkalanarak inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 660 nm’de ikinci okuma yapıldı ve sonuçlar hesaplandı.

### **Verilerin hesaplanması:**

$$\text{Sonuç} = [ (\Delta\text{Abs Std1}) - \Delta\text{Abs Numune} ] / [ (\Delta\text{Abs Std1}) - (\Delta\text{Abs Std2}) ]$$

$\Delta$  Absorbans Standart 1: (Std 1’ in ikinci absorbansı - Std 1’ in birinci absorbansı)

$\Delta$  Absorbans Standart 2: (Std 2’nin ikinci absorbansı - Std 2’nin birinci absorbansı)

$\Delta$  Numune Absorbans = (Numunenin ikinci absorbansı - Numunenin birinci absorbansı)

### 3.3.7. Toplam oksidan durumunun ölçümü (TOS)

Erel ve ark.'ları (2005) tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir. Örnekteki oksidanlar, demir iyon-o-dianisidin kompleksini demir iyona okside eder. Ortamdaki gliserol bu reaksiyonu yaklaşık üç kat hızlandırır. Ferrik iyonlar, asidik ortam içindeki ksilenol, turuncu renkte bir bileşik oluşturur. Bu renk numunedeki oksidan miktarı ile ilişkilidir ve spektrofotometrik olarak ölçülür (Yumru ve ark., 2009).

#### **Deneyin prosedürü:**

TOS kiti içerisinde standart olarak üretilmiş 20  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equiv./L solusyonu kullanıldı.

Veriler  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equiv./L olarak ifade edildi.

#### **Reaktifler:**

Ayraç 1 (Tampon solüsyonu) : 50 ml

Ayraç 2 (Substrat solüsyonu) : 10 ml

Standart (Stabilize Standart Solüsyon) : 5 ml 20  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equiv./L.

#### **Çalışma prensibi:**

1. 250  $\mu\text{l}$  Ayraç 1 bütün kuyucuklara eklendi. Standart kuyucuğuna 37  $\mu\text{l}$  standart, numune kuyucuklarına 37  $\mu\text{l}$  numune eklendi. 530 nm'de ilk okuma yapıldı.

2. Bütün kuyucuklara 12  $\mu\text{l}$  Ayraç 2 eklendi ve oda sıcaklığında 10dk çalkalanarak inkübe edildi. İnkübasyon sonunda 530 nm'de ikinci okuma yapıldı ve sonuçlar hesaplandı.

### **Sonuçların hesaplanması:**

Sonuç = ( $\Delta$ Abs numune /  $\Delta$ Abs standart 2) X Standart 2'nin Konsatrasyonu (20  $\mu$ mol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Equiv./L)

$\Delta$ Numune absorbans: (Numunenin 2. absorbansı- Numunenin 1. absorbansı)

$\Delta$ Standart 2 absorbans: (Standart 2'nin 2. absorbansı - Standart 2'nin 1. absorbansı)

Standart 2 değeri: 20  $\mu$ mol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Equiv./L.

### **3.3.8. Oksidatif stres indeksinin (OSI) hesaplanması**

Oksidatif stres indeksi (OSI), toplam oksidanlar statüsünü (TOS) toplam antioksidan statüsüne (TAS) bölerek hesaplanmıştır. OSİ birimi, AU (Arbitrary Unit) olarak ifade edildi (Kosecik ve ark., 2005).

OSİ = TOS / (TAS × 10) formülü kullanıldı.

### **3.3.9. Histopatolojik analizler**

Yapılan nekropsi sonucu histopatolojik değerlendirme amacıyla alınan karaciğer doku örnekleri %10'luk formalin solüsyonunda 48 saat tespit edildi. Rutin doku takip işlemleri sonucu parafin bloklara gömüldü. Her bloktan 4  $\mu$ m kalınlığında kesitler alındı. Histopatolojik inceleme için hazırlanan preparatlar hematoksilin-eozin (HE) ile boyanıp ışık mikroskobu ile incelendi (Leica DM 1000, Germany). Kesitler immun pozitifliklerine göre yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak değerlendirildi.

### **3.3.10. İstatistiksel Analiz**

Çalışmamıza dâhil olan gruplardan elde edilen sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma değerler olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından, grupları birbiriyle karşılaştırmada tek yönlü ANOVA varyans analizi ve ardından farklı grupları belirlemede **Tukey post hoc testi** kullanılarak, istatistiksel olarak değerlendirildi. Hesaplamalarda istatistik **anlamlılık düzeyi ( $\alpha$ ) %0.1, %01 veya %5**

olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.24) istatistik paket programı kullanılmıştır.

Histopatolojik incelemede semi kantitatif olarak elde edilen verilerin gruplar arasındaki farklılıkların analizi için nonparametrik testlerden Kruskal-Wallis testi, ikili grupların mukayesesi için Mann Whitney U testi kullanıldı. Bu istatistik analizleri için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.24) istatistik paket programı kullanıldı.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Histopatolojik Bulgular

Histopatolojik çalışmalarda karaciğer dokusunu değerlendirmek için bazı kriterler oluşturuldu ve bu kriterlere göre bitki ekstresi ve standart gruplar değerlendirildi. Bunlar;

1. Hepatositlerde hidropik dejenerasyon
2. Koagülasyon nekrozu
3. Sinüzoidal dilatasyon ve hiperemi
4. Serozada Mononükleer hücre infiltrasyonu

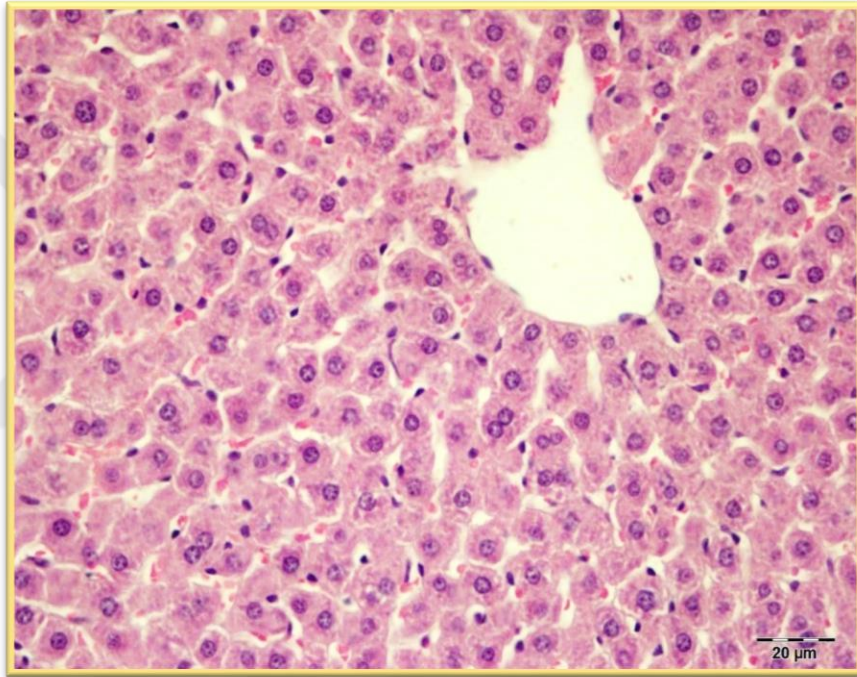
Işık mikroskopunda kesitler incelenerek, lezyonun özelliğine göre yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak değerlendirildi. Bulgular tablo 3'de özetlendi.

**Tablo 3.** Karaciğer dokusunda histopatolojik değerlendirme

Gruplar	Hepatositlerde hidropik dejenerasyon	koagülasyon nekrozu	Sinüzoidal dilatasyon ve hiperemi	Serozada Mono nükleer hücre infiltrasyonu
<b>Kontrol</b>	-	-	-	-
<b>CMC</b>	-	-	-	-
<b>Karbon tetraklorür (CCL<sub>4</sub>)</b>	+++	+++	+++	+++
<b>Legalon® + CCL<sub>4</sub></b>	+	+	++	+
<b><i>A. schoenoprasum</i> (100 mg/kg)</b>	-	-	-	-
<b><i>A. schoenoprasum</i> (200 mg/kg)</b>	-	-	-	-
<b><i>A. schoenoprasum</i> (400 mg/kg)</b>	-	-	-	-
<b>CCL<sub>4</sub> + <i>A. schoenoprasum</i> (100 mg/kg)</b>	+++	++	+++	++
<b>CCL<sub>4</sub> + <i>A. schoenoprasum</i> (200 mg/kg)</b>	+++	++	++	++
<b>CCL<sub>4</sub> + <i>A. schoenoprasum</i> (400 mg/kg)</b>	++	+	++	+

#### 4.1.2. CCl<sub>4</sub>-nedenli karaciğer hasarı modelinde *A. schoenoprasum* etanol ekstresinin karaciğerde oluşturdukları etkilerinin histopatolojik görünüşleri

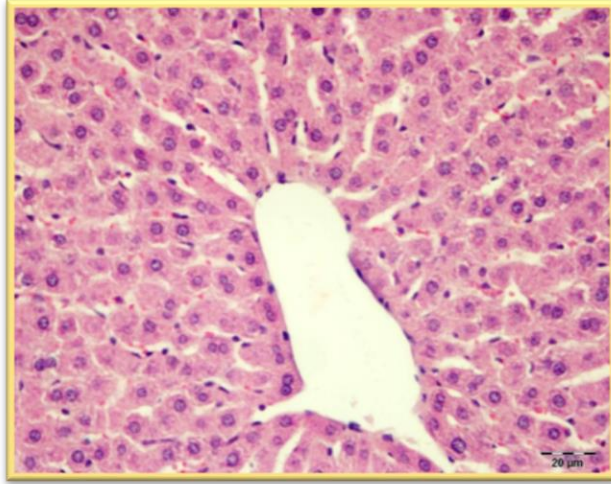
**1. Grup (Kontrol):** Bu gruptaki hayvanlardan alınan doku örneklerinin tamamı sağlıklı görünüm sergilemektedir. Dokularda hemoraji ve ödem gözlenmemektedir. Portal ve santral ven çevresindeki hücrelerde nekroz ile uyumlu bir tablo gözlenmedi. Karaciğer dokuları incelendiğinde, seroza ve paransim dokuları normal histolojik görünümde olduğu belirlendi (Şekil 14).



**Şekil 14.** Kontrol grubunun karaciğer dokuları üzerinde oluşturduğu etkilerin histopatolojik görünümü H&E Bar: 20µm.

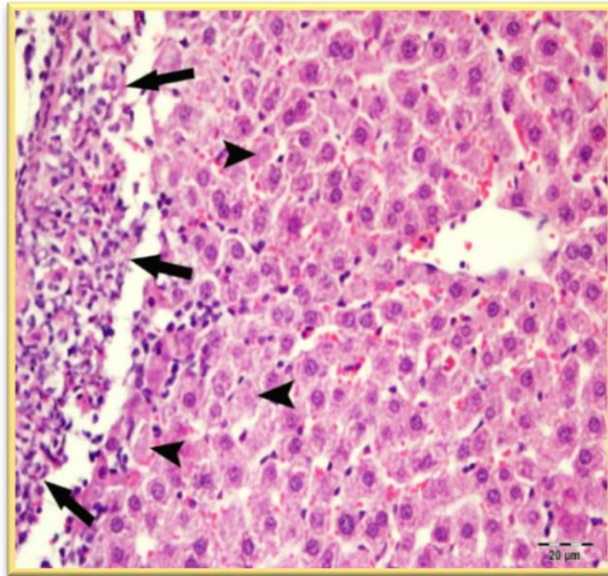
**2. Grup (CMC):** Bu grupta bulunan ratların karaciğerleri incelendiğinde, hayvanlardan alınan doku örneklerinin tümü normal görünümde olup, dokularda hemoraji, ödem ve nekroz ile uyumlu bir tablo gözlenmedi. Bu grupta bulunan ratların karaciğerleri normal histolojik yapıda olduğu belirlendi (Şekil 15).



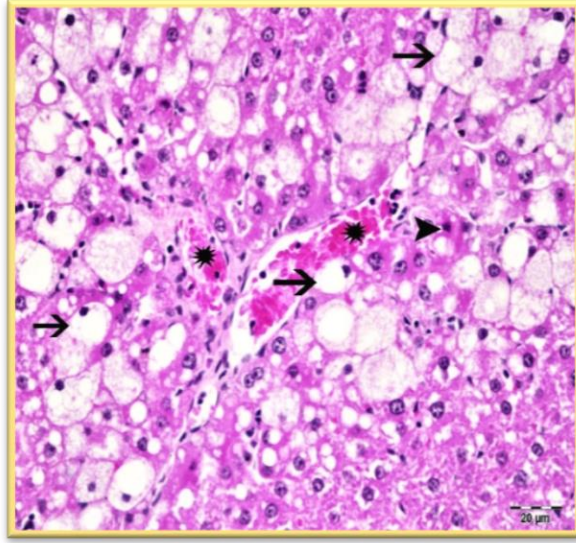


**Şekil 15.** CMC grubunun, karaciğer dokuları üzerinde oluşturduğu etkilerin histopatolojik görünümü. H&E Bar: 20µm.

**3. Grup (Karbon tetraklorür (CCL<sub>4</sub>):** Bu gruptaki ratların karaciğer dokuları incelendiğinde, serozada ödem ve serozadan paransime doğru ilerleyen mono nükleer hücre infiltrasyonu belirlendi. Paransim doku da özellikle sentral bölgede şiddetli hidropik dejenerasyon ve koagulasyon nekrozu, hepatositlerde yağ vakuolleri ve damarlarda şiddetli hiperemi görüldü (Şekil 16 ve Şekil 17).

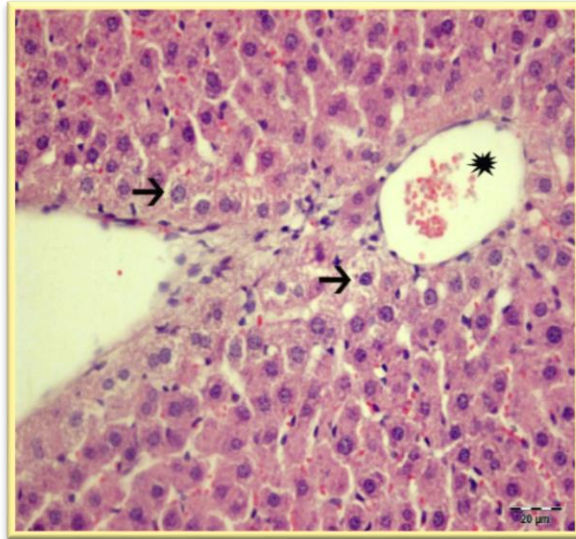


**Şekil 16.** Karbon tetraklorür grubunun, karaciğer dokuları üzerinde oluşturduğu etkileri histopatolojik görünümü. Hepatositlerde koagulasyon nekrozu (okbaşı), Serozada şiddetli mono nükleer hücre infiltrasyonu (oklar), H&E Bar: 20µm.



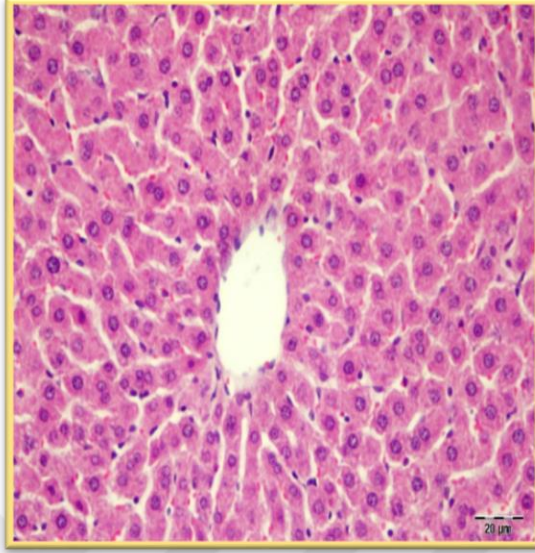
**Şekil 17.** Karbon tetraklorür grubunun, karaciğer dokuları üzerinde oluşturduğu etkilerin histopatolojik görünümü. Hepatositlerde dehidropik dejenerasyon (oklar), koagulasyon nekrozu (okbaşı), damarlarda şiddetli hiperemi (yıldızlar), H&E Bar: 20µm.

**4. Grup (CCL<sub>4</sub> + Legalon®):** Bu gruptaki ratların karaciğer dokuları incelendiğinde, sentral bölgede hepatositlerde hafif düzeyde hidropik dejenerasyon, damarlarda hafif hiperemi, sinüzoidlerin hafif dilate ve hiperemik olduğu görüldü (Şekil 18).



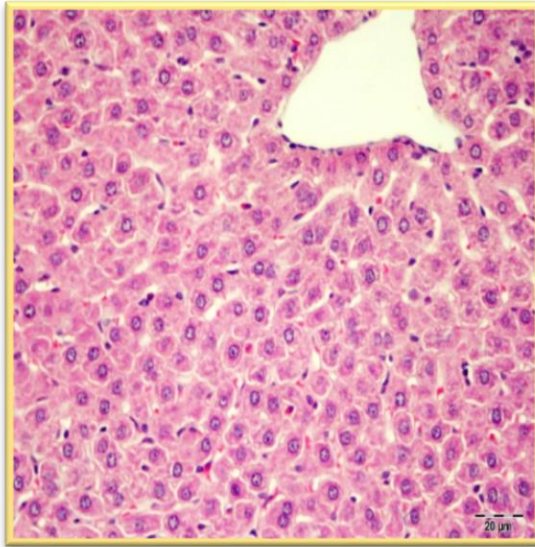
**Şekil 18.** Legalon grubu + CCL<sub>4</sub> grubunun karaciğer dokuları üzerinde oluşturduğu etkilerin histopatolojik görünümü. Hepatositlerde çok hafif düzeyde hidropik dejenerasyonu (oklar), damarlarda ve sinüzoidlerde hiperemi (yıldız) H&E Bar: 20µm.

**5. Grup (*A. schoenoprasum* (100 mg/kg)):** Karaciğer dokuları incelendiğinde, seroza ve paranşim dokuları normal histolojik görünümde olduğu tespit edildi (Şekil 19).



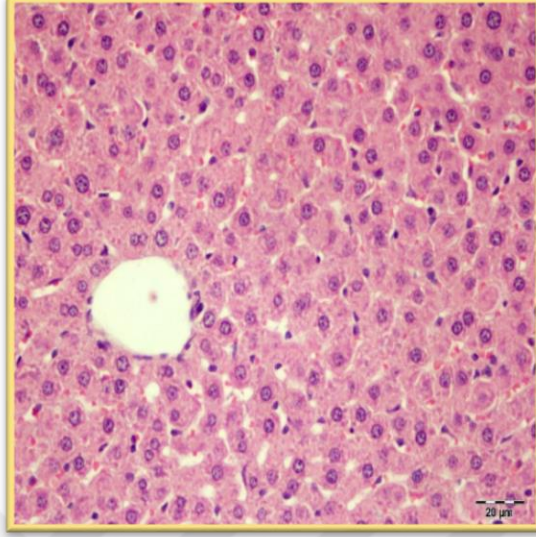
**Şekil 19.** *A. schoenoprasum* (100 mg/kg) grubunun, karaciğer dokuları üzerinde oluşturduğu etkilerin histopatolojik görünümü. H&E Bar: 20µm.

**6. Grup (*A. schoenoprasum* (200 mg/kg)):** Bu grupta bulunan karaciğer dokuları incelendiğinde, tümü sağlıklı görünüme sahip olmakla birlikte seroza ve paranşim dokuları normal histolojik yapıda olduğu tespit edildi (Şekil 20).



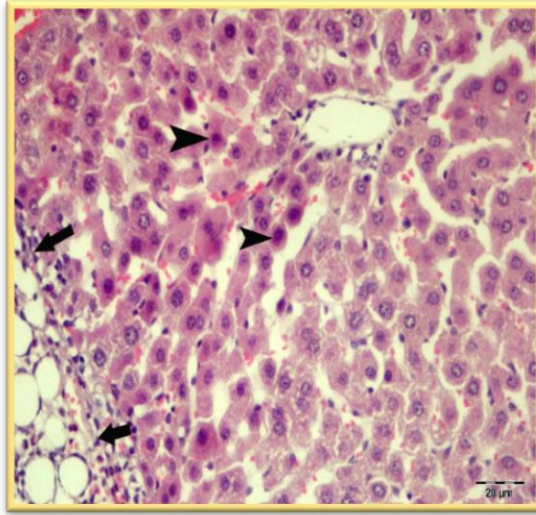
**Şekil 20.** *A. schoenoprasum* (200 mg/kg) grubunun, karaciğer dokuları üzerinde oluşturduğu etkilerin histopatolojik görünümü. H&E Bar: 20µm.

**7. Grup (*A. schoenoprasum* (400 mg/kg)):** Karaciğer dokuları incelendiğinde, normal histolojik görünümünde olduğu belirlendi (Şekil 21).



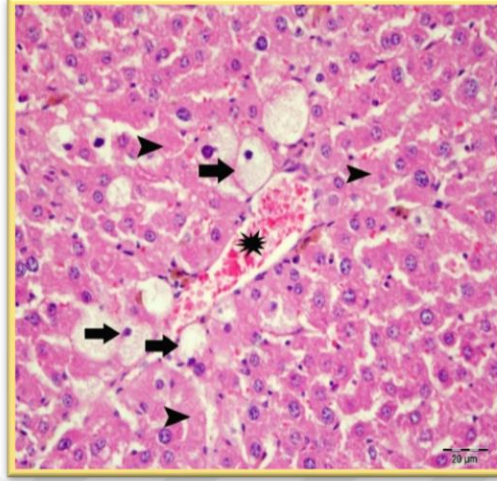
**Şekil 21.** *A. schoenoprasum* (400 mg/kg) grubunun, karaciğer dokuları üzerinde oluşturduğu etkilerin histopatolojik görünümü. H&E Bar: 20µm.

**8. Grup (CCL<sub>4</sub> + *A. schoenoprasum* (100 mg/kg)):** Karaciğerde, serozada orta düzeyde serozitis, paransim dokuda orta şiddette, sentral bölgede hidropik dejenerasyon ve nekroz, damarlarda hiperemi görüldü (Şekil 22).



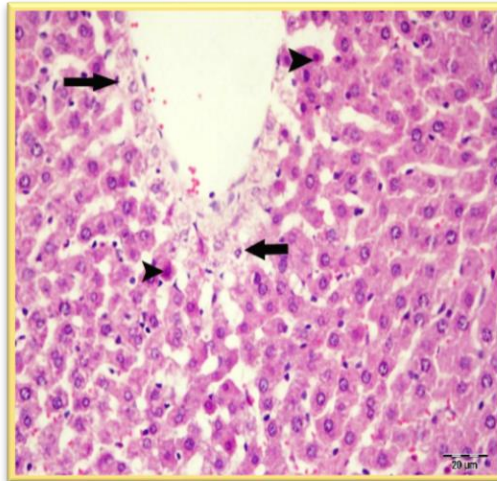
**Şekil 22.** *A. schoenoprasum* (100 mg/kg) + CCL<sub>4</sub> grubunun, karaciğer dokuları üzerinde oluşturduğu etkilerin histopatolojik görünümü. Serozada mononükleer hücre infiltrasyonları (oklar), hepatositlerde koagülasyon nekrozu (okbaşı), H&E Bar: 20µm.

**9. Grup (CCL<sub>4</sub> + *A. schoenoprasum* (200 mg/kg)):** Karaciğerde, serozada orta düzeyde serozitis, paranzim dokuda orta şiddette, sentral bölgede hidropik dejenerasyon ve nekroz, damarlarda hiperemi görüldü (Şekil 23).



**Şekil 23.** *A. schoenoprasum* (200 mg/kg) + CCL<sub>4</sub> grubunun, karaciğer dokuları üzerinde oluşturduğu etkilerin histopatolojik görünümü. Hepatositlerde hidropik dejenerasyon (oklar), koagulasyon nekrozu (okbaşı), damarlarda hiperemi (yıldız), H&E Bar: 20µm.

**10. Grup (CCL<sub>4</sub> + *A. schoenoprasum* (400 mg/kg)):** Karaciğerde, sentral bölgede hafif düzeyde hidropik dejenerasyon, koagulasyon nekrozu ve damarlarda hafif hiperemi tesbit edildi (Şekil 24).



**Şekil 24.** *A. schoenoprasum* (400 mg/kg) + CCL<sub>4</sub> grubunun, karaciğer dokuları üzerinde oluşturduğu etkilerin histopatolojik görünümü. Sentral bölgede hepatositlerde hidropik dejenerasyon (oklar), koagulasyon nekrozu (okbaşı), H&E Bar: 20µm.

## 4.2. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

CCL<sub>4</sub> nedenli sıçanlarda oluşturulan karaciğer hasarında *Allium schoenoprasum* (AS) bitkisinin antioksidan ve sitoprotektif etkileri incelendi. Elde edilen veriler aşağıda tablo ve şekillerde gösterilmektedir.

*A. schoenoprasum*'un yalnız ekstre (100, 200, 400 mg/kg) uygulanan grupları veri tablosunda küratif grup olarak tanımlanırken; CCL<sub>4</sub> uygulanan, *A. schoenoprasum*'un farklı doz (100, 200, 400 mg/kg) grupları profilaktik grup olarak tanımlandı.

Elde edilen biyokimyasal veriler istatistiki olarak karşılaştırıldığında, kontrol grubunun, kaboksimetilselüloz (CMC), Karbon tetraklorür (CCL<sub>4</sub>) ve küratif gruplara göre farkı karşılaştırılırdı. Ayrıca CCL<sub>4</sub> grubunun, CCL<sub>4</sub> uygulanan profilaktik gruplarına göre farkı karşılaştırıldı.

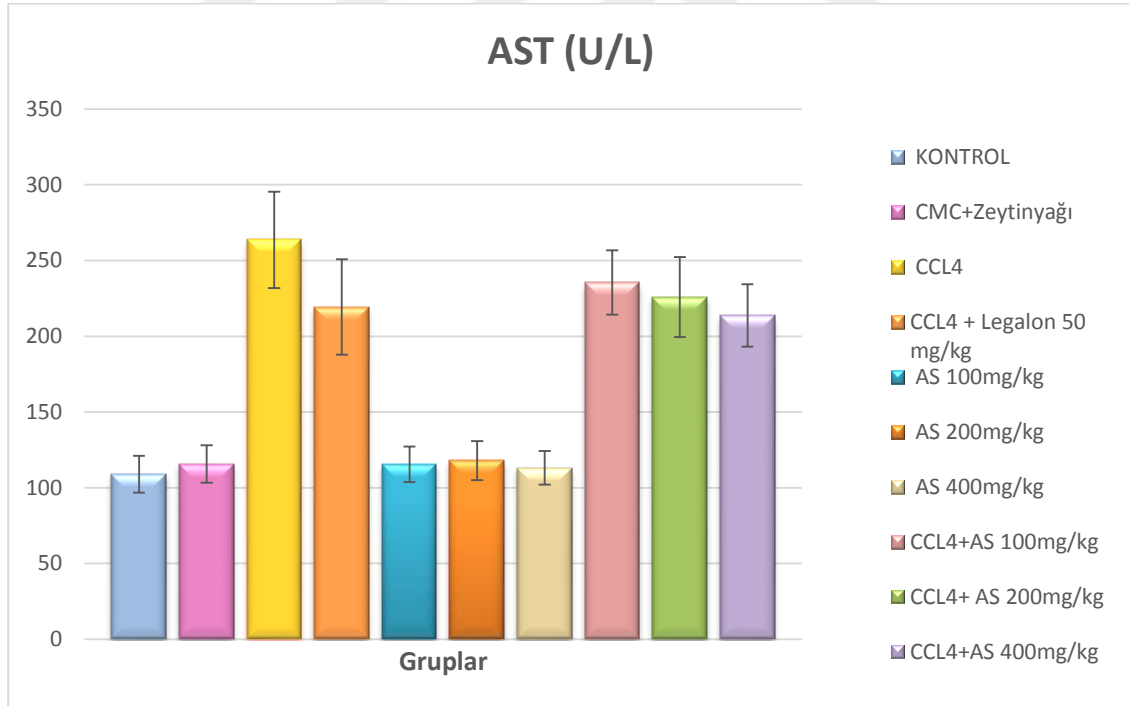
### 4.2.1. Serum aspartat aminotransferaz (AST) düzeyinin değerlendirilmesi

AST bakımından elde edilen sonuçlara göre, kontrol grubu ile CMC grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ayrıca kontrol grubu ile yalnız *A. schoenoprasum* (AS) ekstresi uygulanan (küratif) grupları (100, 200, 400 mg/kg) arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Fakat sadece CCL<sub>4</sub> uygulanan grup, kontrol grubuna göre kıyaslandığında, anlamlı düzeyde artış göstermektedir ( $p<0.001$ ). CCL<sub>4</sub> uygulanan (profilaktik) gruplar arasında yapılan karşılaştırmada, Legalon ile AS'ın farklı doz grupları, yalnız CCL<sub>4</sub> uygulanan gruba göre anlamlı bir şekilde azalış göstermektedir. AS'ın en düşük dozu (100 mg/kg) CCL<sub>4</sub> göre anlamlı bir fark oluşturmazken; diğer doz grupları anlamlı bir azalış göstermektedir. CCL<sub>4</sub> uygulanan Legalon (50 mg/kg) ile AS'ın farklı doz grupları, CCL<sub>4</sub> göre kıyaslandığında, AS'ın 200 mg/kg dozu  $p<0.05$  düzeyinde, AS'ın 400 mg/kg dozu ve Legalon grubu  $p<0.01$  düzeyinde anlamlı bir azalış göstermektedir. CCL<sub>4</sub> grubu, AST bakımından en yüksek değeri alırken; en düşük değeri kontrol grubu aldı. Ayrıca CCL<sub>4</sub> uygulanan gruplar arasında en düşük değeri, AS'ın 400 mg/kg dozu almıştır (Tablo 4 ve Şekil 25).

**Tablo 4.** CCL<sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda *A. schoenoprasum* ekstresi ve Legalon'un serum AST düzeylerine etkisi.

AST (U/L)	N	Doz	$\bar{x} \pm SD$
<b>Kontrol</b>	7		108.9 ± 12.12
<b>CMC</b>	7	10 ml/kg	115.6 ± 12.38
<b>CCL<sub>4</sub></b>	7	1 ml/kg	263.7 ± 31.83 <sup>a###</sup>
<b>CCL<sub>4</sub>+Legalon® (profilaktik)</b>	7	50 mg/kg	219.3 ± 31,45 <sup>b**</sup>
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	100 mg/kg	115.4 ± 11.72
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	200 mg/kg	117.9 ± 12.82
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	400 mg/kg	113.1 ± 11.16
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	100 mg/kg	235.6 ± 21.25
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	200 mg/kg	225.9 ± 26.47 <sup>b*</sup>
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	400 mg/kg	213.7 ± 20.63 <sup>b**</sup>

$\bar{x} \pm SD$ : ortalama  $\pm$  standart sapma, N: Hayvan sayısı, CMC: karboksümetil selüloz. CCL<sub>4</sub>: Karbon tetraklorür, a: Kontrol grubunun, CMC, CCL<sub>4</sub> ve küratif gruplara göre farkını gösterir: # p<0.05, ##p<0.01, ###p<0.001 b: CCL<sub>4</sub> grubunun, profilaktik gruplara göre farkını gösterir: \* p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001.



**Şekil 25.** Serum AST düzeyleri

#### 4.2.2. Serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinin değerlendirilmesi

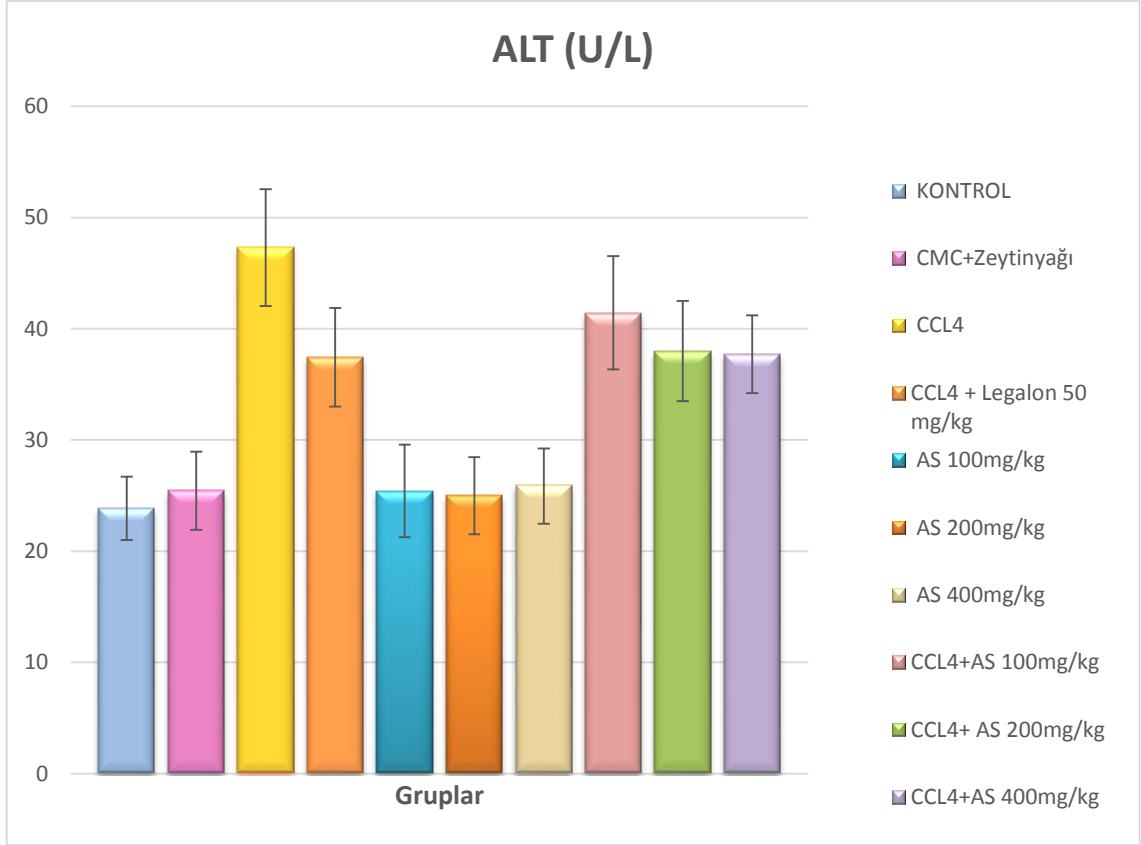
ALT bakımından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmektedir. Buna göre; kontrol grubunun, CMC grubu ve yalnız ekstre uygulanan, AS'ın 100, 200, 400 mg/kg dozlarındaki (küratif) gruplarına göre, ALT düzeyi bakımından anlamlı bir fark ( $p>0.05$ ) gözlenmedi. Ancak CCL<sub>4</sub> grubu, kontrol grubuna göre, ALT düzeyi bakımından artış göstermektedir ( $p<0.001$ ). CCL<sub>4</sub> uygulanan (profilaktik) gruplar ile yalnız CCL<sub>4</sub> uygulanan gruba göre kıyaslandığında, AS'ın 200 ve 400 mg/kg grupları ( $p<0.01$ ) ve Legalon grubu ( $p<0.01$ ) ALT düzeyi bakımından anlamlı azalma göstermektedir. CCL<sub>4</sub> + AS 100 mg/kg grubu ile CCL<sub>4</sub> grubu arasında istatistiksel açıdan ALT düzeyi bakımından ( $p>0.05$ ) bir fark oluşmadı. ALT bakımından gruplar içerisinde en yüksek değeri CCL<sub>4</sub> grubu alırken, en düşük değeri kontrol grubu almıştır. Gruplar arası farklar Tablo 5 ve Şekil 26'da gösterilmektedir.

**Tablo 5.** CCL<sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda *A. schoenoprasum* ekstresi ve Legalon'un serum ALT düzeylerine etkisi.

ALT (U/L)	N	Doz	$\bar{x} \pm SD$
<b>Kontrol</b>	7		23.86 $\pm$ 28.54
<b>CMC</b>	7	10 ml/kg	25.43 $\pm$ 3.505
<b>CCL<sub>4</sub></b>	7	1 ml/kg	47.29 $\pm$ 5.251 <sup>a###</sup>
<b>CCL<sub>4</sub>+Legalon® (profilaktik)</b>	7	50 mg/kg	37.43 $\pm$ 4.429 <sup>b**</sup>
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	100 mg/kg	25.43 $\pm$ 4.158
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	200 mg/kg	25.00 $\pm$ 3.464
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	400 mg/kg	25.86 $\pm$ 3.388
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	100 mg/kg	41.43 $\pm$ 5.094
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	200 mg/kg	38.00 $\pm$ 4.509 <sup>b**</sup>
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	400 mg/kg	37.71 $\pm$ 3.498 <sup>b**</sup>

$\bar{x} \pm SD$ : ortalama  $\pm$  standart sapma, N: Hayvan sayısı, CMC: karboksimetil selüloz. CCL<sub>4</sub>: Karbon tetraklorür, a: Kontrol grubunun, CMC, CCL<sub>4</sub> ve küratif gruplara göre farkını gösterir: #  $p<0.05$ , ## $p<0.01$ , ### $p<0.001$  b: CCL<sub>4</sub> grubunun, profilaktik gruplara göre farkını gösterir: \*  $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ .





**Şekil 26.** Serum ALT düzeyleri

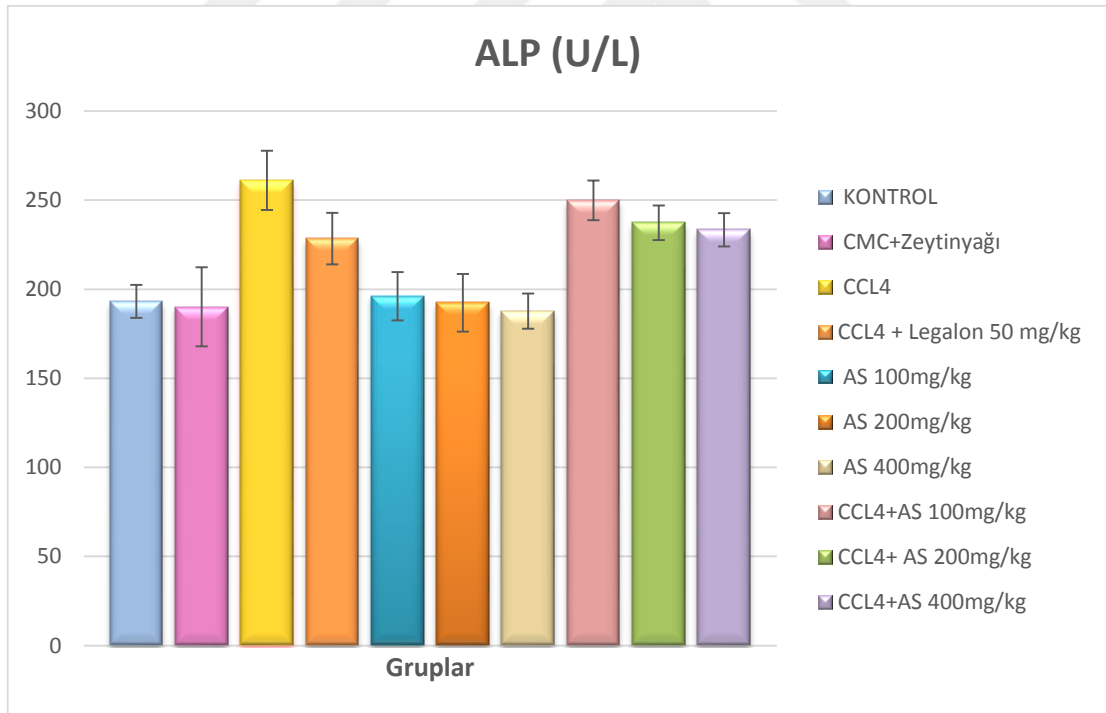
#### 4.2.3. Serum alkalen fosfataz (ALP) düzeyinin değerlendirilmesi

ALP bakımından elde edilen veriler istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde; kontrol grubu ile CMC grubu arasında anlamlı bir fark oluşmadı. Ayrıca Kontrol grubu ile AS'ın 100, 200, 400 mg/kg dozlarındaki (küratif) grupları arasında da anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Ancak Kontrol grubu, CCL<sub>4</sub> grubu ile karşılaştırıldığında, CCL<sub>4</sub> grubu, kontrol grubuna göre ALP düzeyi bakımından artış göstermektedir ( $p < 0.001$ ). Ayrıca CCL<sub>4</sub> grubu ile CCL<sub>4</sub> uygulanan (profilaktik) gruplar arasında yapılan karşılaştırmada, AS'ın 100 ve 200 mg/kg doz grupları, CCL<sub>4</sub> grubuna göre anlamlı bir fark göstermedi. Ancak Legalon grubu ( $p < 0.01$ ) ve AS'ın 400 mg/kg grubu ( $p < 0.05$ ), CCL<sub>4</sub> grubuna göre anlamlı bir azalma göstermektedir. ALP bakımından en düşük değeri CMC grubu alırken, en yüksek değeri CCL<sub>4</sub> grubu almıştır. CCL<sub>4</sub> uygulanan (profilaktik) gruplar arasında en düşük değeri standart grup olan Legalon almıştır. Gruplar arası farklar Tablo 6 ve Şekil 27'de gösterilmektedir.

**Tablo 6.** CCL<sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda *A. schoenoprasum* ekstresi ve Legalon'un serum ALP düzeylerine etkisi.

ALP (U/L)	N	Doz	$\bar{x} \pm SD$
<b>Kontrol</b>	7		193.10 ± 9.25
<b>CMC</b>	7	10 ml/kg	190.10 ± 22.24
<b>CCL<sub>4</sub></b>	7	1 ml/kg	261.10 ± 16.63 <sup>a###</sup>
<b>CCL<sub>4</sub>+Legalon® (profilaktik)</b>	7	50 mg/kg	228.40 ± 14.42 <sup>b**</sup>
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	100 mg/kg	196.10 ± 13.59
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	200 mg/kg	192.40 ± 16.15
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	400 mg/kg	187.70 ± 9.93
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	100 mg/kg	249.90 ± 11.19
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	200 mg/kg	237.30 ± 9.73
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	400 mg/kg	233.30 ± 9.39 <sup>b*</sup>

$\bar{x} \pm SD$ : ortalama  $\pm$  standart sapma, N: Hayvan sayısı, CMC: karboksimetil selüloz. CCL<sub>4</sub>: Karbon tetraklorür, a: Kontrol grubunun, CMC, CCL<sub>4</sub> ve küratif gruplara göre farkını gösterir: # p<0.05, ##p<0.01, ###p<0.001 b: CCL<sub>4</sub> grubunun, profilaktik gruplara göre farkını gösterir: \* p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001.



**Şekil 27.** Serum ALP düzeyleri.

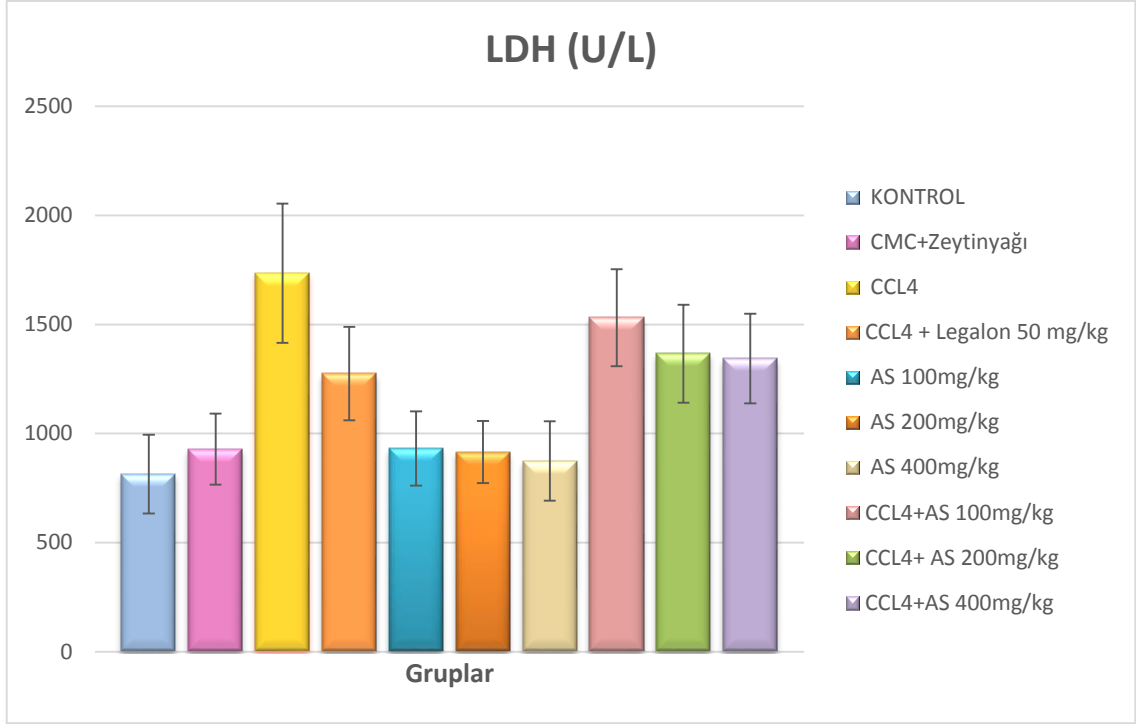
#### 4.2.4. Serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyinin değerlendirilmesi

LDH bakımından elde edilen sonuçlara göre gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan değerlendirildi. Buna göre; kontrol grubu ile CMC grubu arasında fark bulunmamaktadır. AS'ın 100, 200, 400 mg/kg dozlarındaki (küratif) gruplarında, kontrol grubuna göre LDH düzeyi bakımından anlamlı bir fark göstermemiştir. Ancak kontrol grubu ile yalnız CCL<sub>4</sub> grubu karşılaştırıldığında, CCL<sub>4</sub> grubu, kontrol grubuna göre LDH düzeyi bakımından anlamlı bir artış göstermektedir (p<0.001). *A. Schoenoprasum*'un CCL<sub>4</sub> uygulanan (profilaktik) grupları, CCL<sub>4</sub> grubu ile kıyaslandığında; AS'ın 100 mg/kg doz grubu, CCL<sub>4</sub>'e göre anlamlı bir artış göstermemektedir (p>0.05). Ancak AS'ın 200 ve 400 mg/kg (profilaktik) grupları, yalnız CCL<sub>4</sub> uygulanan gruba göre LDH düzeyi bakımından anlamlı bir azalış gözlenmektedir (p<0.05). Ayrıca Legalon grubu da, CCL<sub>4</sub> grubuna göre, LDH düzeyi bakımından anlamlı bir azalma göstermektedir (p<0.01). Kontrol, CMC ve yalnız AS ekstresi uygulanan gruplar arasında LDH seviyelerinde anlamlı bir fark oluşmamıştır. Gruplar Tablo 7 ve Şekil 28'de gösterilmektedir.

**Tablo 7.** CCL<sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda *A. schoenoprasum* ekstresi ve Legalon'un serum LDH düzeylerine etkisi

LDH (U/L)	N	Doz mg/kg	$\bar{x} \pm SD$
<b>Kontrol</b>	7		814.3 ± 180.3
<b>CMC</b>	7	10 ml/kg	928.4 ± 162.4
<b>CCL<sub>4</sub></b>	7	1 ml/kg	1735 ± 319.6 <sup>a###</sup>
<b>CCL<sub>4</sub>+Legalon® (profilaktik)</b>	7	50 mg/kg	1275 ± 214.3 <sup>b**</sup>
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	100 mg/kg	931.1 ± 170.3
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	200 mg/kg	915.1 ± 142.6
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	400 mg/kg	874.1 ± 181.4
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	100 mg/kg	1531 ± 222.3
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	200 mg/kg	1366 ± 224.7 <sup>b*</sup>
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	400 mg/kg	1344 ± 205.6 <sup>b*</sup>

$\bar{x} \pm SD$ : ortalama ± standart sapma, N: Hayvan sayısı, CMC: karboksimetil selüloz. CCL<sub>4</sub>: Karbon tetraklorür, a: Kontrol grubunun, CMC, CCL<sub>4</sub> ve küratif gruplara göre farkını gösterir: # p<0.05, ###p<0.01, ###p<0.001. b: CCL<sub>4</sub> grubunun, profilaktik gruplara göre farkını gösterir: \* p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001



Şekil 28. Serum LDH düzeyleri

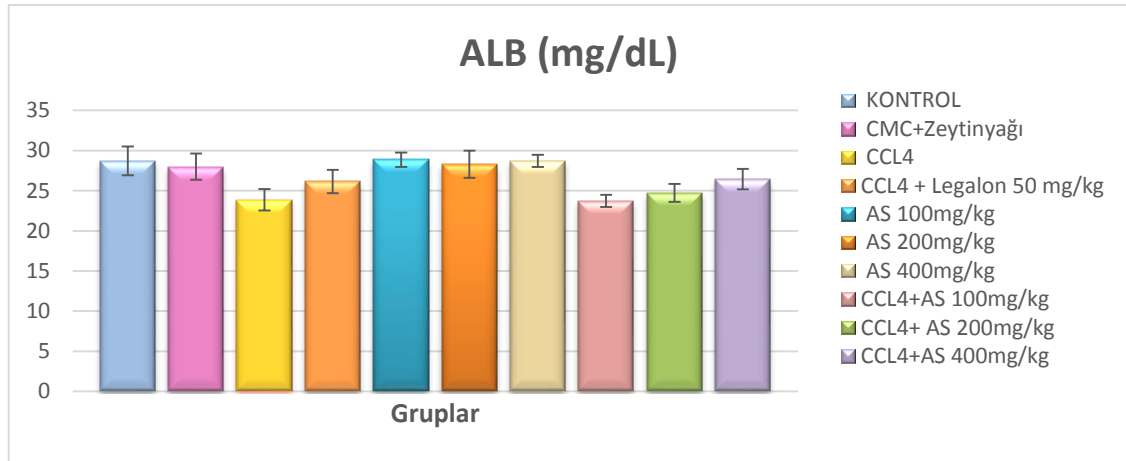
#### 4.2.5. Serum albumin (ALB) düzeyinin değerlendirilmesi

ALB bakımından elde edilen veriler gruplar arasında istatistiksel olarak değerlendirildi. Buna göre; kontrol grubunun, AS'ın 100, 200, 400 mg/kg dozlarındaki (küratif) gruplarına göre karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark gözlenmedi. Aynı şekilde CMC grubunda, kontrol grubuna göre istatistiki önem açısından fark oluşturmadı. Yalnız CCL<sub>4</sub> uygulanan grup ile kontrol grubu arasında ALB düzeyi bakımından anlamlı bir azalma gözlenmektedir ( $p < 0.001$ ). CCL<sub>4</sub> uygulanan profilaktik gruplar ile CCL<sub>4</sub> grubu karşılaştırıldığında, sadece AS'ın 400 mg/kg grubu, CCL<sub>4</sub> grubuna göre ALB düzeyi bakımından, anlamlı bir artış göstermektedir ( $p < 0.05$ ). Ancak AS'ın 100 ve 200 mg/kg profilaktik grupları ile legalon grubu, CCL<sub>4</sub> grubuna göre anlamlı bir fark oluşturmamıştır ( $p > 0,05$ ). ALB bakımından en yüksek değeri kontrol grubu alırken; en düşük değeri toksik ajan olan CCL<sub>4</sub> grubu almıştır. Profilaktik gruplar arasında en yüksek değeri *A. schoenoprasum*'un 400 mg/kg doz grubu almıştır. Gruplar arasındaki farklar Tablo 8 ve Şekil 29'da gösterilmektedir.

**Tablo 8.** CCL<sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda *A. schoenoprasum* ekstresi ve Legalon'un serum ALB düzeylerine etkisi.

ALB (U/L)	N	Doz	$\bar{x} \pm SD$
<b>Kontrol</b>	7		28.71 $\pm$ 1.80
<b>CMC</b>	7	10 ml/kg	28.00 $\pm$ 1.63
<b>CCL<sub>4</sub></b>	7	1 ml/kg	23.86 $\pm$ 1.35 <sup>a###</sup>
<b>CCL<sub>4</sub>+Legalon® (profilaktik)</b>	7	50 mg/kg	26.14 $\pm$ 1.46
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	100 mg/kg	28.86 $\pm$ 0.90
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	200 mg/kg	28.29 $\pm$ 1.70
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	400 mg/kg	28.71 $\pm$ 0.76
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	100 mg/kg	23.71 $\pm$ 0.76
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	200 mg/kg	24.71 $\pm$ 1.11
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	400 mg/kg	26.43 $\pm$ 1.27 <sup>b*</sup>

$\bar{x} \pm SD$ : ortalama  $\pm$  standart sapma, N: Hayvan sayısı, CMC: karboksimetil selüloz. CCL<sub>4</sub>: Karbon tetraklorür, a: Kontrol grubunun, CMC, CCL<sub>4</sub> ve küratif gruplara göre farkını gösterir: # p<0.05, ###p<0.01, ###p<0.001. b: CCL<sub>4</sub> grubunun, profilaktik gruplara göre farkını gösterir: \* p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001



**Şekil 29.** Serum ALB düzeyleri

#### 4.2.6. Serum total protein (TP) düzeylerinin değerlendirilmesi

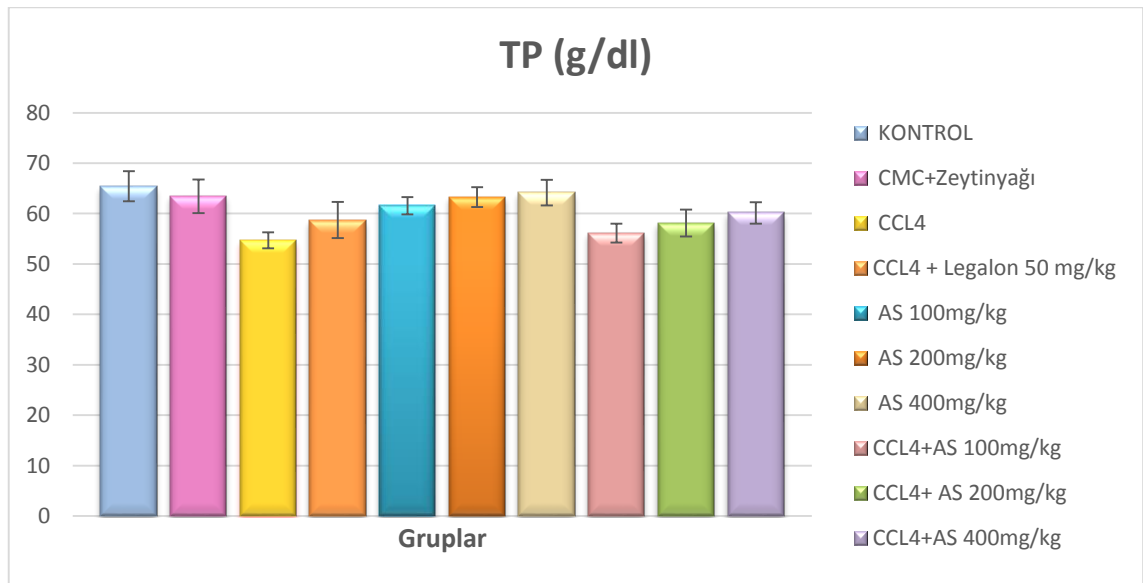
TP düzeyleri değerlendirildiğinde; CCL<sub>4</sub> grubu, kontrol grubuna göre TP düzeyi bakımından anlamlı bir azalma gösterirken (p<0.001); AS'ın (100, 200, 400 mg/kg) küratif grupları ile CMC grubu, kontrol grubuna göre anlamlı bir fark göstermemiştir.

Ayrıca CCL<sub>4</sub> ile profilaktik gruplar karşılaştırıldığında; AS'ın (100 ve 200 mg/kg) profilaktik grupları ile Legalon grubu, CCL<sub>4</sub> grubuna göre anlamlı bir fark göstermemiştir (p>0.05). Ancak AS'ın 400 mg/kg profilaktik grubu, CCL<sub>4</sub> grubuna göre, TP düzeyi bakımından anlamlı bir artış göstermiştir (p<0.01). Kontrol grubu, TP bakımından en yüksek değeri alırken; en düşük değeri CCL<sub>4</sub> grubu almıştır. Gruplar arası farklar Tablo 9 ve Şekil 30'da gösterilmektedir.

**Tablo 9.** CCL<sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda *A. schoenoprasum* ekstresi ve Legalon'un serum TP düzeylerine etkisi.

TP (g/dl)	N	Doz	$\bar{x} \pm SD$
<b>Kontrol</b>	7		65.43 ± 2.99
<b>CMC</b>	7	10 ml/kg	63.43 ± 3.31
<b>CCL<sub>4</sub></b>	7	1 ml/kg	54.71 ± 1.60 <sup>a###</sup>
<b>CCL<sub>4</sub>+Legalon® (profilaktik)</b>	7	50 mg/kg	58.71 ± 3.59
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	100 mg/kg	61.57 ± 1.72
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	200 mg/kg	63.29 ± 1.98
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	400 mg/kg	64.14 ± 2.55
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	100 mg/kg	56.14 ± 1.86
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	200 mg/kg	58.14 ± 2.67
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	400 mg/kg	60.14 ± 2.12 <sup>b**</sup>

$\bar{x} \pm SD$ : ortalama  $\pm$  standart sapma, N: Hayvan sayısı, CMC: karboksimetil selüloz. CCL<sub>4</sub>: Karbon tetraklorür, a: Kontrol grubunun, CMC, CCL<sub>4</sub> ve küratif gruplara göre farkını gösterir: # p<0.05, ##p<0.01, ###p<0.001. b: CCL<sub>4</sub> grubunun, profilaktik gruplara göre farkını gösterir: \* p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001



**Şekil 30.** Serum total protein düzeyleri

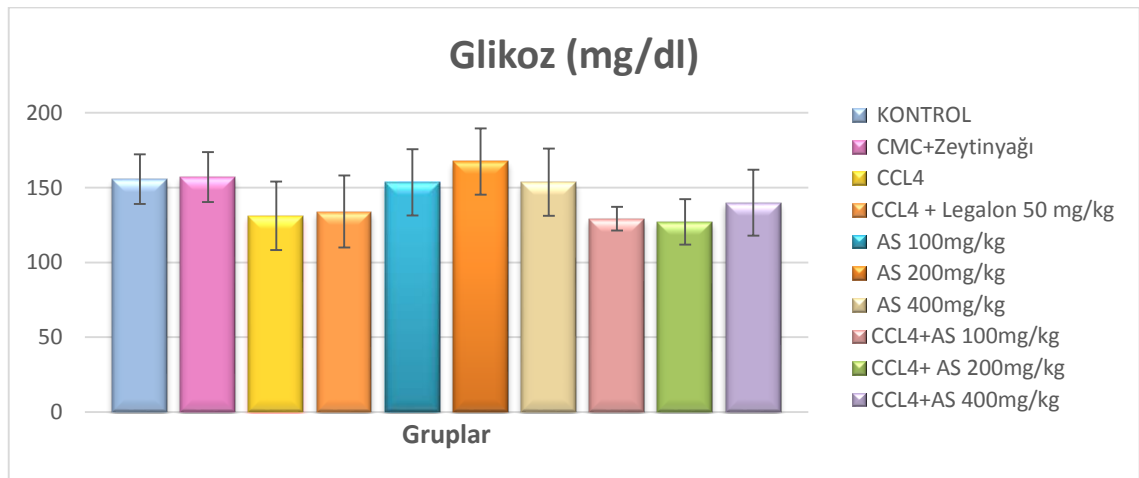
#### 4.2.7. Serum glikoz düzeylerinin değerlendirilmesi

Glikoz bakımından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ). CCL<sub>4</sub> grubu ve CCL<sub>4</sub> uygulanan Legalon ve AS'nin farklı dozlardaki (profilaktik) grupları, kontrol, CMC ve sadece AS ekstresi alan gruplara göre en düşük değerleri almışlardır. CCL<sub>4</sub> uygulanmayan gruplar arasında AS'ın 200 mg/kg dozu, diğer gruplara göre en yüksek değeri almıştır. Gruplar Tablo 10 ve Şekil 31'de gösterilmektedir.

**Tablo 10.** CCL<sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda *A. schoenoprasum* ekstresi ve Legalon'un serum glikoz düzeylerine etkisi.

Glikoz (mg/dl)	N	Doz	$\bar{x} \pm SD$
<b>Kontrol</b>	7		155.60 ± 16.62
<b>CMC</b>	7	10 ml/kg	157.10 ± 16.64
<b>CCL<sub>4</sub></b>	7	1 ml/kg	131.10 ± 22.86
<b>CCL<sub>4</sub>+Legalon® (profilaktik)</b>	7	50 mg/kg	134.00 ± 24.02
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	100 mg/kg	153.60 ± 22.15
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	200 mg/kg	167.40 ± 22.10
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	400 mg/kg	153.60 ± 22.55
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	100 mg/kg	129.30 ± 7.91
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	200 mg/kg	127.10 ± 15.24
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	400 mg/kg	139.90 ± 22.07

$\bar{x} \pm SD$ : ortalama  $\pm$  standart sapma, N: Hayvan sayısı, CMC: karboksümetil selüloz. CCL<sub>4</sub>: Karbon tetraklorür, a: Kontrol grubunun, CMC, CCL<sub>4</sub> ve küratif gruplara göre farkını gösterir: #  $p<0.05$ , ## $p<0.01$ , ### $p<0.001$  b: CCL<sub>4</sub> grubunun, profilaktik gruplara göre farkını gösterir: \*  $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ .



**Şekil 31.** Serum glikoz düzeyleri

#### 4.2.8. Serum kreatinin düzeylerinin değerlendirilmesi

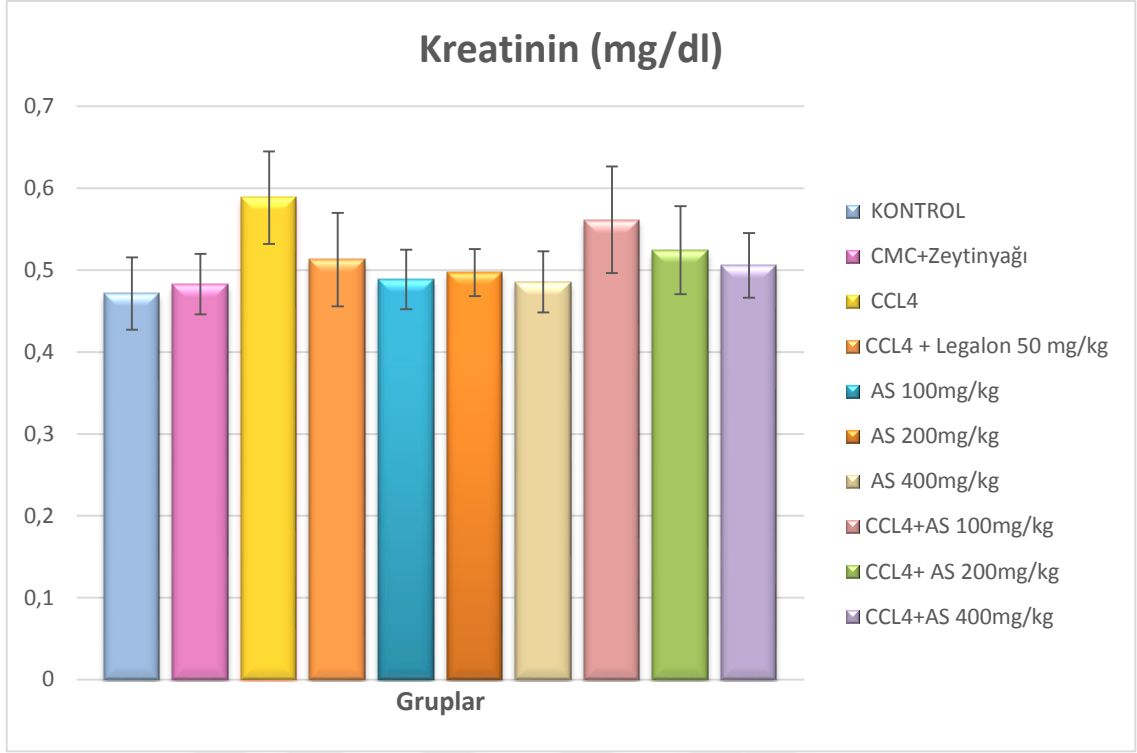
Serum Kreatinin düzeyleri bakımından kontrol grubu ile CMC grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak kontrol grubunun CCL<sub>4</sub> grubuna göre farkı karşılaştırıldığında; CCL<sub>4</sub> grubu, kontrol grubuna göre, serum kreatinin düzeyi bakımından, anlamlı bir artış göstermektedir (P<0.01). Öte yandan AS'nin (100, 200, 400 mg/kg) sadece bitki ekstresi uygulanan küratif grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0.05). CCL<sub>4</sub> grubuna göre, AS'ın farklı dozlardaki profilaktik grupları karşılaştırıldığında, serum kreatinin düzeyi bakımından AS'ın 100 ve 200 mg/kg doz grupları, anlamlı bir fark oluşturmamıştır (p>0.05). Ayrıca Legalon grubu da, toksik ajan (CCL<sub>4</sub>) grubuna göre istatistiki açıdan bir fark oluşturmamıştır. Ancak AS'ın 400 mg/kg profilaktik doz grubu, CCL<sub>4</sub> grubuna göre, serum kreatinin düzeyi bakımından, anlamlı bir azalış göstermektedir (p<0.05). Öte yandan Kontrol grubu, tüm gruplar arasında en düşük değeri alırken; CCL<sub>4</sub> grubu, en yüksek değeri almıştır. Gruplar arası farklar Tablo 11 ve Şekil 32'de gösterilmektedir.

**Tablo 11.** CCL<sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda *A. schoenoprasum* ekstresi ve Legalon'un serum kreatinin düzeylerine etkisi

Kreatinin (mg/dl)	N	Doz	$\bar{x} \pm SD$
<b>Kontrol</b>	7		0.47 ± 0.04
<b>CMC</b>	7	10 ml/kg	0.48 ± 0.04
<b>CCL<sub>4</sub></b>	7	1 ml/kg	0.59 ± 0.06 <sup>a##</sup>
<b>CCL<sub>4</sub>+Legalon® (profilaktik)</b>	7	50 mg/kg	0.51 ± 0.06
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	100 mg/kg	0.49 ± 0.04
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	200 mg/kg	0.50 ± 0.03
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	400 mg/kg	0.49 ± 0.04
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	100 mg/kg	0.56 ± 0.07
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	200 mg/kg	0.52 ± 0.05
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	400 mg/kg	0.51 ± 0.04 <sup>b*</sup>

$\bar{x} \pm SD$ : ortalama  $\pm$  standart sapma, N: Hayvan sayısı, CMC: karboksümetil selüloz. CCL<sub>4</sub>: Karbon tetraklorür, a: Kontrol grubunun, CMC, CCL<sub>4</sub> ve küratif gruplara göre farkını gösterir: # p<0.05, ##p<0.01, ###p<0.001. b: CCL<sub>4</sub> grubunun, profilaktik gruplara göre farkını gösterir: \* p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001.





Şekil 32. Serum kreatinin düzeyleri

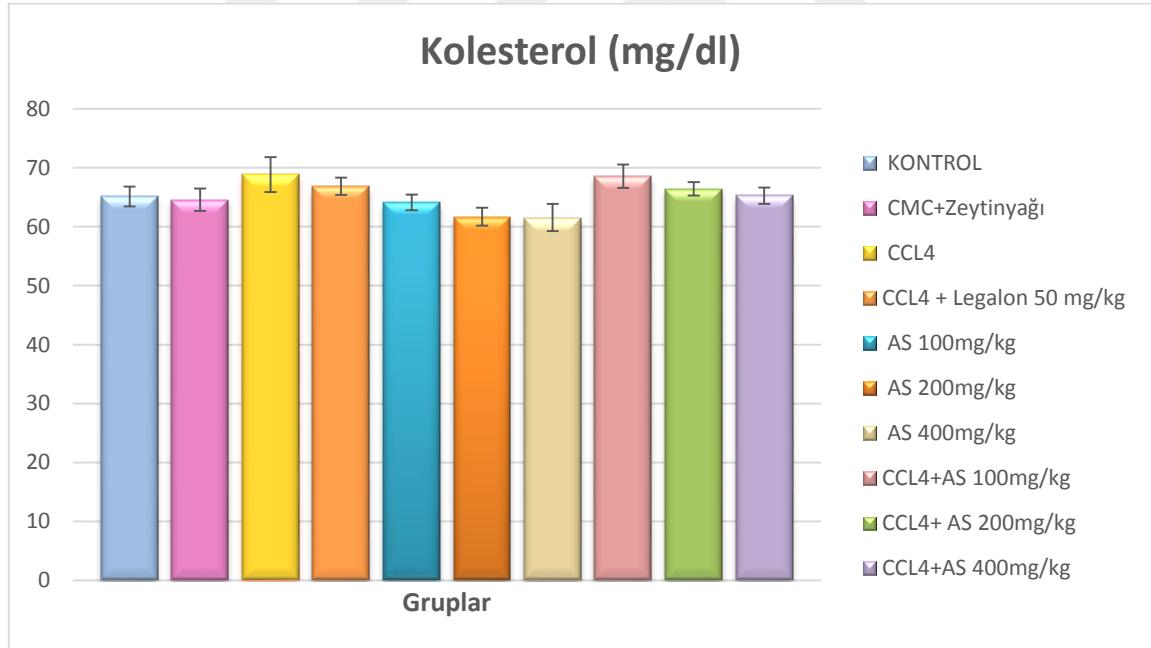
#### 4.2.9. Serum kolesterol (TC) düzeylerinin değerlendirilmesi

Kolesterol bakımından gruplar arasında elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan değerlendirildi. Buna göre; AS'ın sadece bitki ekstresi uygulanan (küratif) farklı dozları, kontrol grubuna göre serum kolesterol düzeyi bakımından anlamlı bir azalış göstermektedir ( $p < 0.05$ ). Ayrıca CCL<sub>4</sub> grubu, kontrol grubuna göre, kolesterol düzeyi bakımından istatistiksel önem açısından anlamlı bir artış göstermektedir ( $p < 0.05$ ). Kontrol grubu ile CMC grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). CCL<sub>4</sub> grubu ile CCL<sub>4</sub> uygulanan Legalon ve AS'nin 100 ve 200 mg/kg doz (profilaktik) grupları arasında, istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Ancak CCL<sub>4</sub> uygulanan AS'ın 400 mg/kg (profilaktik) grubu, CCL<sub>4</sub> grubuna göre, serum kolesterol düzeyi bakımından anlamlı bir azalış göstermektedir ( $p < 0.05$ ). Serum kolesterol düzeyi bakımından en yüksek değeri CCL<sub>4</sub> grubu alırken; en düşük değeri sadece bitki ekstresi uygulanan *A. schoenoprasum*'un 400 mg/kg (küratif) doz grubu almıştır. Gruplar arası farklar Tablo 11 ve Şekil 33'de gösterilmektedir.

**Tablo 12.** CCL<sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda *A. schoenoprasum* ekstresi ve Legalon'un serum kolesterol düzeylerine etkisi.

Kolesterol (mg/dl)	N	Doz	$\bar{x} \pm SD$
<b>Kontrol</b>	7		65.14 ± 1.68
<b>CMC</b>	7	10 ml/kg	64.57 ± 1.90
<b>CCL<sub>4</sub></b>	7	1 ml/kg	68.86 ± 2.97 <sup>a#</sup>
<b>CCL<sub>4</sub>+Legalon® (profilaktik)</b>	7	50 mg/kg	66.86 ± 1.46
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	100 mg/kg	64.14 ± 1.35 <sup>a#</sup>
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	200 mg/kg	61.71 ± 1.50 <sup>a#</sup>
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	400 mg/kg	61.57 ± 2.30 <sup>a#</sup>
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	100 mg/kg	68.57 ± 1.99
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	200 mg/kg	66.43 ± 1.13
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	400 mg/kg	65.29 ± 1.38 <sup>b*</sup>

$\bar{x} \pm SD$ : ortalama  $\pm$  standart sapma, N: Hayvan sayısı, CMC: karboksimetil selüloz. CCL<sub>4</sub>: Karbon tetraklorür, a: Kontrol grubunun, CMC, CCL<sub>4</sub> ve küratif gruplara göre farkını gösterir: # p<0.05, ##p<0.01, ###p<0.001. b: CCL<sub>4</sub> grubunun, profilaktik gruplara göre farkını gösterir: \* p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001



**Şekil 33.** Serum kolesterol düzeyleri

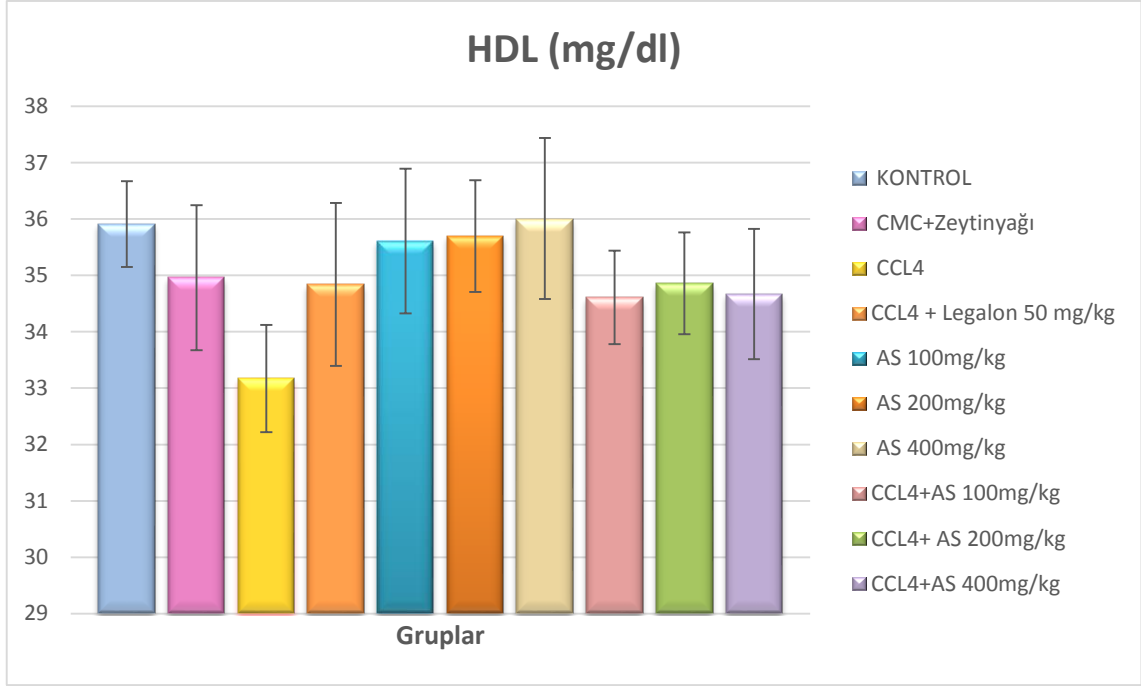
#### 4.2.10. Serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyinin değerlendirilmesi

HDL bakımından elde edilen sonuçlara göre, kontrol grubu, CMC ve AS'ın 100, 200 ve 400 mg/kg dozlarındaki (küratif) gruplara göre, istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermemiştir ( $p>0.05$ ). Ancak CCL<sub>4</sub> grubu, kontrol grubuna göre serum HDL düzeyi bakımından anlamlı bir düşüş göstermektedir ( $p<0.01$ ). CCL<sub>4</sub> uygulanan Legalon ve AS'ın farklı doz (profilaktik) grupları, yalnız CCL<sub>4</sub> uygulanan gruba göre, HDL düzeyi bakımından anlamlı bir fark göstermemektedir ( $p>0.05$ ). Gruplar arasında serum HDL bakımından en yüksek değeri AS'ın sadece bitki ekstresi uygulanan 400 mg/kg (küratif) grubu alırken; en düşük değeri CCL<sub>4</sub> grubu almıştır. Gruplar arası farklar Tablo 13 ve Şekil 34'de gösterilmektedir.

**Tablo 13.** CCL<sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda *A. schoenoprasum* ekstresi ve Legalon'un serum HDL düzeylerine etkisi.

HDL (mg/dl)	N	Doz	$\bar{x} \pm SD$
<b>Kontrol</b>	7		35.91 $\pm$ 0.76
<b>CMC</b>	7	10 ml/kg	34.96 $\pm$ 1.29
<b>CCL<sub>4</sub></b>	7	1 ml/kg	33.17 $\pm$ 0.95 <sup>a###</sup>
<b>CCL<sub>4</sub>+Legalon® (profilaktik)</b>	7	50 mg/kg	34.84 $\pm$ 1.45
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	100 mg/kg	35.61 $\pm$ 1.28
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	200 mg/kg	35.70 $\pm$ 0.99
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	400 mg/kg	36.01 $\pm$ 1.43
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	100 mg/kg	34.61 $\pm$ 0.83
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	200 mg/kg	34.86 $\pm$ 0.90
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	400 mg/kg	34.67 $\pm$ 1.16

$\bar{x} \pm SD$ : ortalama  $\pm$  standart sapma, N: Hayvan sayısı, CMC: karboksümetil selüloz. CCL<sub>4</sub>: Karbon tetraklorür, a: Kontrol grubunun, CMC, CCL<sub>4</sub> ve küratif gruplara göre farkını gösterir: # $p<0.05$ , ## $p<0.01$ , ### $p<0.001$ . b: CCL<sub>4</sub> grubunun, profilaktik gruplara göre farkını gösterir: \*  $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ .



**Şekil 34.** Serum HDL düzeyleri

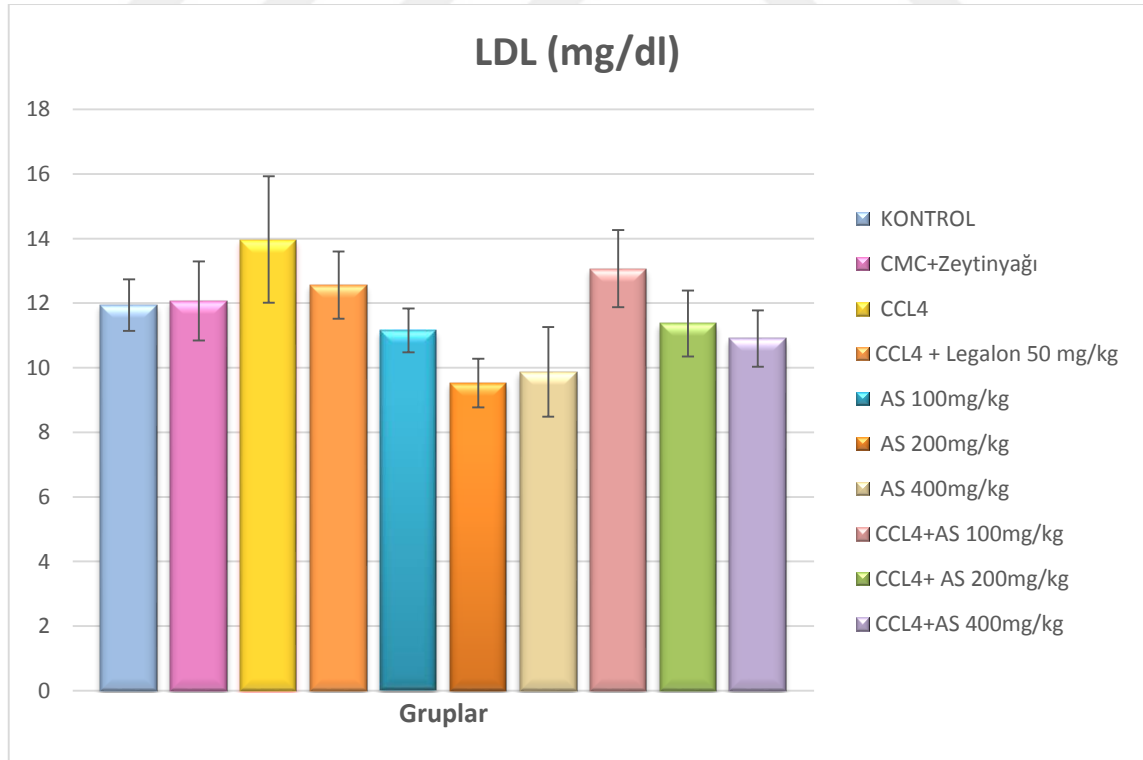
#### 4.2.11. Serum düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeylerinin değerlendirilmesi

Serum LDL bakımından gruplar arasındaki farklar değerlendirildiğinde; kontrol grubu ile CMC ve AS'ın 100 mg/kg (küratif) doz grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Ancak kontrol grubuna göre, AS'ın 200 mg/kg (küratif) grubu arasında  $p<0.01$  düzeyinde ve AS 400 mg/kg (küratif) grubu arasında serum LDL düzeyi bakımından, anlamlı bir azalma saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Sadece CCL<sub>4</sub> uygulanan grup, kontrol grubuna göre, LDL düzeyi bakımından anlamlı bir artış göstermektedir ( $P<0.05$ ). CCL<sub>4</sub> grubu ile profilaktik gruplar arasında yapılan karşılaştırmada; Legalon ve CCL<sub>4</sub> uygulanan AS'ın (100 mg/kg) grubu arasında anlamlı fark oluşmamıştır ( $p>0.05$ ). Öte yandan CCL<sub>4</sub> grubuna göre; CCL<sub>4</sub> uygulanan AS'ın (200 mg/kg) profilaktik grubu arasında  $p<0.01$  düzeyinde, CCL<sub>4</sub> uygulanan AS'ın (400 mg/kg) profilaktik grubu arasında ise HDL düzeyi bakımından istatistikî açıdan anlamlı bir fark gözlenmektedir ( $p<0.001$ ). Serum LDL düzeyi bakımından en yüksek değeri CCL<sub>4</sub> grubu alırken; en düşük değeri AS'nin sadece bitki ekstresi uygulanan (200 mg/kg) küratif grubu almıştır. Gruplar Tablo 14 ve Şekil 35'de gösterilmektedir.

**Tablo 14.** CCL<sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda *A. schoenoprasum* ekstresi ve Legalon'un serum LDL düzeylerine etkisi.

LDL (mg/dl)	N	Doz	$\bar{x} \pm SD$
<b>Kontrol</b>	7		11.94 $\pm$ 0.80
<b>CMC</b>	7	10 ml/kg	12.07 $\pm$ 1.23
<b>CCL<sub>4</sub></b>	7	1 ml/kg	13.97 $\pm$ 1.96 <sup>a#</sup>
<b>CCL<sub>4</sub>+Legalon® (profilaktik)</b>	7	50 mg/kg	12.56 $\pm$ 1.04
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	100 mg/kg	11.16 $\pm$ 0.68
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	200 mg/kg	9.53 $\pm$ 0.75 <sup>a##</sup>
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	400 mg/kg	9.87 $\pm$ 1.39 <sup>a#</sup>
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	100 mg/kg	13.07 $\pm$ 1.20
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	200 mg/kg	11.37 $\pm$ 1.02 <sup>b**</sup>
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	400 mg/kg	10.90 $\pm$ 0.87 <sup>b***</sup>

$\bar{x} \pm SD$ : ortalama  $\pm$  standart sapma, N: Hayvan sayısı, CMC: karboksümetil selüloz. CCL<sub>4</sub>: Karbon tetraklorür, a: Kontrol grubunun, CMC, CCL<sub>4</sub> ve küratif gruplara göre farkını gösterir: #p<0.05, ##p<0.01, ###p<0.001. b: CCL<sub>4</sub> grubunun, profilaktik gruplara göre farkını gösterir: \* p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001.



**Şekil 35.** Serum LDL düzeyleri

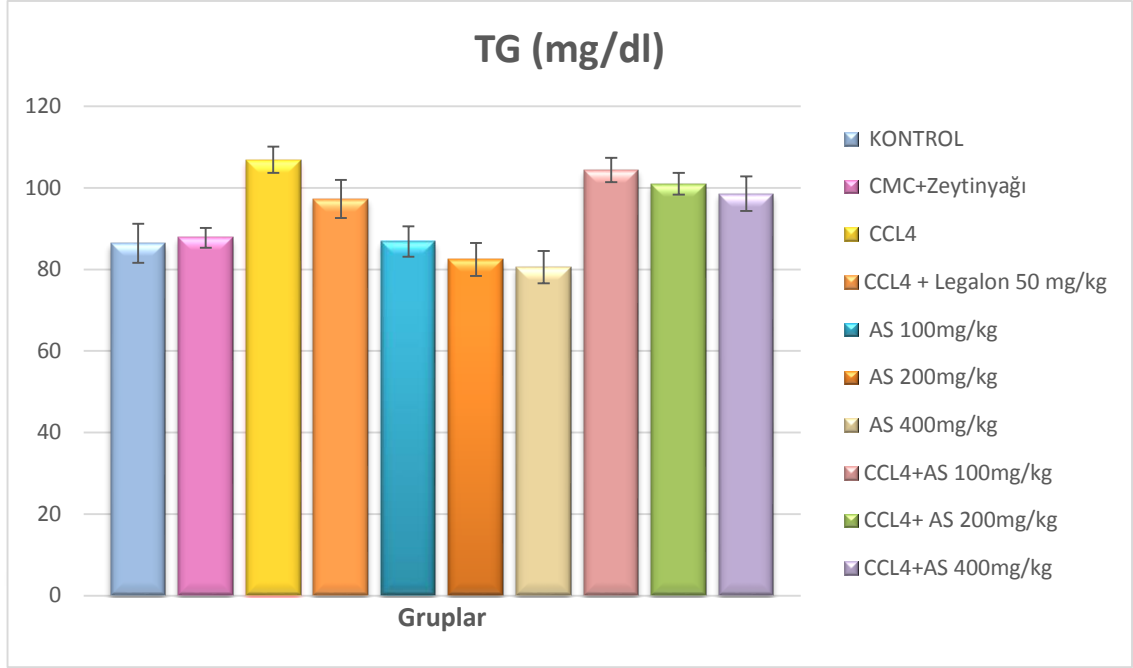
#### 4.2.12. Serum trigliserit (TG) düzeylerinin değerlendirilmesi

Trigliserit bakımından gruplar istatistiki açıdan değerlendirildiğinde; kontrol grubu ile CMC ve yalnız bitki ekstresi uygulanan AS'nin (100, 200, 400 mg/kg) farklı dozlardaki (küratif) grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Ancak CCL<sub>4</sub> grubu, kontrol grubuna göre anlamlı bir artış göstererek, serum TG düzeyinde anlamlı bir fark oluşturmaktadır ( $p<0.001$ ). CCL<sub>4</sub> uygulanan gruplar arasında ise AS'nin (100, 200 mg/kg) profilaktik doz grupları, yalnız CCL<sub>4</sub> uygulanan gruba göre anlamlı bir fark oluşturmamıştır ( $p>0.05$ ). Ancak CCL<sub>4</sub> grubuna göre, Legalon grubu  $P<0.001$  düzeyinde, AS'nin (400 mg/kg) profilaktik doz grubu ise  $p<0.01$  düzeyinde serum TG değerinde anlamlı bir azalış göstermektedir. Tüm gruplar arasında en yüksek değeri yalnız CCL<sub>4</sub> uygulanan grup alırken; en düşük değeri ise yalnız bitki ekstresi uygulanan AS'nin (400 mg/kg) küratif doz grubu almıştır. Ayrıca CCL<sub>4</sub> uygulanan profilaktik gruplar arasında ise en düşük değeri Legalon grubu almıştır. Gruplar arası farklar tablo 15 ve şekil 36'da gösterilmektedir.

**Tablo 15.** CCL<sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda *A. schoenoprasum* ekstresi ve Legalon'un serum TG düzeylerine etkisi.

TG (mg/dl)	N	Doz	$\bar{x} \pm SD$
<b>Kontrol</b>	7		86.43 $\pm$ 4.79
<b>CMC</b>	7	10 ml/kg	87.71 $\pm$ 2.43
<b>CCL<sub>4</sub></b>	7	1 ml/kg	106.90 $\pm$ 3.19 <sup>a###</sup>
<b>CCL<sub>4</sub>+Legalon® (profilaktik)</b>	7	50 mg/kg	97.29 $\pm$ 4.68 <sup>b***</sup>
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	100 mg/kg	86.86 $\pm$ 3.72
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	200 mg/kg	82.43 $\pm$ 4.04
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	400 mg/kg	80.57 $\pm$ 3.95
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	100 mg/kg	104.40 $\pm$ 2.99
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	200 mg/kg	101.00 $\pm$ 2.65
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	400 mg/kg	98.57 $\pm$ 4.24 <sup>b**</sup>

$\bar{x} \pm SD$ : ortalama  $\pm$  standart sapma, N: Hayvan sayısı, CMC: karboksimetil selüloz. CCL<sub>4</sub>: Karbon tetraklorür, **a**: Kontrol grubunun, CMC, CCL<sub>4</sub> ve küratif gruplara göre farkını gösterir: # $p<0.05$ , ## $p<0.01$ , ### $p<0.001$ . **b**: CCL<sub>4</sub> grubunun, profilaktik gruplara göre farkını gösterir: \*  $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ .



**Şekil 36.** Serum TG düzeyleri

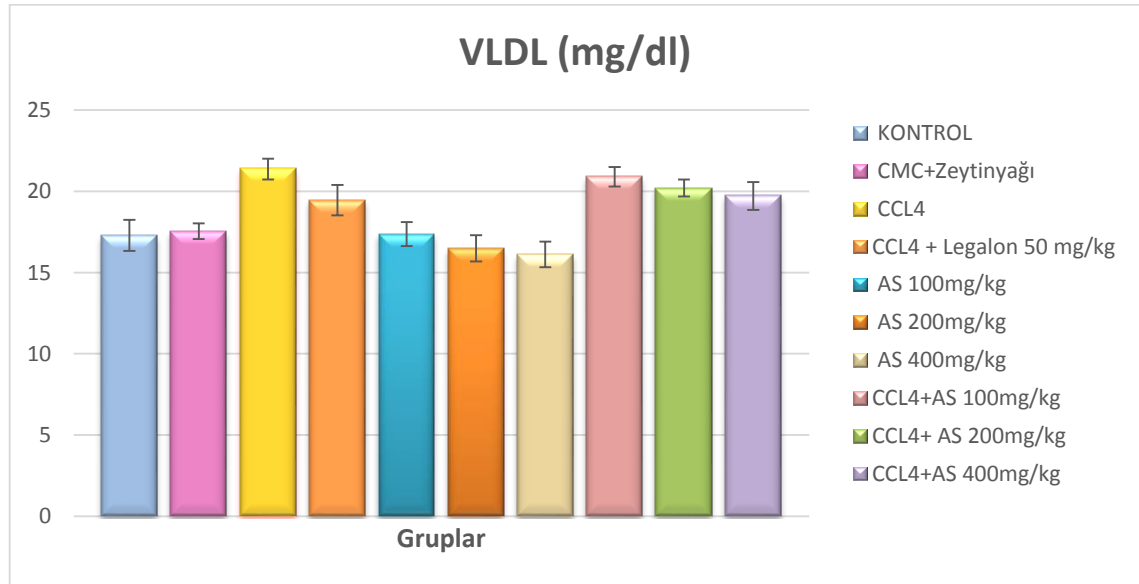
#### 4.2.13. Serum çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) düzeylerinin değerlendirilmesi

VLDL bakımından elde edilen sonuçlara göre; kontrol grubunun, CMC ve AS'nin (100, 200, 400 mg/kg) farklı dozlardaki küratif grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Öte yandan Kontrol grubuna göre; CCL<sub>4</sub> grubu arasında VLDL düzeyi bakımından anlamlı bir artış gözlenmektedir ( $p<0.001$ ). CCL<sub>4</sub> uygulanan AS'nin farklı doz (100, 200 mg/kg) profilaktik grupları, CCL<sub>4</sub> grubuna göre, anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Ancak CCL<sub>4</sub> uygulanan Legalon grubu, CCL<sub>4</sub> grubuna göre  $p<0.001$  düzeyinde anlamlı azalış gösterirken; aynı şekilde AS'nin (400 mg/kg) profilaktik grubuna göre de VLDL düzeyi bakımında anlamlı bir azalış göstermektedir ( $p<0.01$ ). Gruplar arasında en yüksek VLDL değerini CCL<sub>4</sub> grubu alırken; en düşük değeri ise yalnız bitki ekstresi uygulanan AS'nin 400 mg/kg küratif grubu almıştır. Öte yandan profilaktik gruplar arasında en yüksek değeri AS'nin 100 mg/kg dozu alırken; en düşük değeri Legalon grubu almıştır. Gruplar arası farklar Tablo 16 ve Şekil 37'de gösterilmiştir.

**Tablo 16.** CCL<sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda *A. schoenoprasum* ekstresi ve Legalon'un serum VLDL düzeylerine etkisi.

VLDL (mg/dl)	N	Doz	$\bar{x} \pm SD$
<b>Kontrol</b>	7		17.29 $\pm$ 0.96
<b>CMC</b>	7	10 ml/kg	17.54 $\pm$ 0.49
<b>CCL<sub>4</sub></b>	7	1 ml/kg	21.37 $\pm$ 0.64 <sup>a###</sup>
<b>CCL<sub>4</sub>+Legalon® (profilaktik)</b>	7	50 mg/kg	19.46 $\pm$ 0.94 <sup>b***</sup>
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	100 mg/kg	17.37 $\pm$ 0.74
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	200 mg/kg	16.49 $\pm$ 0.81
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	400 mg/kg	16.11 $\pm$ 0.79
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	100 mg/kg	20.89 $\pm$ 0.60
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	200 mg/kg	20.20 $\pm$ 0.53
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	400 mg/kg	19.71 $\pm$ 0.85 <sup>b**</sup>

$\bar{x} \pm SD$ : ortalama  $\pm$  standart sapma, N: Hayvan sayısı, CMC: karboksimetil selüloz. CCL<sub>4</sub>: Karbon tetraklorür, **a**: Kontrol grubunun, CMC, CCL<sub>4</sub> ve küratif gruplara göre farkını gösterir: #p<0.05, ##p<0.01, ###p<0.001. **b**: CCL<sub>4</sub> grubunun, profilaktik gruplara göre farkını gösterir: \* p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001.



**Şekil 37.** Serum VLDL düzeyleri.



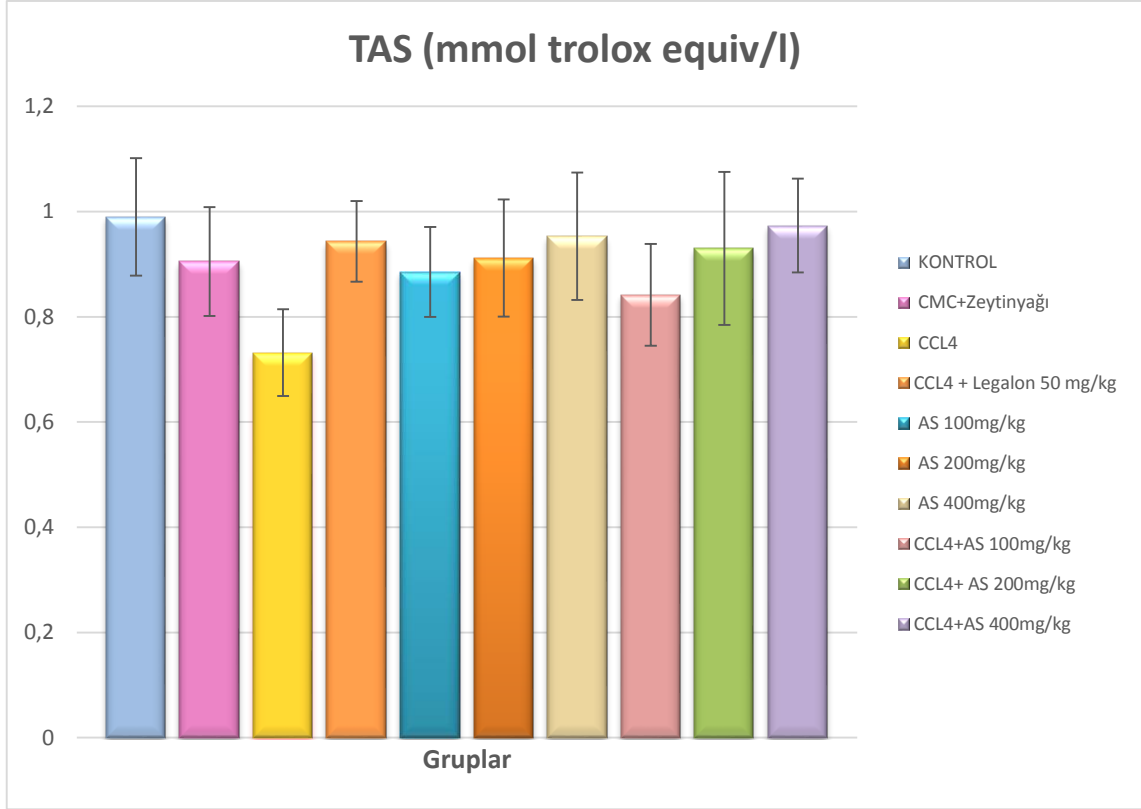
#### 4.2.14. Total antioksidan kapasite (TAS) düzeylerinin değerlendirilmesi

TAS bakımından elde edilen sonuçlara göre, gruplar değerlendirildi. Buna göre; CCL<sub>4</sub> grubu, kontrol grubuna göre, TAS düzeyi bakımından anlamlı bir azalma saptandı (p<0.01). Ancak kontrol grubu ile CMC ve AS'ın 100, 200 ve 400 mg/kg dozlardaki küratif gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05). CCL<sub>4</sub> grubuna göre, CCL<sub>4</sub> uygulanan Legalon grubu anlamlı bir artış gösterirken (p<0.05), CCL<sub>4</sub> uygulanan AS'ın (400 mg/kg) profilaktik grubuda serum TAS düzeyi bakımından anlamlı bir artış göstermiştir (p<0.01). CCL<sub>4</sub> grubu, CCL<sub>4</sub> uygulanan AS'ın farklı doz (profilaktik) grupları (100, 200 mg/kg) arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05). Tüm gruplar içerisinde serum TAS düzeyi bakımından en düşük değeri CCL<sub>4</sub> grubu alırken; en yüksek değeri kontrol grubu almıştır. Ayrıca profilaktik gruplar arasında en düşük değeri, AS'ın 100 mg/kg doz grubu alırken; en yüksek değeride AS'ın 400 mg/kg profilaktik doz grubu almıştır. Gruplar arası farklar Tablo 17 ve Şekil 38'de gösterilmektedir.

**Tablo 17.** CCL<sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda *A. schoenoprasum* ekstresi ve Legalon'un serum TAS düzeylerine etkisi.

TAS (mmol trolox equiv/l)	N	Doz	$\bar{x} \pm SD$
<b>Kontrol</b>	7		0.99 ± 0.11
<b>CMC</b>	7	10 ml/kg	0.91 ± 0.10
<b>CCL<sub>4</sub></b>	7	1 ml/kg	0.73 ± 0.08 <sup>a##</sup>
<b>CCL<sub>4</sub>+Legalon® (profilaktik)</b>	7	50 mg/kg	0.94 ± 0.08 <sup>b*</sup>
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	100 mg/kg	0.89 ± 0.09
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	200 mg/kg	0.91 ± 0.11
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	400 mg/kg	0.95 ± 0.12
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	100 mg/kg	0.84 ± 0.10
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	200 mg/kg	0.93 ± 0.15
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	400 mg/kg	0.97 ± 0.09 <sup>b**</sup>

$\bar{x} \pm SD$ : ortalama  $\pm$  standart sapma, N: Hayvan sayısı, CMC: karboksimetil selüloz. CCL<sub>4</sub>: Karbon tetraklorür, **a**: Kontrol grubunun, CMC, CCL<sub>4</sub> ve küratif gruplara göre farkını gösterir: #p<0.05, ##p<0.01, ###p<0.001. **b**: CCL<sub>4</sub> grubunun, profilaktik gruplara göre farkını gösterir: \* p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001.



Şekil 38. Serum TAS düzeyleri

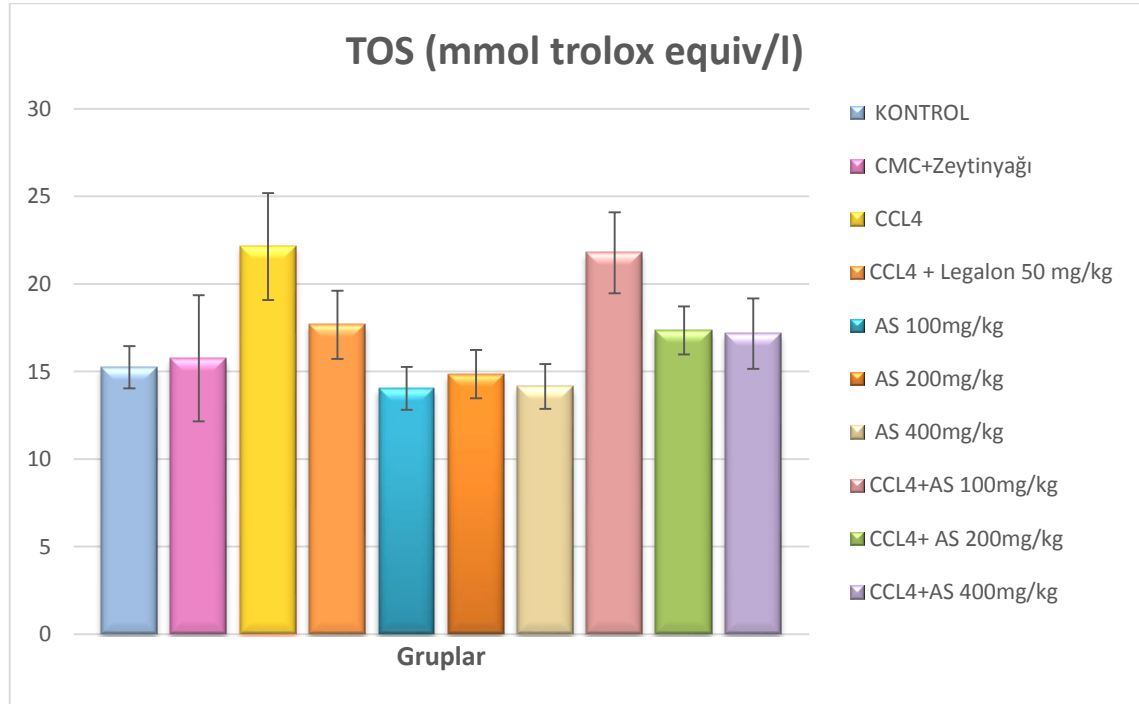
#### 4.2.15. Total oksidan kapasite (TOS) düzeylerinin değerlendirilmesi

Serum TOS düzeyleri elde edilen sonuçlara göre değerlendirildi. Buna göre; sadece CCL<sub>4</sub> uygulanan grup, kontrol grubuna göre serum TOS düzeyi bakımından anlamlı bir artış göstermektedir ( $p < 0.001$ ). Kontrol grubu ile CMC ve AS'nin 100, 200, 400 mg/kg dozlarındaki (küratif) gruplar arasında TAS düzeyi bakımından anlamlı bir fark oluşmamıştır ( $p > 0.05$ ). CCL<sub>4</sub> grubu, CCL<sub>4</sub> uygulanan AS'nin (100 mg/kg) grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Ancak CCL<sub>4</sub> uygulanan Legalon grubu  $p < 0.05$  düzeyinde ve AS'nin farklı dozlardaki (200, 400 mg/kg) profilaktik grupları ise  $p < 0.01$  düzeyinde serum TOS bakımından anlamlı bir azalma göstermektedir. Gruplar arasında serum TOS düzeyi bakımından en yüksek değeri CCL<sub>4</sub> grubu alırken; en düşük değeri ise AS'nin 100 mg/kg (küratif) grubu almıştır. Profilaktik gruplar arasında ise en yüksek değeri AS'nin 100 mg/kg doz grubu alırken; en düşük değeri de 400 mg/kg dozu almıştır. Gruplar arası farklar Tablo 18 ve Şekil 39'da gösterilmektedir.

**Tablo 18.** CCL<sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda *A. schoenoprasum* ekstresi ve Legalon'un serum TOS düzeylerine etkisi.

TOS (mmol trolox equiv/l)	N	Doz	$\bar{x} \pm SD$
<b>Kontrol</b>	7		15.24 $\pm$ 1.21
<b>CMC</b>	7	10 ml/kg	15.75 $\pm$ 3.60
<b>CCL<sub>4</sub></b>	7	1 ml/kg	22.14 $\pm$ 3.05 <sup>a###</sup>
<b>CCL<sub>4</sub>+Legalon® (profilaktik)</b>	7	50 mg/kg	17.67 $\pm$ 1.94 <sup>b*</sup>
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	100 mg/kg	14.03 $\pm$ 1.23
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	200 mg/kg	14.85 $\pm$ 1.39
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	400 mg/kg	14.15 $\pm$ 1.28
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	100 mg/kg	21.78 $\pm$ 2.31
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	200 mg/kg	17.35 $\pm$ 1.37 <sup>b**</sup>
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	400 mg/kg	17.16 $\pm$ 2.01 <sup>b**</sup>

$\bar{x} \pm SD$ : ortalama  $\pm$  standart sapma, N: Hayvan sayısı, CMC: karboksümetil selüloz. CCL<sub>4</sub>: Karbon tetraklorür, a: Kontrol grubunun, CMC, CCL<sub>4</sub> ve küratif gruplara göre farkını gösterir: #p<0.05, ##p<0.01, ###p<0.001. b: CCL<sub>4</sub> grubunun, profilaktik gruplara göre farkını gösterir: \* p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001.



**Şekil 39.** Serum TOS düzeyleri.

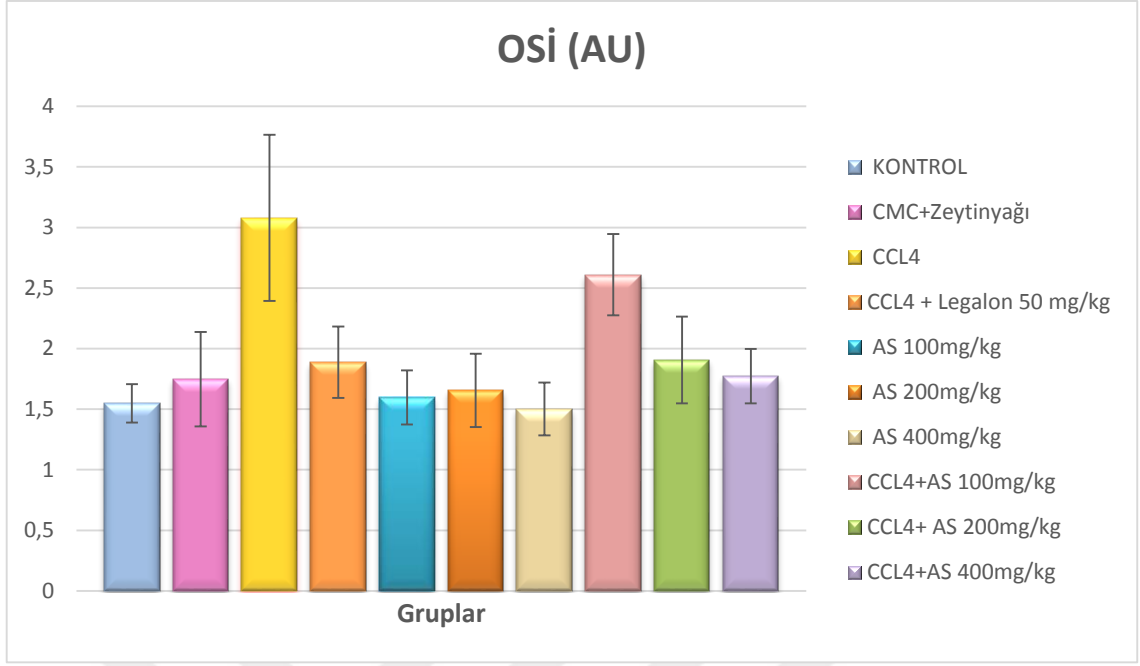
#### 4.2.16. Oksidatif stres indeksi (OSİ) düzeylerinin değerlendirilmesi

OSİ bakımından elde edilen sonuçlara göre istatistiki açıdan değerlendirildiğinde; kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada, CMC grubu anlamlı bir fark oluşturmamıştır ( $p>0.05$ ). Ayrıca AS'ın farklı dozlardaki (100, 200, 400 mg/kg) (küratif) grupları arasında yapılan karşılaştırmada istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Ancak sadece CCL<sub>4</sub> uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında serum OSİ düzeylerinde, kontrol grubuna göre anlamlı bir artış göstermektedir ( $P<0.001$ ). CCL<sub>4</sub> uygulanan (profilaktik) gruplar arasında, AS'ın (100 mg/kg) grubu, CCL<sub>4</sub>'e göre anlamlı bir fark oluşturmaz iken ( $p>0.05$ ); Legalon grubu  $p<0.001$  düzeyinde ve AS'ın farklı dozlardaki (200,400 mg/kg) (profilaktik) grupları, CCL<sub>4</sub> grubuna göre serum OSİ düzeylerinde anlamlı bir azalma göstermektedir ( $p<0.001$ ). Gruplar arasında serum OSİ düzeyleri bakımından en yüksek değeri yalnız CCL<sub>4</sub> uygulanan grup alırken; en düşük değeri ise yalnız bitki ekstresi uygulanan AS'ın 400 mg/kg doz grubu almıştır. Gruplar arası farklar Tablo 19 ve Şekil 40'da gösterilmektedir.

**Tablo 19.** CCL<sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda *A. schoenoprasum* ekstresi ve Legalon'un serum OSİ düzeylerine etkisi.

OSİ (Arbitrary Unit)	N	Doz	$\bar{x} \pm SD$
<b>Kontrol</b>	7		1.55 $\pm$ 0.16
<b>CMC</b>	7	10 ml/kg	1.75 $\pm$ 0.39
<b>CCL<sub>4</sub></b>	7	1 ml/kg	3.08 $\pm$ 0.69 <sup>a###</sup>
<b>CCL<sub>4</sub>+Legalon® (profilaktik)</b>	7	50 mg/kg	1.89 $\pm$ 0.29 <sup>b***</sup>
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	100 mg/kg	1.60 $\pm$ 0.22
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	200 mg/kg	1.66 $\pm$ 0.30
<b><i>A. schoenoprasum</i> (küratif)</b>	7	400 mg/kg	1.50 $\pm$ 0.22
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	100 mg/kg	2.61 $\pm$ 0.34
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	200 mg/kg	1.91 $\pm$ 0.36 <sup>b***</sup>
<b>CCL<sub>4</sub>+<i>A. schoenoprasum</i> (profilaktik)</b>	7	400 mg/kg	1.77 $\pm$ 0.22 <sup>b***</sup>

$\bar{x} \pm SD$ : ortalama  $\pm$  standart sapma, N: Hayvan sayısı, CMC: karboksimetil selüloz. CCL<sub>4</sub>: Karbon tetraklorür, **a**: Kontrol grubunun, CMC, CCL<sub>4</sub> ve küratif gruplara göre farkını gösterir: # $p<0.05$ , ## $p<0.01$ , ### $p<0.001$ . **b**: CCL<sub>4</sub> grubunun, profilaktik gruplara göre farkını gösterir: \*  $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ .



**Şekil 40.** Serum OSİ düzeyleri.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Karaciğer karbonhidratları, lipidleri, proteinleri ve ksenobiyotikleri detoksifiye eden ve ilaçları metabolize etmede hayati bir rol oynayan vücudun en büyük salgı organıdır. Ancak ilaçlara, çevresel toksik maddelere ve diğer ksenobiyotiklere uzun süre maruz kalınması durumunda, karaciğerde hasara sebep olmaktadır. Bu hasar sonucu oluşan serbest radikallere karşı vücudun antioksidan savunma mekanizması yetersiz kalmakta ve çeşitli hastalıklar ortaya çıkmaktadır.

Halen küresel bir sağlık sorunu olan karaciğer hastalıkları, akut veya kronik hepatit (enflamatuvar karaciğer hastalıkları), hepatoz (enflamatuvar olmayan hastalıklar) ve siroz (karaciğer fibrozisine yol açan dejeneratif hastalık) olarak sınıflandırılabilir. Karaciğer hastalıkları için tercih edilen tedavilerde tartışmalıdır. Çünkü bu hastalıkların tedavisi için kullanılan sentetik ilaçlar yetersiz olmakla birlikte, bazen ciddi yan etkilere de neden olabilmektedir. Bu sebeple insanlar çeşitli hastalıkların tedavisinde alternatif tedavi yöntemleri ile çare aramakta; bu anlamda en çok da bitkileri tercih etmektedirler. Çünkü bitkisel ilaçların tedavi açısından etkin ve daha az yan etkilere sahip, nispeten düşük maliyetli tedavi seçeneği olması, son on yılda alternatif ilaç arayışının sonucu olarak araştırmacıların bitki kökenli geleneksel ilaçlara ilgisinin artmasına neden olmaktadır (Kumar ve ark., 2013; Samani ve ark., 2015; Abima Shazhnia ve ark., 2018).

*A. schoenoprasum*, Doğu Anadolu'da özellikle Van ilimizde halk arasında otlu peynire katılarak tüketilen bir bitkidir. Antihipertansif, antibakteriyel ve antiinflamatuvar etkileri olduğu bildirilen ve halk arasında akciğer hastalıklarında, güneş yanıklarında, ağrı kesici ve iştah açıcı olarak kullanılan *A. schoenoprasum*'un, yapılan literatür taramalarında karaciğer hasarındaki etkilerine yönelik herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada silimarin içeren bitkisel kökenli preparat olan Legalon, karaciğer sirozunun tedavisinde standart olarak kullanılan bir ajan olduğu için tercih edildi. *Silybum marianum* (Süt devedikeni), karaciğer hasarının tedavisinde en çok denenen ve üzerinde birçok çalışmanın yapıldığı bitki türüdür. Bitkinin aktif kompleksi tohumlarında bulunan lipofilik bir ekstreindir. Silimarin, serbest radikal üretimini ve lipid peroksidasyonunu azaltarak antioksidan etkinlik göstermektedir. Alkolik karaciğer hastalığı, viral hepatit ve

toksin kaynaklı karaciğer hastalıklarını tedavi etmede yaygın olarak kullanılmaktadır (Hughes ve Hydrie, 2015; Orhan ve ark., 2016; Abenavoli ve Milic, 2017; Linkner ve Humphreys, 2018).

Karbon tetraklorür, karaciğerde hasar yapıcı etkisini hepatositler üzerine etki ederek, granülsüz endoplazmik retikulumda bulunan sitokrom P450 enzim sistemi aracılığıyla, toksik metabolitleri olan triklorometil ( $CCL_3$ ) ve triklorometil peroksil'in ( $CCL_3O_2$ ) oksijen ile kolay reaksiyona giren serbest radikallere dönüşümü ile başlatmaktadır. Hücre membranında doymamış yağ asitleri ile reaksiyona giren  $CCL_4$  lipid peroksidasyonu üzerinden lipid hasarı oluşturmaktadır. Ayrıca  $CCL_4$  radikalleri direkt olarak hepatosit hücre membranına bağlanarak hücre yıkımını gerçekleştirmektedir. Bu hasar sonucu hücre içine kalsiyum girişinde artma olmakta ve bunun sonucunda hücre ölümü gerçekleşmektedir. Karaciğer hücre bütünlüğünün lipid peroksidasyonu ile bozulması sonucunda hücre sitoplazmasında yer alan enzimler plazmaya geçmekte ve düzeylerinde artış olmaktadır (Boll ve ark., 2001; Emek, 2014; Yaman ve Atasever, 2016).

$CCL_4$ 'ün sıçanlarda farklı dozlarda akut olarak uygulandığı çalışmalarda, karaciğer dokusunda, sentrilobüller alanda orta derecede nekroz, hidropik değişiklikler ile özellikle sentral bölge sinuzoidlerinde makrofaj ve lenfositten yoğun yangısal hücre infiltrasyonları ve sentral venlerde konjesyon, hepatositlerde sitoplazmik vakuolizasyon, midzonal ve peri portal hepatositlerde hafiften şiddetliye kadar değişen yağlanma gözlemlendiği bildirilmektedir (Gnanaprakash ve ark., 2010; Yaman ve Atasever, 2016). Karbon tetraklorür dozunu 1ml/kg kullanan El-Hadary ve Hassanien (2016), sıçanların karaciğer dokusunda hepatositlerde yağlanma, sentral lobüllerde nekroz, hepatik fibroz meydana geldiğini ifade etmektedirler. Gupta ve ark.'ları (2011), 1ml/kg ip olarak uygulanan  $CCL_4$ 'ün sıçanlarda, sentral venlerde yağlanma ve tıkanıklık, balon dejenerasyonu, nekroz ve hücresel kayıpların görüldüğünü ayrıca Ali ve ark.'ları (2010) ve El-Sayed ve ark.'ları (2011),  $CCL_4$ 'ün 1ml/kg'lık tek dozu ile karaciğer nekrozu oluşturduklarını bildirmektedirler.

Bu çalışmada  $CCL_4$ 'ün 1ml/kg'lık tek dozu ile karaciğer nekrozu modeli oluşturuldu. Histopatolojik bulgularımızın sonuçlarına göre, sadece  $CCL_4$  uygulanan grupta, sıçanların karaciğer dokuları incelendiğinde, serozada ödem ve serozadan

paranşime doğru ilerleyen mononükleer hücre infiltrasyonu belirlendi. Paranşim doku da özellikle sentral bölgede şiddetli hidropik dejenerasyon ve koagulasyon nekrozu, hepatositlerde yağ vakuolleri ve damarlarda şiddetli hiperemi görüldü. Bu bulgular, yukarıdaki araştırmacıların çalışmalarını desteklemekle birlikte, toksik ajan (CCL<sub>4</sub>) grubu ile oluşturulan karaciğer toksisitesi ve ardından oluşan histopatolojik değişikliklerin, CCL<sub>4</sub> radikallerinin hepatosit hücre membranına kovalent bağlanarak hücre yıkımını gerçekleştirmesi (Boll ve ark., 2001) ile oluşan lipid peroksidasyon sonucu, hücre içine kalsiyum iyonun girişinin artması, ayrıca karaciğer hücre bütünlüğünün bozulması ile membran akışkanlığının azalması (Yaman ve Atasever, 2016) ve oksidatif stres ile birlikte hücrelerde (hepatositlerde) mitokondriyal hasar sonucuna bağlı olarak, yağ asitlerinin esterleşerek, hücrelerde trigliserit birikimine (Santra ve ark., 2007) neden olmasından kaynaklanabileceği düşünülebilir.

*A. schoenoprasum*'un sadece bitki ekstresinin uygulandığı (100, 200 ve 400 mg/kg) gruplarda karaciğer dokularının normal histolojik yapıda olduğu belirlendi. Bu sonuçlar, *A. schoenoprasum*'un yalnız bitki ekstresi uygulanan farklı dozlarının karaciğer dokusu üzerinde herhangi bir toksik etkisinin olmadığını göstermektedir.

Standart kontrol olan Legalon®'un CCL<sub>4</sub> ile uygulandığı grupta karaciğer dokusunda hepatositlerde çok hafif düzeyde hidropik dejenerasyonu, damarlarda ve sinüzoidlerde hiperemi görüldü. Bu çalışmada kullanılan Legalon, silimarin içeren bitkisel kökenli preparattır. Silimarinin CCL<sub>4</sub> kaynaklı karaciğer nekrozu üzerine etkisini antioksidan aktivitesi sonucu, serbest radikal üretimini ve lipid peroksidasyonu azaltarak göstermektedir. Bu faydalı etkileri bir çok çalışmada gösterilmektedir (Yadav ve ark., 2008; Mahmoud ve Fahmy, 2012; Al-Rasheed ve ark., 2014; Sokar ve ark., 2017; Saleh Gazwi ve Mahmoud, 2019).

*A. schoenoprasum*'un CCL<sub>4</sub> ile birlikte uygulandığı gruplarda; *A. schoenoprasum*'un 100 mg/kg dozunda karaciğer dokusunda, serozada orta düzeyde serozitis, paranşim dokuda orta şiddette sentral bölgede hidropik dejenerasyon ve nekroz, damarlarda hiperemi görüldü. CCL<sub>4</sub> ile birlikte *A. schoenoprasum*'un 200 mg/kg dozunda uygulandığı grupta ise karaciğer dokusu incelendiğinde, hafif düzeyde serozitis, sentral bölgede hepatositlerde orta şiddette hidropik dejenerasyon ve koagulasyon nekrozu ve damarlarda hiperemi görüldü. Ayrıca CCL<sub>4</sub> ile *A. schoenoprasum*'un 400 mg/kg dozunda



uygulandığı grupta karaciğer dokusu, sentral bölgede hafif düzeyde hidropik dejenerasyon, koagülasyon nekrozu ve damarlarda hafif hiperemi tespit edildi. Histopatolojik sonuçlara göre, CCL<sub>4</sub> ile oluşturulan karaciğer nekrozunda *A. schoenoprasum*'un doza bağlı olarak, karaciğerde oluşan histopatolojik değişikliklere olumlu etkisinin; serbest radikalleri süpürücü etkisinden dolayı antioksidan özelliğine (Stajner ve ark., 2004; Stajner ve popovic, 2009; Stajner ve ark., 2011), antibakteriyel etkisi ile içeriğinde bulunan (diallil disulfid, diallil trisulfid ve diallil tetrasulfid) kükürt bileşiklerine (Zeng ve ark., 2017; Singh ve ark., 2017), ayrıca oksidatif stresin azaltılması ile fagositozu inhibe ederek sergilediği antiinflamatuvar etkinliğinden (Parvu ve ark., 2014) kaynaklı olabileceği söylenebilir.

Histopatolojik veriler, Standart grup olan Legalon'un, *A. schoenoprasum*'un 100 ve 200 mg/kg dozlarına göre daha etkili olduğunu gösterirken; 400 mg/kg dozunda uygulanan grup ile benzer düzeyde terapotik etki gösterdiği belirlendi. *A. schoenoprasum* grupları arasında yapılan karşılaştırmada, doza bağlı olarak *A. schoenoprasum*'un 400 mg/kg dozunun, 100 ve 200 mg/kg dozlarına göre daha fazla etkili olduğunu göstermektedir.

Karaciğer nekrozu sonucunda hücre bütünlüğünün bozulması ile birlikte hücre sitoplazmasında yer alan ALT ve AST enzimleri plazmaya geçmekte ve bu enzimlerin plazma düzeylerinde artış olmaktadır (Yaman ve Atasever, 2016). Khan ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışmada, CCL<sub>4</sub> uygulanan sıçanların plazmasında hepatik ve böbrek hasarının değerlendirilmesi için kullanılan enzimatik biyobelirteçlerden olan ALT ve AST düzeylerinin kontrol grubuna göre iki kat yükseldiği bildirilmektedir. Farklı araştırma (Yaman ve Atasever, 2016) grubu da yaptığı çalışmada, 1ml/kg ip tek doz CCL<sub>4</sub> uygulanan sıçanlarda serum ALT ve AST düzeyini 2 kat yükselttiğini bildirmektedir. Vuda ve arkadaşlarının (2012), CCL<sub>4</sub>'ün 1ml/kg tek doz uygulandığı çalışmada, karaciğerde yüksek konsantrasyonda bulunan ALT ve AST enzimlerinin, plazmadaki artışının nedeni olarak; karaciğer dokusunda hepatosit, nekroz ya da hücre zarı permabilitesinin bozulması sonucu oluştuğunu bildirmektedirler.

Bu çalışmada, CCL<sub>4</sub> grubunda serum ALT düzeyinin, kontrol ve sadece *A. schoenoprasum* ekstresi uygulanan gruplara göre yaklaşık olarak 2 kat, serum AST düzeyinin ise yaklaşık olarak üç kat arttığı tespit edildi. *A. schoenoprasum*'un CCL<sub>4</sub> ile

birlikte uygulanan grupları ile Legalon grubundaki ALT ve AST enzim düzeylerinin, sadece CCL<sub>4</sub> uygulanan gruba göre azaldığı belirlendi. Mahmoodzadeh ve arkadaşları (2017) ile Kalegari ve arkadaşları (2014) deneysel karaciğer nekrozunda Legalon (silimarin) tedavisi ile artan plazma ALT ve AST düzeylerinin azaldığını bildirmektedir. Yapılan literatür taramalarında *A. schoenoprasum* bitkisinin CCL<sub>4</sub> veya diğer hepatotoksik ajanlar ile oluşturulan karaciğer hasarı modellerinde tedavi edici etkisine yönelik herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle *Allium* cinsi diğer bitkiler ile yapılan çalışmalar incelendi. Shaik ve arkadaşları (2018) tarafından yapılan çalışmada; *A. cepa* (soğan) türü bitkinin 100 mg/kg dozunun, CCL<sub>4</sub> ile indüklenen karaciğer hasarında CCL<sub>4</sub> grubuna göre ALT ve AST enzim düzeylerinde istatistiksel olarak bir fark oluşturmaz iken; 200 ve 400 mg/kg dozlarının bu enzimlerin düzeylerini azalttığı bildirilmektedir. Stajner ve arkadaşları (2011) ile Singh ve arkadaşları (2017) yaptıkları in vitro çalışmalarda, *A. schoenoprasum* bitkisinin fitokimyasal analiz sonuçlarına göre; içeriğinde bulunan flavonoid bileşenlerinden olan kuarsetin, kaempferol, antosiyanin, vitamin E ve selenyum'un, karaciğer hasarı deney modellerinde karaciğer koruyucu etkinliği gösterilen bileşenlerdir. Yapılan çalışmalarda bu bileşenlerin ALT ve AST enzim düzeylerini azalttığı bildirilmektedir (Manna ve ark., 1996; Wang ve ark., 2015; Coballase-Urrutia ve ark., 2013; Zang ve ark., 2017; Sun ve ark., 2018).

Deney çalışmamızın sonuçları literatürler ile uyumluluk göstermektedir. Bu çalışmada, CCL<sub>4</sub> ile indüklenen karaciğer hasarında artan plazma ALT ve AST enzim düzeylerinin *A. schoenoprasum*'un 100 mg/kg'lık tedavi dozu ile CCL<sub>4</sub> grubuna göre istatistiki açıdan anlamlı bir fark oluşturmaz iken; 200 ve 400 mg/kg'lık bitki dozlarının CCL<sub>4</sub> grubuna göre enzim düzeylerini azalttığı belirlendi. Ayrıca *A. schoenoprasum*'un 400 mg/kg dozunun, standart grup olan Legalon'a göre AST düzeyini daha fazla düşürdüğü belirlendi. Bu sonuçlara göre; *A. schoenoprasum*'un doza bağlı olarak karaciğer hasarında oksidatif stresi azaltarak, enzim düzeyleri üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Karaciğer nekrozunun belirteçlerinden birisi de serum Alkalen fosfataz (ALP) enzim düzeyleridir. Alkalen fosfataz; safra kanallarında, kemikte, bağırsakta, plasentada ve tümörlerde bulunan bir enzimdir. Serum alkalen fosfataz seviyesindeki yükselmeler, hepatobiliyer hastalıklarla birlikte normal büyüme, iyileşme kırıkları, D vitamini

eksikliği, kemik hastalığı, hamilelik ve malignite ile birlikte de görülmektedir. Alkalen fosfataz seviyesinin yükselmesi kolestaz ve hepatoselüler hastalıklar ile ilişkilendirilmektedir (Telega, 2018a; Telega, 2018b). CCL<sub>4</sub> ile oluşturulan karaciğer hasarında plazma ALP düzeylerinde artış olduğu yapılan farklı çalışmalarda gösterilmektedir (Bahashwan ve ark., 2015; Koballase-Urrutia ve ark., 2017; Kuriakose ve ark., 2017; Laouar ve ark., 2017). Bu çalışmada, CCL<sub>4</sub> ile oluşturulan karaciğer hasarında, karaciğer hücre bütünlüğünün bozulması ile plazmadaki ALP düzeyinde anlamlı artış olduğu görülmektedir. CCL<sub>4</sub> uygulanan gruplarda ALP düzeylerinin kontrol grubuna göre yükselttiği belirlenirken; *A. schoenoprasum*'un farklı tedavi dozlarının, CCL<sub>4</sub>'e göre değerlendirildiğinde serum ALP düzeylerini azalttığı; *A. schoenoprasum*'un farklı dozları arasında 400 mg/kg dozunun istatistik anlamlılık gösterdiği belirlendi. Ayrıca standart olarak kullanılan Legalon'un, serum ALP düzeyini anlamlı derecede düşürdüğü belirlendi. CCL<sub>4</sub> nedenli karaciğer hasarı sonucunda lipid peoksidasyonunun oluşması, hücre membranlarında lizozomal dengenin bozulması veya hücre geçirgenliğinin artmasının yanında plazma ALP düzeyinde artışa neden olabilmektedir. *A. schoenoprasum*'un terapötik etkisinin, Timite ve arkadaşlarının (2013) bildirdikleri gibi, organosülfür bileşenlerinden özellikle alilisülfid ve flavonoidlerin savunmasız hedef hücrelerde metabolik detoksifikasyon reaksiyonu sonucu oluşabilecek hasarı inhibe ederek önleyebileceğini bildirilmektedir.

Karaciğer rahatsızlıklarının belirlenmesinde biyokimyasal belirteçlerden olan albumin (ALB) karaciğerde sentezlenen proteinlerdendir. Total protein (TP) seviyelerindeki değişiklikler çoğunlukla albümin konsantrasyonundaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır (Mayer ve Donnelly, 2013). CCL<sub>4</sub> ile oluşturulan karaciğer nekrozunda plazma TP ve ALB düzeylerinin azaldığı farklı çalışmalarda bildirilmektedir (Rajangam ve Christina 2013; El-Hadary ve Hassanien 2015; Kokhdan ve ark., 2017; Shahwan ve Al Abdin, 2018). Bu çalışmada CCL<sub>4</sub> ile oluşturulan karaciğer harabiyetinde, serum TP ve ALB düzeylerinde azalma olduğu belirlendi. Mahmud ve arkadaşları (2012) ile Ubhennin ve arkadaşları (2016) yaptıkları çalışmalarda, CCL<sub>4</sub> ile oluşturulan karaciğer hasarında azalan serum TP ve ALB düzeylerinin silimarin tedavisi ile arttığı bildirilmektedir. *Allium* türleri ile yapılan çalışmalarda, *Allium sativum*'un (sarımsak), kurşun ile indüklenen hepatotoksisite modelinde azalan TP düzeylerini artırdığı bildirilmektedir (Sharma ve ark., 2010). *Allium sativum*'un karaciğer koruyucu etkisinin

temelinde, bitkinin içeriğinde bulunan organosülfür bileşiklerinin serbest radikal temizliğindeki rolü ile ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır. Allisin, sarımsak organosülfürlerinin önemli bir bileşeni olup antioksidan etkileri olduğu bilinmektedir. Allisin'e ek olarak alliin, allil sistein, allil disülfür ve dialil disülfür gibi diğer sarımsak organosülfürlerinin de antioksidan özelliklere sahip olduğu ve çeşitli ROS tiplerini nötralize edebileceği bildirilmektedir (Sharma ve ark., 2010). Bu çalışmada, CCL<sub>4</sub> ile oluşturulan karaciğer hasarında plazma TP ve ALB düzeylerinin azaldığı belirlendi. Kontrol grubuna göre, *A. schoenoprasum*'un yalnız uygulandığı gruplarda TP ve ALB düzeylerinde anlamlı bir fark oluşmadı. CCL<sub>4</sub> ile birlikte *A. schoenoprasum*'un farklı dozlardaki tedavi gruplarında, sadece 400 mg/kg dozunun istatistiki açıdan anlamlı olduğu belirlendi. Standart grup olarak kullanılan Legalon, CCL<sub>4</sub> grubuna göre TP ve ALB düzeyinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadı. *A. schoenoprasum*'un 400 mg/kg dozunun CCL<sub>4</sub> kaynaklı karaciğer hasarında azalan TP ve ALB düzeyini Legalona göre anlamlı şekilde düzelttiği belirlendi. *A. schoenoprasum*'un bu etkisinin Sharma ve ark.'larının (2010) bildirdikleri gibi; diğer *Allium* türlerinde de bulunan organo sülfür bileşiklerinin (allisin, alliin, allil sistein, allil disülfür ve dialil disülfür) antioksidan özelliklere sahip olması ve serbest radikalleri inhibe edici etkisinin olabileceğini göstermektedir.

Karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan kan belirteçlerinden birisi de Laktat Dehidrogenaz (LDH) enzimidir. LDH çeşitli vücut dokularında bulunur. İzoenzim fraksiyonları doku hasarının tipini belirlemek için kullanılır. LDH, membran bütünlüğünü ölçen kolorimetrik bir sitotoksisite analiz göstergesidir. LDH seviyesi normal hücrelere kıyasla hasarlı hücrelerde daha fazladır. LDH kalpte, beyinde, böbreklerde, karaciğer ve iskelet kasında bulunur (Tietze ve ark. 2012; Abhishek ve ark., 2018). CCL<sub>4</sub> ile oluşturulan karaciğer nekrozunda LDH düzeylerini artırdığı farklı çalışma gruplarında bildirilmektedir (Mahmoud ve ark., 2012; El-haskoury ve ark, 2018; Carolini Thiesen ve ark., 2018; Rahmouni ve ark., 2017). CCL<sub>4</sub> kaynaklı karaciğer hasarında LDH düzeyinin artışı ve silimarin tedavisi ile artan LDH seviyelerinin azaldığına yönelik çalışmalarda bulunmaktadır (Kuriakose ve ark., 2017; Eltahir ve Nazmy, 2018). Yapılan literatür taramasında; *A. schoenoprasum*'un LDH düzeyi üzerindeki etkisini gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Ancak diğer *Allium* türleri ile yapılan karaciğer koruyucu etki çalışmalarında, *Allium hirtifolium*'un

streptozotosin kaynaklı karaciğer hasarında yükselen LDH enzim düzeyini, tedavi edilen gruplarda azaltılabileceği vurgulanmaktadır (Javad ve ark., 2012). Bu çalışmada sadece CCL<sub>4</sub>'ün uygulandığı grupta LDH enzim düzeylerinin, kontrol ve *A. schoenoprasum*'un yalnız uygulandığı gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde arttığı gözlemlendi. Ayrıca *A. schoenoprasum* ve Legalon profilaktik gruplarının, yalnız CCL<sub>4</sub> uygulanan gruba göre yükselen LDH enzim düzeylerini istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşürdüğü belirlendi. *A. schoenoprasum*'un 200 ve 400 mg/kg'lık tedavi grupları ile Legalon grubu benzer düzeyde etkinlik gösterdi. Bu sonuçlar *A. schoenoprasum*'un antioksidan etkisinden olabileceği (Stajner ve ark., 2004; Parvu ve ark., 2014), ayrıca CCL<sub>4</sub>'ün karaciğer hücreleri üzerindeki oksidan etkilerine karşı *Allium* türlerinin koruyucu etkisinin olduğu (Miri ve Roughani, 2018) ve düzenli olarak tüketilen *Allium* türlerinin karaciğer hasarını önleyici etkisinin (Sohail ve ark., 2011) karaciğer hücre hasarı sonucu artan serum LDH düzeyini azaltılabileceğini düşündürmektedir.

Sıçanlarda CCL<sub>4</sub> ile oluşturulan karaciğer nekrozunda serum glikoz düzeyleri ile ilgili farklı çalışmalarda, CCL<sub>4</sub>'ün serum glikoz düzeyini azalttığını (Breikaa ve ark., 2013; Althnaian ve ark., 2013) veya arttırdığı yönünde (Abdel-Salam ve ark., 2007; Martha ve ark., 2009; Öztürk ve ark., 2012) farklı deneysel modellerde bildirilmiştir. Ayrıca yapılan farklı çalışmalarda serum glikoz düzeylerini artırmadığıda bildirilmiştir (Ahsan ve ark., 2009; Atasever ve ark., 2017). Deneysel çalışmamızda CCL<sub>4</sub> ve profilaktik grupları, kontrol grubuna göre sayısal olarak azalış göstermesine rağmen istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik tespit edilmedi. Yalnız uygulanan *A. schoenoprasum*'un farklı dozlardaki gruplarında ise 200 mg/kg dozu istatistiksel anlamlılık açısından CCL<sub>4</sub> ile tedavi gruplarına göre artış gösterdiği belirlendi. Sonuç olarak çalışmamızda CCL<sub>4</sub> ile karaciğer hasarında serum glikoz düzeylerindeki azalışın, hepatosit hücrelerinde (Decubellis ve Mayer, 2013) oluşan hasar sonucu enerji metabolizmasını etkileyebileceği yorumlanmaktadır.

Karbon tetraklorür'ün böbrek üzerindeki toksik etki mekanizması, karaciğerde oluşturduğu toksisite ile aynıdır. Çünkü CCL<sub>4</sub>'ü toksik metabolitlerine ayıran sitokrom P450 enzim sistemi böbrek dokusunda yüksek yoğunlukta bulunmaktadır. Khan ve Siddique (2012), 2ml/kg, Narayanan ve ark.'ları (2012), 1ml/kg 2 doz, Kumar ve ark.'ları (2015) ve Bellassoued ve ark.'ları (2018) 1ml/kg tek doz uygulanan CCL<sub>4</sub>'ün sıçanlarda

serum kreatinin düzeylerinde artışa neden olduğunu bildirmektedirler. Ayrıca Bouhrim ve ark.'ları (2018) ve Advole ve ark.'ları (2007), yaptıkları çalışmada CCL<sub>4</sub> ile oluşturulan toksisitede kreatinin düzeylerinin etkilenmediğini bildirmektedirler. Sunulan çalışmada, CCL<sub>4</sub> nedenli hasarda serum kreatinin düzeylerinin CCL<sub>4</sub> grubunda, kontrol ve sadece *A. Schoenoprasum* ekstresi uygulanan gruplara göre hafif düzeyde arttığı; Legalon ve *A. schoenoprasum*'un farklı dozlarda uygulandığı profilaktik gruplarında kısmende olsa CCL<sub>4</sub> grubuna göre azaldığı saptandı. Ancak istatistiksel olarak, CCL<sub>4</sub> grubuna göre ise sadece *A. schoenoprasum*'un 400 mg/kg dozunun terapötik etki göstererek kreatinin düzeyini azalttığı bulundu. Bu çalışma, araştırmacıların bulguları ile uyumluluk göstermektedir (Hamed ve ark., 2012; El-Yahya ve ark., 2013; Kumar ve ark., 2015). CCL<sub>4</sub>'ün böbrek dokusunda kreatinin düzeylerine etkisini, artan oksidatif strese bağlı olarak (Jan ve Khan, 2016), tübüler reabsorpsiyon (Adewole ve ark.'ları, 2007) ve nefronun yapısal bütünlüğündeki fonksiyonel değişikliklerden (Bellassoued ve ark.'ları, 2018) kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Deneysel çalışmamızda, serum kreatinin düzeyine kısmende olsa etkili olan *A. schoenoprasum*'un, CCL<sub>4</sub> toksik metabolitlerini aktive eden sitokrom P450 enzim sistemi ve izoenzimi olan CYP2E1 inhibe etmesinden kaynaklanabileceği, ayrıca bu etkiyi de, Sinaga ve arkadaşlarının (2018) bildirdiği gibi, *A. schoenoprasum*'un böbrek dokusunda oluşturduğu terapötik etkiyi içeriğinde bulunan ve antioksidan özellikleri olan flavonoidlerden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

Sıçanlarda CCL<sub>4</sub>'ün farklı dozlarda oluşturduğu karaciğer nekrozunda plazma total kolesterol ve trigliserit düzeylerinde artış oluşturduğu farklı çalışmalarda bildirilmektedir (Torres-Durán ve ark., 1999; Botsoglou ve ark., 2009; Awaad ve ark., 2012; Molehin ve ark., 2017; Chiang ve Chao, 2018). Borea ve arkadaşları (1979), CCL<sub>4</sub> ile indüklenen karaciğer hasarında plazma kolesterol esterlerinin sadece 4 saat sonra, hepatik kolesterol esterlerinin ise 24 saat sonrasında arttığını bildirmektedir. Bu çalışmada, yapılan çalışmalarla uyumlu olarak CCL<sub>4</sub> nedenli karaciğer harabiyetinde plazma total kolesterol ve trigliserit düzeylerinde anlamlı artış olduğu saptandı. Bu artışın nedeni olarak, hasar ile birlikte protein sentezindeki azalma ve fosfolipidlerin metabolizmasındaki bozulma ile anormal lipoprotein seviyelerinde artışın rol oynayabileceği; ayrıca kolesterol seviyelerindeki artışın ise, yağ asitlerinin esterleşmesi ve hücrel lipitlerin atılımının azalmasından kaynaklanabileceği şeklinde yorumlanmaktadır (Fernandez ve West, 2005). Aynı zamanda trigliseritin karaciğer

hepatosit hücrelerinde birikmesi, lizozomal lipaz aktivitesinin inhibe edilmesi sonucu oluşabileceği şeklinde de yorumlanmaktadır (Mahmoodzadeh ve ark., 2017; Chiang ve Chao, 2018). Mushtag ve arkadaşlarının (2016), TritonX-100 uygulanan sıçanlarda *A. schoenoprasum*'un hipolipidemik aktivitesinin incelendiği çalışmada, yükselen kolesterol ve trigliserit düzeylerinin *A. schoenoprasum* uygulanan tedavi gruplarında anlamlı düzeyde azaldığı; bu etkinin *A. schoenoprasum*'un içeriğinde bulunan flavonoid ve fenolik bileşiklerinden kaynaklanabileceği bildirilmektedir. Bu bilgiler ışığında, CCL<sub>4</sub> ile oluşturulan karaciğer hasarında artan serum total kolesterol ve trigliserit düzeylerinin, *A. schoenoprasum*'un yüksek tedavi doz grubunda istatistiksel olarak önemli düzeyde azaldığı belirlendi. Ayrıca yalnız ekstre olarak uygulanan *A. schoenoprasum*'un farklı doz gruplarının, kontrol grubuna göre plazma kolesterol düzeyini daha fazla düşürdüğü belirlendi. Bu etki, Mushtag ve arkadaşlarının (2016) bildirdikleri gibi, *A. schoenoprasum*'un hipolipidemik aktivitesinden kaynaklı olabileceği yorumlanmaktadır.

Karbon tetraklorür'ün indüklediği sıçan karaciğer hasarında serum LDL, HDL ve VLDL kolesterol düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalarda, Al Assaf (2013), Mosa ve Khali (2015) ile Saleh Gazwi ve Mahmoud (2019) isimli araştırmacılar, CCl<sub>4</sub>'ün LDL-VLDL kolesterol düzeyini arttırırken, HDL-Kolesterol düzeyini azalttığını bildirmektedir. Ayrıca Mushtag ve arkadaşları (2016) tarafından yapılan bir çalışmada, *A. schoenoprasum*'un LDL ve VLDL düzeylerini düşürdüğü, HDL kolesterol düzeyini yükselttiğini bildirilmektedir. Sonuçlarımız yapılan çalışmalarla uyumluluk göstermektedir. Bu çalışmada *A. schoenoprasum*'un 200 ve 400 mg/kg dozunda uygulandığı profilaktik gruplarında, sadece CCl<sub>4</sub> uygulanan gruba göre serum LDL düzeyleri bakımından anlamlı azalma gösterirken, Legalon grubunda anlamlı bir fark görülmedi. Bu sonuç, *A. schoenoprasum*'un Legalon grubuna göre LDL kolesterol düzeyini düşürmede daha etkili olduğunu göstermektedir. VLDL düzeyi bakımından *A. schoenoprasum*'un 400 mg/kg'lık profalktik grubunda, sadece CCl<sub>4</sub>'ün uygulandığı gruba göre VLDL bakımından anlamlı düzeyde azaldığı belirlendi. Sadece CCl<sub>4</sub>'ün uygulandığı grupta azalan HDL kolesterol düzeyinin, *A. schoenoprasum*'un farklı dozlardaki tedavi grupları ile Legalon grubunda istatistiki açıdan önemli olmasa da sayısal olarak bir artış gösterdiği bulundu. Çalışmamızın sonuçları, Mushtag ve arkadaşları (2016) bildirdiklerine göre; *A. schoenoprasum*'un lipit parametreleri üzerindeki koruyucu ve tedavi edici etkisinin içeriğinde bulunan Flavonoidlerin ve

fenollerin özelleğinden kaynakladığını, flavonoidlerin, HDL'yi arttırdığı, LDL ve VLDL seviyelerinde düşüşe neden olabileceğini göstermektedir.

CCL<sub>4</sub>'ün tek doz uygulanması sonucu karaciğer dokusunda hücre hasarı ve hücresel enzimlerin kana geçişi gerçekleşebilmektedir. Bu durumdan, oksidatif stres sonucu oluşan lipid peroksidasyonunun sorumlu olduğu bildirilmektedir (Boer ve ark., 2009; El-haskoury ve ark., 2018). Cheng ve arkadaşları (2013), tarafından yapılan bir çalışmada; CCL<sub>4</sub> ile oluşturulan karaciğer hasarı modelinde serbest radikallerin artmasına bağlı olarak lipid peroksidasyonunda artma ve antioksidan savunma havuzunda ise azalma olduğu gösterilmektedir. Karaciğerde lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA seviyelerindeki artış sonucunda gelişen doku hasarına karşı aşırı serbest radikallerin oluşumunu engellemek için kullanılan antioksidan savunma mekanizmalarının ise peroksidasyonun artmasına bağlı olarak etkisiz kaldığı bildirilmektedir. Bu çalışmada CCL<sub>4</sub> ile indüklenen karaciğer harabiyetinde serum TAS, TOS ve OSİ düzeylerine yönelik sınırlı sayıda çalışmalara ulaşılabilmıştır. Vatansev ve arkadaşları (2013) 1ml/kg'lık tek dozun; Hismiogulları ve arkadaşları (2014) ile Cosgun ve arkadaşları (2018) ise 0,5 ml/kg'lık dozun CCL<sub>4</sub>'ün serum TAS düzeyini azalttığını, TOS ve OSİ düzeylerini ise artırdığını bildirmektedir. Çalışmamız araştırmacıların bulguları ile uyumluluk göstermektedir. Verma ve arkadaşları (2015) yaptıkları çalışmada CCL<sub>4</sub> ile oluşturulan karaciğer hasarında Legalon (silimarin) tedavisinin azalan TAS düzeyini artırdığı ve artan TOS, OSİ düzeylerini azalttığını bildirmektedir. Stajner ve arkadaşları tarafından (2004), DPPH Yöntemi ile *A. schoenoprasum*'un baş, sap ve yapraklarında enzimatik antioksidan aktivitesinin değerlendirilmesi için yapılan çalışmada, *A.schoenoprasum* antioksidan enzimlerin (süperoksit dismutaz, katalaz, peroksidaz, glutatyon peroksidaz) aktivitelerini artırırken, MDA, O<sub>2</sub><sup>-</sup> ve OH<sup>-</sup> radikallerin miktarlarını azalttığını bildirmektedir. Ayrıca bitkinin tüm bölümlerinin antioksidan etkisinin olduğu, en yüksek antioksidan kapasiteye sahip olan kısımlarının ise yaprakları olduğunu saptamışlardır. Bu nedenle çalışmamızda bitkinin yaprak kısmı kullanılmıştır.

Çelik ve arkadaşları (2008), Van da otlu peynire katılan bitkilerin antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi amacıyla yaptıkları çalışmada, bitkinin antioksidan özelliğinin içeriğinde bulunan kükürt bileşenlerinden kaynaklandığını bildirmektedir. Stajner ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan farklı bir çalışmada da *A.*



*schoenoprasum*'un doku kültürü organlarının antioksidan kapasitesi ve serbest radikal süpürücü etkisi araştırılmış, yaprak ve kök kısımlarında antioksidan etki kapasitesinin yüksek olduğunu saptamışlardır.

Yapılan analizlerde TAS düzeyindeki artış antioksidan özelliğin, TOS ve OSİ düzeylerinde artış ise oksidan özelliğin göstergeleridir. Ancak OSİ bunu yaparken TOS'un yanı sıra TAS'ı da dikkate almaktadır (Demiroren ve ark., 2018). Bu çalışmada *A. schoenoprasum* CCL<sub>4</sub> ile oluşturulan hasarda, sadece CCL<sub>4</sub>'ün uygulandığı grupta, TAS düzeyini azaldığı, TOS ve OSİ düzeyini artırdığı belirlendi. Legalon ile *A.schoenoprasum*'un CCL<sub>4</sub> ile birlikte uygulanan profilaktik gruplarında doza bağımlı olarak TAS değerini artırdığı TOS ve OSİ değerini ise azalttığı belirlendi. İstatistik önem açısından *A.schoenoprasum*'un 400 mg/kg'lık tedavi grubu ile Legalon grubunun etkili olduğu belirlendi. Bu sonuçlar, *A.schoenoprasum*'un antioksidan etkisinin, nitro oksidatif stresi inhibe ederek antiinflamatuvar etkinliğinden (Parvu ve ark., 2014), organosülfür bileşiklerinden olan alilsülfid ve flavonoidlerin kanserli hücre hatlarına olumlu etkisinden (Sengupta ve ark., 2004) ayrıca bitkinin içeriğinin de bulunan kaempferol bileşiği yanında, bitkinin kükürt, fenol bileşikleri ile kuarsetin ve  $\alpha$ -tokoferol gibi bileşiklerinden ayrıca A, C, K vitaminlerini ve selenyum elementini (Singh ve ark., 2017) içermesinden dolayı ko-faktör (koenzimler) enzimlerini harekete geçirerek hücre onarımına katkıda bulunan antioksidan bir özellik gösterebileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak; bu çalışmada elde edilen histopatolojik ve biyokimyasal verilerin ışığında karbon tetraklorür'ün, sıçan karaciğerlerinde meydana getirdiği hasara bağlı olarak plazma enzim düzeylerinin artışına neden oldu. Ayrıca karbon tetraklorür'ün neden olduğu hasar ile oluşan oksidatif stress sonucunda oksidan/antioksidan biyobelirteçlerinde artış ve azalmalara sebep olduğu belirlendi. Öte yandan *Allium schoenoprasum* L. karaciğer hasar göstergesi olan plazma enzim düzeylerini karbon tetraklorür'e göre doza bağlı olarak azaldığını ve antioksidan savunma sistemleri üzerinde terapotik etkiler sağladığı görüldü.

Deney çalışmamızın sonuçlarından elde edilen verilerden hareketle, *Allium schoenoprasum* L. bitkisinin, sıçan karaciğer hasarında karbon tetraklorür ile birlikte uygulanan 100 mg/kg dozu profilaktik etki göstermez iken; 200 ve 400 mg/kg dozu toksik ajan grubuna göre doza bağımlı olarak koruyucu etki göstermiştir. Bu etkinin A.

*schoenoprasum*'un antioksidan özelliklerinden ileri geldiği düşünölmektedir. Daha sonraki çalışmalarda *A. schoenoprasum* etki mekanizmalarının aydınlatılması hedeflenmektedir.



## 6. KAYNAKLAR

- Abdel-salam OM, Sleem AA, Morsy FA. Effect of biphenyldimethyl-di carboxylate administrat ealoneor combined with silymarin in the CCl<sub>4</sub> model of liver fibrosis in rats. *ScientificWorldJournal*. 2007; 7: 1242–55.
- Abhishek KJ, Divya S, Kavita D, Renuka M, Sandeep M et al. Models and methods for in vitro toxicity. *Toxicol In Vitro*. 2018; 2: 45-6.
- Abima Shazhnia JR, Renub A, Vijayaraghavanc P. Insights of antidiabetic, anti-inflammatory and hepatoprotective properties of antimicrobial secondary metabolites of corm extract from *Caladium x hortulanum*. *Saudi J Biol Sci*. 2018; 8: 1755-61.
- Adewole SO, Salako AA, Doherty WO, Naicker T, Effect of Melatonin on Carbon tetrachloride induced kidney injury in wistar rats. *Afr J Biomed Res*. 2007;10: 153-64.
- Ağaoğlu S, Dostbil N, Alemdar S. The antibacterial efficiency of some herbs used in herby cheese. *YYÜ Vet Fak Derg*. 2005; 2: 39-41.
- Ahsan R, Islam KM, Musaddik A, Haque E. Hepatoprotective activity of methanol extract of some medicinal plants against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in Albino rats. *Global J Pharm*. 2009; 3: 116-22.
- Ali M, Khan R, Fatima K, Ali QA, Ovais M, Khalil AT, et al. Selected hepatoprotective herbal medicines: Evidence from ethnomedicinal applications, animal models and possible mechanism of actions. *Phytother Res*. 2017; 2: 1–17.
- Ali SA, Faddah L, Abdel-Baky A. Bayoumi A. Protective effect of L-carnitine and coenzyme Q10 on CCl<sub>4</sub> -induced liver injury in rats. *Sci Pharm*. 2010; 78: 881-96.
- Al-Assaf AH. Preventive effect of corosolic acid on lipid profile against carbon tetrachloride induced hepatotoxic rats. *Pak J Nut*. 2013; 12: 748-52.
- Al-Rasheed NM, Faddah LM, Mohamed, AM, Mohammad, RA et al. Potential impact of silymarin in combination with chlorogenic acid and/or melatonin in combating cardiomyopathy induced by carbon tetrachloride. *Saudi J Biol Sci*. 2014; 3: 265-74.
- Althnaian T, Albokhadaim I, El-Bahr SM. Biochemical and histopathological study in rats intoxicated with carbon tetrachloride and treated with camel milk. *Springerplus*. 2013; 2: 57.
- Altiner A, Atalay H, Bilal T. Serbest radikaller ve stres ile ilişkisi. *Balıkesir Sağ Bil Derg*. 2018; 1: 51-5
- Al-Yahya M, Mothana R, Al-Said M, Al-Dosari M, Al-Musayeib N Al-Sohaibani M et al. Attenuation of CCl<sub>4</sub>-induced oxidative stress and hepato nephro toxicity by Saudi Sidr Honey in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; 16: 1-10.

Amalia L, Sukandar EY, Roesli RMA, Sigit JI. The effect of ethanol extract of kucai (*Allium schoenoprasum* L.) bulbs on serum nitric oxide level in male wistar rats. *Int J of Pharmacol.* 2008; 4: 487–91.

Anonim 3. *Allium schoenoprasum* L. [Internet]. 2018 [Erişim Tarihi 6 Aralık 2019]. <http://www.tubives.com/>

Anonymous 1. Carbon tetrachloride [Internet]. 2019 [Erişim Tarihi 15 Mart 2019]. Erişim adresi: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/carbon\\_tetrachloride](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/carbon_tetrachloride).

Anonymous 2. *Allium schoenoprasum* L. [Internet]. 2019 [Erişim Tarihi 10 Şubat 2019]. Erişim adresi: [https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search\\_topic=TSN&search\\_value=42636#null](https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=42636#null).

Anonymous 4. Chives [Internet]. 2018 [Erişim Tarihi 15 Ekim 2018]. Erişim adresi: <https://www.picswe.com/pics/what-are-chives-8e.html>.

Anonymous 5. *Allium schoenoprasum* L. [Internet]. 2018 [Erişim Tarihi 18 Aralık 2018]. Erişim adresi: <https://seedempire.com/chives-common-seeds-alliumschoenoprasum.html>.

Aslan R, Kutlu R, Civi S, Tasyurek E. The correlation of the total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS) and paraoxonase activity (PON1) with smoking. *Clin Biochem.* 2014; 47: 393–97.

Aslani BA, Ghobadi S. Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system. *Life Sci.* 2016; 146: 163-73.

Faği AS, Biomarkers in nonclinical drug development. Aulbach AD, Amuzie CJ, editors. *A comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development.* 2th ed. ABD: Elsevier Inc. Publishing: 2017; 447-71.

Ayçiçek A, İscan A, Erel Ö, Akçalı M, Selek S. Total antioxidant/oxidant status in meningism and meningitis. *Pediatr Neurol.* 2006; 6: 382-6.

Atasoy N. Van bölgesinde yetişen endemik bitkilerde pro-vitamin A (B-karoten) tayini. *YY Ü Fen Bilimleri Enst Der.* 2010; 2: 134-42.

Awaad AS, Soliman GA, El-Sayed DF, El Gindi OD, Alqasoumi SI. Hepatoprotective activity of cyperus alternifolius on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Pharm Biol.* 2012; 50: 155-61.

Bahashwan S, Hassan MH, Aly H, Ghobara MM, El-Beshbishy HA. Crocin mitigates carbon tetrachloride-induced liver toxicity in rats. *JTUMED.* 2015; 2: 140-49.

Barazani O, Khadka UR, Golan-Goldhirsh A, Dudai N. Cadmium accumulation in *Allium schoenoprasum* L. grown in an aqueous medium. *Chemosphere.* 2004; 9: 1213-18.

Banfi G, Colombini A, Lombardi G, Lubkowska A, Metabolic markers in sports medicine. *Adv Clin Chem.* 2012; 56: 1-54.

Bellassoued K, Hsouna AB, Athmouni K, Pelt JV, Ayadi FM et al. Protective effects of *Mentha piperita* L. leaf essential oil against CCl<sub>4</sub> induced hepatic oxidative damage and renal failure in rats. *Lipids Health Dis.* 2018; 17: 1-14.

Bera TK, Chatterjee K, De D, Ali KM, Jana K, Maiti S, et al. Hepatoprotective activity of livshis, a polyherbal formulation in CCl<sub>4</sub>-Induced hepatotoxic male wistar rats. *Genomic Med Biomark Health Sci.* 2011; 3: 103-10

Blondet NM, Messner DJ, Kowdley KV, Murray KF. Mechanisms of hepatocyte detoxification. *Physiol Gastrointestinal Tract.* 2018; 2: 981-1001.

Boer LA, Panatto JP, Fagundes DA, Bassani C, Jeremias IC, Daufenbach JF, et al. Inhibition of mitochondrial respiratory chain in the brain of rats after hepatic failure induced by carbon tetrachloride is reversed by antioxidants. *Brain Res Bull.* 2009; 80: 75-88.

Bouhrim M, Ouassou H, Choukri M, Mekhfi M, Ziyat A, Hepatoprotective effect of *Opuntia dillenii* seed oil on CCl<sub>4</sub> induced acute liver damage in rat. *Basic Res.* 2018; 5: 254-60.

Bolduc JA, Collins JA, Loeser RF. Reactive oxygen species, aging and articular cartilage homeostasis. *Free Radic Biol Med.* 2019; 132: 73-82.

Boll M, Weber LWD, Becker E and Stampfl A. Mechanism of carbon tetrachloride induced hepatotoxicity. Hepatocellular damage by reactive carbon tetrachloride metabolites. *Z. Naturforsch.* 2001; 56: 649-59.

Borea PA, Bonora A, Siniscalchi A. Cholesterol esters of the liver, of the plasma and of the lipoproteins of rats poisoned with CCl<sub>4</sub>. *Pharmacol Res Commun.* 1979; 11, 5: 403-11.

Botsoglou NA, Taitzoglou IA, Botsoglou E. et al. Effect of long-term dietary administration of oregano and rosemary on the antioxidant status of rat serum, liver, kidney and heart after carbon tetrachloride induced oxidative stress. *J Sci Food Agric.* 2009; 89: 1397-406.

Breikaa RM, Algardaby MM, El Demerdash E, Abdel Naim AB. Biochanin a protects against acute carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2013; 77: 909-16.

Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen (APAP or N-Acetyl-p-Aminophenol) and Acute Liver Failure. *Clin Liver Dis.* 2018; 2: 325-46.

Büyükuslu N, Yiğitbaşı T. Reaktif oksijen türleri ve obezite de oksidatif stres. *MÜSBED.* 2015; 3: 197-03.

Carolini Thiesen L, de Oliveira Nunes ML, Meyre-Silva C, Dávila Pastor V, Andrade SF et al. The hydroethanolic *Litchi chinensis* leaf extract alleviate hepatic injury induced by

carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) through inhibition of hepatic inflammation. *Biomed Pharmacother.* 2018; 107: 929-36.

Cattley RC, Cullen JM editörs. *Liver and Gall Bladder Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology Urbana: Illinois University Press: 2013; 24: 1509-66.*

Chen CT, Chu CJ, Wang TF, Lu RH, Lee FY, Chang FY et al. Evidence against a role for endotoxin in the hepatic encephalopathy of rats with thioacetamide-induced fulminant hepatic failure. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3: 450-5.

Chen WM, Shaw LH, Chang PJ, Tung SY, Chang TS, Shen CH et al. Hepatoprotective effect of resveratrol against ethanol-induced oxidative stress through induction of superoxide dismutase in vivo and in vitro. *Exp Ther Med.* 2016; 11: 1231-38.

Cheng, N, Ren N, Gao, H, Lei, X, Zheng J, Cao W. Antioxidant and hepatoprotective effects of Schisandra chinensis pollen extract on CCl<sub>4</sub>-induced acute liver damage in mice. *Food Chem Toxicol.* 2013; 55: 234-40.

Chiang YY, Chao JCJ. Olive oil combined with Lycium barbarum polysaccharides attenuates liver apoptosis and inflammation induced by carbon tetrachloride in rats. *J Funct Foods.* 2018; 48: 329-36.

Coballase Urrutia E, Chaverri JP, Rodríguez NC Gertrudis BH, Cruz MEG et al. Acetonic and methanolic extracts of heterotheca inuloides, and quercetin, decrease CCl<sub>4</sub>-oxidative stress in several rat tissues. *Evid Based Complementary Alternat Med.* 2013; 12: 1-13.

Cosgun BE, Erdemli ME, Gul M, Gul S, Bag HG, Aksungur Z et al. Crocin protects intestine tissue against carbon tetrachloride-mediated oxidative stress in rats. *Gen Physiol Biophys.* 2018; 37: 399-409.

Crawford JM, Bioulac-Sage P, Hytioglou P. Structure, function and responses to injury macsween's pathology of the liver. 2018; 4: 1-87.

Çapan Z, Yalçın ÖF, Başar H, Baltacı B, Kaymak Ç. *Karaciğer hastalıkları ve anestezi.* Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2010.

Çelik SE, Özyürek M, Altun M, Bektasoglu B, Güçlü K. Antioxidant capacities of herbal plants used in the manufacture of van herby cheese: 'otlu peynir'. *Int J Food Propert.* 2008; 11: 747-61.

Decubellis J, Mayer J. Glucose. *Clinical Veterinary Advisor.* 2013; 5: 619-22.

Delgado-Montemayora C, Cordero-Pérezb P, Salazar-Arandaa R, Waksman-Minsky N. Models of hepatoprotective activity assessment. *Medicina Universitaria.* 2015; 17: 222-28.

Deliorman OD, Hartevioğlu A, Orhan N, Berkkan A, Gökbulut A, Günhan Ö, Pekcan M. Subacute Effects of Standardized *Fumaria Vaillantii* Lois. Ethanol extract on trace

element levels. Biochemical and histopathological parameters in experimental liver toxicity. J Food Biochem. 2016; 2: 180-89.

Demiroren k, Basunlu MT, Erten R, Cokluk E. A comparison of the effects of thymoquinone, silymarin and N-acetylcysteine in an experimental hepatotoxicity. Biomed Pharmacother. 2018; 106: 1705-12.

Díaz AB, Vera JR, Fermín LR, Méndez AM, Zambrano RA et al. Composition of the essential oil of leaves and roots of *Allium schoenoprasum* L. Bol Latinoam Caribe Plant Med Aromat. 2011; 3: 218-21.

Durmuş A, Ünsaldı E, Serbest oksijen radikalleri, antioksidanlar ve kırık iyileşmesi. Doğu Anadolu bölgesi araştırmaları. 2005; 3: 20-27.

Dutta S. Natural sources as potential anti-cancer agents: A review: Int J Pharm Drug. 2015; 3: 156-64.

El-Sayed WM. Upregulation of chemoprotective enzymes and glutathione by *Nigella sativa* (black seed) and thymoquinone in CCl<sub>4</sub>-intoxicated rats. Int J Toxicol. 2011; 6: 707-14.

Eltahir HM, Nazmy MH, Esomeprazole ameliorates CCl<sub>4</sub> induced liver fibrosis in rats via modulating oxidative stress, inflammatory, fibrogenic and apoptotic markers. Biomed Pharmacother. 2018; 97: 1356-65.

Emek H. Erişkin Erkek Sıçanlarda Karbon Tetraklorür ile Oluşturulan Testis Hasarı Üzerine Kuersetinin Etkisi. [Yüksek Lisans Tezi]. Eskişehir: Osmangazi Üniversitesi; 2014.

Ercan P, El SN. Koenzim Q10'un beslenme ve sağlık açısından önemi ve biyoyararlılığı. TÜBAV Bilim 2010; 2: 192-00.

Egertm M, Tevini M. Influence of drought on some physiological parameters symptomatic for oxidative stress in leaves of chives (*Allium schoenoprasum*). Environ Exp Bot. 2002; 48: 43–9.

Eggersdorfer M, Wyss A. Carotenoids in human nutrition and health. Arch Biochem Biophys. 2018; 652: 18–26.

El-Hadary AE, Hassanien MFR, Hepatoprotective effect of cold-pressed *Syzygium aromaticum* oil against carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>)-induced hepatotoxicity in rats. Pharm Biol. 2016; 8: 1364-72.

El-haskoury R, Al-Waili N, Kamoun Z, Makni M, Al-Waili H, and Lyoussia B. Antioxidant activity and protective effect of Carob honey in CCl<sub>4</sub>-induced kidney and liver injury. Arch Med Res. 2018; 49: 306-13.

Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem. 2005; 12: 1103-11.

- Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004; 2: 112-9.
- Ersoy O, Karacığır Enzim Yükleklığının Değerlendirilmesi. *Ankara Med. J.* 2012; 12: 129-35.
- Faydaoğlu E, Sürücüoğlu MS. Geçmişten Günümüze Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Kullanılması ve Ekonomik Önemi. *Kastamonu Üni. Orman Fak Derg.* 2011; 1: 52 – 67.
- Fathy M, Khalifa E, Fawzy MA, Modulation of inducible nitric oxide synthase pathway by eugenol and telmisartan in carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *Life Sci.* 2019; 1: 207-14.
- Farzaei MH, Hajialyani M, Naseri R. Melatonin. Nonvitamin and nonmineral nutritional supplements. 2019; 1: 99-105.
- Fernandez ML, West KL. Mechanisms by which dietary fatty acids modulate plasma lipids. *J. Nutr.* 2005; 9: 2075-78.
- Fırat M, The ethnobotanical usage of some East Anatolian (Turkey) *Allium L.* Species. *MJAL.* 2015; 5: 80–6.
- Gandhi CR, Pinzani M. Interactions of Stellate Cells with Other Non-Parenchymal Cells Kawada N, Parola M. Stellate cells in health and disease. USA: Elsevier Academic Press; 2015; 3: 185-07.
- Gnanaprakash K, Madhusudhana CC, Ramkanth S et al. Aqueous extract of *Flacourtia indica* prevents carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in rat. *Int J Biol Sci.* 2010; 6: 51-5.
- Gnanadesigan M, Ravikumar S, Anand M. Hepatoprotective activity of *Ceriops decandra* (Griff.) Ding Hou mangrove plant against  $CCl_4$  induced liver damage. *J Taibah Uni Sci.* 2017; 3: 450-57.
- Granit D, Karacığır Anatomi ve Fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics.* 2015; 8: 1-6.
- Groneberg DA, Siestrup CG, Fischer A. In vitro models to study hepatotoxicity. *Toxicol Pathol.* 2002; 30: 394–99.
- Guyton JE, Hall A. *Guyton and Hall Textbook Of Medical Physiology.* Philadelphia: Elsevier. 2016; 13: 881-84.
- Hamaoud AR, Weaver L, Stec DE, Hinds TD. Bilirubin in the Liver-Gut Signaling Axis. 2018; 3: 140-50.
- Hamed MA, Ali SA, El-Rigal NS. Therapeutic Potential of Ginger against Renal Injury induced by carbon tetrachloride in rats. *ScientificWorldJournal.* 2012; 2: 1-12.



- Haro G, Sinaga SM, Iksen I, Nerdy N, Suthinee theerachetmongkol protective effects of chives leaves (*Allium Schoenoprasum* L.) infusion against ethylene glycol and ammonium chloride induced nephrolithiasis in rats. *J App Pharm Sci.* 2017; 7: 222-25.
- Hısmıogulları SE, Hısmıogulları AA, Sunay FB, Paksoy S, Can M, Aksıt H et al. The protective effect of curcumin on carbon tetrachloride induced liver damage. *Revue Méd Vét.* 2014; 8: 194-00.
- Hughes C, Hydrie MZİ, Vohra S. Health of HIV infected people. Food Nutrition and Lifestyle with Antiretroviral Drugs. Elsevier Academic Press. 2015; 1: 255-73.
- Hussain F, Malik A; Ayyaz U, Shafique H, Rana Z, Hussain Z, Efficient hepatoprotective activity of cranberry extract against CCl<sub>4</sub>-induced hepatotoxicity in Wistar albino rat model: Down-regulation of liver enzymes and strong antioxidant activity. *Asya Pac J Trop Med.* 2017; 10: 1054-58.
- Iksen I, Haro G, Sinaga SM. In vitro test of chive leaves infuse (*Allium schoenoprasum* L.) on calcium oxalate solubility using atomic absorption spectrophotometry. *Int J Chem Tech Res.* 2017; 10: 99-102.
- Jan S, Khan MR. Protective effects of *Monotheca buxifolia* fruit on renal toxicity induced by CCl<sub>4</sub> in rats. *BMC Complement Altern Med.* 2016; 16: 289-304
- Javad H, Seyed-Mostafa HZ, Farhad O, Mehdi M, Ebrahim AO, Nader RG, Ramin GS, Behrooz H. Hepatoprotective effects of hydroalcoholic extract of *Allium hirtifolium* (Persian shallot) in diabetic rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2012; 23: 83-7.
- Jing L, Bingxiang S, Songliu N, Zihao N, Kaoshan C. A combination of selenium and polysaccharides: Promising therapeutic potential. *Carbohydr Polym.* 2019; 2: 163-73.
- Jing Y, Diao Y, Yu X. Free radical-mediated conjugation of chitosan with tannic acid: Characterization and antioxidant capacity. *React Funct Polym.* 2019; 135: 16–22.
- Joshi BC, Prakash A, Kaliaa AN. Hepatoprotective potential of antioxidant potent fraction from *Urtica dioica* Linn. (whole plant) in CCl<sub>4</sub> challenged rats. *Toxicol Rep.* 2015; 2, 1101–10.
- Kalantari H, Foruozandeh H, Khodayar MJ, Siahpoosh A, Saki N, Kheradmand P. Antioxidant and hepatoprotective effects of *Capparis spinosa* L. fractions and Quercetin on tert-butyl hydroperoxide- induced acute liver damage in mice. *J Tradit Complement Med.* 2018; 8: 120-27.
- Kalegari M, Gemin CAB, Silva GA, Brito NJN, Lopez JA et al. Chemical composition, antioxidant activity and hepatoprotective potential of *Rourea induta* Planch. (Connaraceae) against CCl<sub>4</sub>-induced liver injury in female rats. *Nutrition.* 2014; 30: 713–18.
- Kalra A, Tuma F, Physiology, Liver [Internet]. 2019 [Erişim Tarihi 8 Mart 2019]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535438/>.

- Kapolna E, Shah M, Caruso JA, Fodor P, Selenium speciation studies in Se-enriched chives (*Allium schoenoprasum*) by HPLC-ICP-MS. Food Chem. 2007; 101: 1398-06.
- Karabulut H, Gülay MŞ. Serbest Radikaller MAKÜ Sag. Bil. Enst. Derg. 2016; 4: 50-9.
- Karabulut H, Gülay MŞ, Antioksidanlar MAE Vet Fak Derg. 2016; 1: 65-6.
- Karaca Ö, Pekmez H, Kuş M, Akpolat N, Ögetürk M, Kuş İ. Deneysel karbon tetraklorür toksisitesi sonucu karaciğerdeki İŞP70 immüno reaksiyon artışı üzerine melatonin hormonunun etkisi. İ F Ü Sağ Bil Tıp Derg. 2011; 2: 73-6.
- Karakan M, Nazlıkul H. Oksidatif stres ve serbest radikallerin vücut üzerindeki etkisi. J Complement Med Regulat Neural Ther. 2017; 11: 7-11.
- Karademir B, Koç E, Ersan Y, Yılmaz M, Hamit Uslu. The effect of copper (II) sulphate toxication on the liver histopathology. Liver protein electrophoresis and Plasma Biochemistry of Mice (*Mus musculus*). Van Vet J. 2015; 1: 25-30.
- Kasnak C, Palamutoğlu R. Doğal Antioksidanların sınıflandırılması ve insan sağlığına etkileri. Türk Tarım Gıda Bil Tek Derg. 2015; 3: 226-34.
- Khan A, Shala B, Naveeda M, Shahb FA, Atiqa A, Khan NU et al. Matrine ameliorates anxiety and depression-like behaviour by targeting hyperammonemia-induced neuroinflammation and oxidative stress in CCl<sub>4</sub> model of liver injury. Neurotoxicology. 2019; 72: 38-50.
- Khan H, Ullah H, Nabavi SM, Mechanistic insights of hepatoprotective effects of curcumin: Therapeutic updates and future prospects, Food Chem Toxicol. 2019; 124: 182-91.
- Khan MR, Siddique F. Antioxidant effects of Citharexylum spinosum in CCl<sub>4</sub> induced nephrotoxicity in rat. Exp Toxicol Pathol. 2012; 64: 349-55.
- Kmiecik W, Lisiewska Z, Efect of pretreatment and conditions and period of storage on some quality indices of frozen chive (*Allium schoenoprasum* L.) Food Chemi. 1999; 67: 61-6.
- Kokhdan EP, Ahmadi K, Sadeghi H, Sadeghi H, Dadgary F et al. Hepatoprotective effect of *Stachys pilifera* ethanol extract in carbon tetrachloride-induce hepatotoxicity in rats. Pharm Biol. 2017; 55: 1389-93.
- Koballase-Urrutia E, Cárdenas-Rodríguez N, González-García MC, Núñez-Ramírez E, Floriano-Sánchez E et al. Biochemical and molecular modulation of CCl<sub>4</sub>-induced peripheral and central damage by *Tilia americana* var, mexicana extracts. Saudi Pharm J. 2017; 25: 319-31.
- Kuşcu FY, Nonalkolik karaciğer yağlanması olan hastaların beslenme alışkanlıkları ve beslenme durumlarının değerlendirilmesi. [Yüksek Lisans tezi]. Ankara: Ankara Üni. 2010.

Kucekova Z, Mlcek J, Humpolicek P, Rop O, Valasek P, Saha P. Phenolic compounds from *Allium schoenoprasum*, *Tragopogon pratensis* and *Rumex acetosa* and their antiproliferative effects. *Molecules*. 2011; 16: 9207-17.

Kuete V, *Myristica fragrans*: A Review, Medicinal spices and vegetables from Africa. ABD. Elsevier Academic Press. 2017.

Kumar DS, Muthu AK, Iswarya Devi JA. Evaluation of hepatoprotective activity of various extracts from whole plant of *Bridelia scandens* in CCL<sub>4</sub> induced hepatotoxicity rats. *Asian J Pharm Sci Tech*. 2015; 9: 194-98.

Kumar KE, Harsha KN, Sudheer V, babu NG. In vitro antioxidant activity and in vivo hepatoprotective activity of aqueous extract of *Allium cepa* bulb in ethanol induced liver damage in Wistar rats. *Food Sci Human Well*. 2013; 2: 132-38.

Kuriakose J, Lal R, Helen A, Vysakh E, Binil MSL. *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb. fruit mitigates CCl<sub>4</sub> induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats. *Biomed Pharmacother*. 2017; 93: 327-33.

Laouar A, Klibet F, Bourogaa, E, Benamara, A, Boumendjel A. Potential antioxidant properties and hepatoprotective effects of *Juniperus phoenicea* berries against CCL<sub>4</sub> induced hepatic damage in rats. *Asya Pac J Trop Med*. 2017; 3: 263-69.

Lena Sibulesky MD, Normal liver anatomy. *Clin Liver Disease*. 2013; 2: 1-3.

Leiskau C, Ulrich B, Structure Function, and Repair of the Liver. *Diseases of the Liver and Biliary System in Children*. 4th ed. ABD: Wiley-Blackwell; 2017.

Li AL, Li GH, Li YR, Wu XY, Rena DM, Lou HX. Lignan and flavonoid support the prevention of cinnamon against oxidative stress related diseases. *Phytomedicine*. 2019; 53: 143-53.

Lingappan k, NF- $\kappa$ B in oxidative stress. *Curr Opin Toxicol*. 2018; 3: 81-6.

Ling Li A, Lib GH, Lia YR, Wua XY, Rena DM, Loua HX, Wang XN et al. Lignan and flavonoid support the prevention of cinnamon against oxidative stress related diseases *Phytomedicine*. 2019; 53: 143-53.

Linkner E, Humphreys C. Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Integrative Medicine*. 2018; 2: 320-33.

Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact*. 2014; 3: 164-75.

Mahadevan V, Anatomy of the liver, Surgery. ABD: Elsevier Academic Press; 2014.

Mahmud ZA, Bachar SC, Qais N. Antioxidant and hepatoprotective activities of ethanolic extracts of leaves of *Premna esculenta* Roxb. against carbon tetrachloride-induced liver damage in rats. *J Young Pharm*. 2012; 4: 228-34.

- Mahmoud MF, Fahmy A, Auf MA. Evaluation of the hepatoprotective effect of green tea extract and selenium on CCL<sub>4</sub>-induced fibrosis. *ESPEN J* 2012; 2: 23-9.
- Mahmoodzadeh Y, Mazani M, Rezagholizadeh M, Hepatoprotective effect of methanolic *Tanacetum parthenium* extract on CCL<sub>4</sub>-induced liver damage in rats. *Toxicol Rep.* 2017; 4: 455–62.
- Mahr S, Chives [Internet]. 2011 [Erişim Tarihi: 14 şubat 2019]. Erişim adresi: <https://wimastergardener.org/files/2015/12/chives.pdf>
- Manna Z, Guopei S, Minuk GY. Effects of hepatic stimulator substance, herbal medicine, selenium/vitamin E, and ciprofloxacin on cirrhosis in the rat. *Gastroenterol.* 1996; 1150-55.
- Martha S, Anreddy RNR, Devarakonda KR, Yellu NR, Thungathurthi S. Role of liver in progression of insulin resistance in relation to IGF-I and insulin levels in rats with acute hepatotoxicity. *Lat Am J Pharm* 2009; 28: 914-8.
- Mayer J, Donnelly TM. Protein, Total. clinical veterinary advisor. ABD: Elsevier Academic Press; 2013.
- Medhekara SK, Jadhavb TP, Sasaneb VS, Shendea VS, Aloorarc NH, Chincholkara AB. Protective effect of Tritone (Livosome) on oxidative DNA damage and its hepatoprotective potential against various hepatotoxic agent in wistar rats. *Exp Toxicol Pathol.* 2017; 69: 153–61.
- Mendoza NV, Santillán EM, González AM, Soto JE, Chirino CE, Lunay MG et al. Hepatoprotective effect of silymarin. *World J Hepatol.* 2014; 3: 144-49.
- Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *YYÜ Vet Fak Derg.* 2004;15: 91-6.
- Mercanligil SM. Karaciğer, safra kesesi ve pankreas hastalıklarında beslenme. *Diyet El Kitabı. 5. Baskı.* Ankara: Hatipoğlu Yayınları; 2008.
- Messner DJ, Murray KF, Kowdley KV. Mechanisms of hepatocyte detoxification. *Physiol Gastrointestinal Tract.* 2012; 1507-27.
- Miri SM, Roughani A, *Allium* species growing in Iran: Chemical compositions and pharmacological activity. *MPSO.* 2018.
- Mnayer D, Fabiano-Tixier AS, Petitcolas E, Hamieh T, Nehme N, Ferrant C ve ark. Chemical composition, antibacterial and antioxidant activities of six essential oils from the Alliaceae family. *Molecules.* 2014; 3: 34-53.
- Molehin OR, Oloyede OI, Idowu, KA, Adeyanju, AA, Olowoyeye, AO et al. White butterfly (*Clerodendrum volubile*) leaf extract protects against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Biomed Pharmacother.* 2017; 2: 924-29.
- Mosa ZM, Khalil AF. The effect of banana peels supplemented diet on acute liver failure rats. *Annals Agricult Sci.* 2015; 1: 373–79.

- Muriel P, Ramos-Tovar E, Montes-Páez G, Buendía-Montaño LD. Experimental models of liver damage mediated by oxidative Stress, liver. *Pathophysiol.* 2017; 3: 529-46.
- Muriel P. Silymarin for liver disease. Abenavoli L, Milic N, editors. *Liver Pathophysiology.* Elsevier inc. 2017; 2: 621-631.
- Narayanan JJ, Winka JJ, Rajkumar M, Senthil Kumar KL. Study of hepatoprotective activity of *ecbolium viride* (forssk.) alston. *IOSR J Pharm.* 2012; 2: 157-161.
- Noyan T. Serum Gama Glutamil Transferaz: Son Elde Edilen Bulgular ve Çeşitli Hastalıkların Fizyopatolojisindeki Önemi. *Van Tıp Derg.* 2009; 3: 48-55.
- Ozougwu JC, Physiology of the liver. In *J Res Pharm Biosci.* 2017; 12: 13-24
- Ögetürk M, Çolakoğlu N, Kuş MA, Kuş İ, Sarsılmaz M. Karbon tetraklorür ile oluşturulan deneysel akciğer hasarında kafeik asit fenetil esterinin koruyucu etkinliği *FÜ Sağ Bil Tıp Derg.* 2009; 4: 57-61.
- Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *J Clin Exp Invest.* 2015; 6: 331-36.
- Ozden TY, Can A, Bas SS, Kara ZP, Okyar A, Bolkent S. Protective effect of *Amaranthus lividus* L. on carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in rats, *Turk J Biochem* 2015; 40: 125–31.
- Parvu AE, Parvu M, Vlase L, Miclea P, Mot AC, Silaghi-Dumitrescu R. Anti inflammatory effects of *Allium schoenoprasum* L. leaves. *J Physiol Pharmacol.* 2014; 3: 309-15.
- Potter B, Hepatic Transport Mechanisms. *The Comprehensive Pharmacology Reference* 2007; 1-6.
- Potter BJ, Components of the Hepatic System. *Reference Module in Biomedical Sciences*, 2018.
- Rahmouni F, Hamdaoui L, Badraoui R, Rebai T. Protective effects of *Teucrium polium* aqueous extract and ascorbic acid on hematological and some biochemical parameters against carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) induced toxicity in rats. *Biomed Pharmacother.* 2017; 43-8.
- Rajangam J, Christina AJM, Evaluation of hepatoprotective and antioxidant potential of methanolic extract of *Polyalthiya longifolia* fruits: An in-vitro and in-vivo approach. *J App Pharm Sci.* 2013; 3: 69-76.
- Raju NJ, Rao BG. Evaluation of hepatoprotective activity of *glycosmis pentaphylla* roots against CCL<sub>4</sub> – induced acute liver injury in rats. *Int J Pharm Sci.* 2010; 4: 81-6.
- Rombouts K, Hepatic stellate cell culture models stellate cells in health and disease. 2015; 2: 15-27.

Romero AC, Hernández EGO, Cerón TF ve Álvarez A. Oxidative stress and chronic degenerative diseases A Role for Antioxidants. InTech Croatia. 2013; 1: 33-57.

Saleh Gazwi HS, Mahmoud ME. Restorative activity of aqueous extract *Mangifera indica* leaves against CCl<sub>4</sub> induced hepatic damage in rats. J Pharm Biomed Anal. 2019; 164: 112–18.

Samani MA, Farkhad NK, Azimi N, Fasihi A, Ahandani EA et al. Medicinal plants with hepatoprotective activity in Iranian folk medicine. Asian Pac J Tropic Biomed. 2015;5: 146-57.

Santra A, Chowdhury A, Ghatak S, Biswas A, Dhali GK. Arsenic induces apoptosis in mouse liver is mitochondria dependent and is abrogated by N acetylcysteine. Toxicol Appl Pharmacol 2007; 220: 146-155.

Sengupta A, Ghosh S, Bhattacharjee S. Allium Vegetables in Cancer Prevention: An Overview: Asian Pacific J Cancer Prev. 2004; 5: 237-45.

Sezer K ve Keskin M. Serbest Oksijen Radikallerinin Hastalıkların Patogenezisindeki Rolü. F.Ü. Sağ. Bil. Vet. Derg. 2014; 28: 49 -56.

Sinaga SM, İksen İ, Haro G, Wardhany S. Potency of chives (*Allium schoenoprasum* L.) leaves infuse as inhibitor calcium lithogenesis on urinary tract. Asian J Pharm Clin Res. 2018; 3: 77-80.

Singh V, Chauhan G, Krishan P, Shri R. *Allium schoenoprasum* L: a review of phytochemistry, pharmacology and future directions. Nat Prod Res. 2018; 32: 2202-16.

Siraki AG, Klotz LO, Kehrer JP. Free radicals and reactive oxygen species. Citation data: Comprehensive Toxicol. 2018; 4: 262-94.

Shackel NA, Patel K, Hutchison J. Cirrhosis. Genom Personalized Med. 2013; 2: 935-54.

Shahwan M, Al Abdin SMZ, Antioxidant, hepatoprotective and lipid lowering activity of *Sarcopoterium Spinosum* on carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>)- induced hepatic damage in rats. J Pharm Sci Res. 2018; 10: 2800-04.

Shaik R, Manisha RL, Sayana SB, Pal R. Hepatoprotective activity of alcoholic and aqueous extracts of *allium cepa* linn. (liliaceae) in rats. IJPSR. 2012; 3: 3189-95.

Sharma A, Sharma V, Kansa L. Amelioration of lead-induced hepatotoxicity by *Allium sativum* extracts in Swiss albino mice. Libyan J Med. 2010; 5: 1-10.

Shirshova TI, Beshlei IV, Deryagina VP. Chemical composition of *Allium schoenoprasum* leaves and inhibitory effect of their extract on tumor growth in mice. Pharm Chem J. 2013; 46: 672–75.

Słowińska JM, Nynca B, Cejko I, Dietrich MA, Cierieszko A, Horváth A, et al. Total antioxidant capacity of fish seminal plasma. Aquaculture. 2013; 3: 101-04.

- Smith GS, Walter GL, Walker RM. Clinical pathology in non-clinical toxicology Testing. Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology. 2013; 3: 565-94.
- Sohail MN, Karim A, Sarwar M and Alhasin AM. Onion (*Allium cepa* L.): An alternate medicine for Pakistani population. Int J Pharm. 2011; 7: 736-44.
- Sokar SS, El-Sayada MES, Ghoneima MES, Sheblb AM, Combination of Sitagliptin and Silymarin ameliorates liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. Biomed Pharm. 2017; 89: 98–107.
- Sonsuz A, Karacığır Fonksiyon Bozukluklarına Klinik Yaklaşım. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Sempozyum Dizisi: 2007; 12: 69-78.
- Sumeet K, Asrani Y, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the World J Hepatol. 2019; 1: 151-71.
- Sun J, Wua Y, Longa C, Hea P, Gua J, Yanga L et al. Anthocyanins isolated from *blueberry ameliorates* CCl<sub>4</sub> induced liver fibrosis by modulation of oxidative stress, inflammation and stellate cell activation in mice. Food Chem Toxicol. 2018; 120: 491–99.
- Süleyman H, Gül V, Erhan E. Oksidatif Stres ve Doku Hasarı. Erzincan Tıp Derg. 2018; 3: 1-4.
- Stajner D, Canadanoviç-brunet J andpavlovi A, *Allium Schoenoprasum* L, as a natural antioxidant. Phytother. 2004; 18: 522–24.
- Štajner D, Popović BM, Comparative study of antioxidant capacity in organs of different *Allium* species. Cent Eur J Biol. 2009; 4: 224–28.
- Štajner D, Popović BM, Čalić-Dragosavac D, Malenčić D, Zdravković-Korać S. Comparative study on *allium schoenoprasum* cultivated plant and *Allium schoenoprasum* tissue culture organs antioxidant status. Phytother Res. 2011; 25: 1618–22.
- Strom SC, Ellis ECS. Cell Therapy for Liver Disease. Essentials of Stem Cell Biology, 2014; 2: 543-64.
- Tanaka K, Transfusion and Coagulation Therapy, Pharmacology and Physiology for Anesthesia, 2013; 3: 628-42.
- Tayeb KS, Lemaigre FP, and Duncan SA. Organogenesis and development of the liver. Developmental Cell. 2010; 3: 18-16.
- Tatlıoğlu T, *Allium schoenoprasum* L. Genetic Improvement of Vegetable Crops. ABD: Elsevier Academic Press; 1993; 3-13.
- Telega GW, Jaundice. Nelson Pediatric Symptom-Based Diagnosis. 2018; 3: 255-74.
- Telega GW, Hepatomegaly. Nelson Pediatric Symptom-Based Diagnosis. 2018; 3: 244-54.

Tietze KJ, Clinical Skills for Pharmacists. 3th ed. Missouri: Elsevier; 2012. Review of Laboratory and Diagnostic Tests; p. 86-122.

Timité G, Offer ACM, Miyamoto T, Tanaka C, Mirjolet JF, Duchamp O, et al. Structure and cytotoxicity of steroidal glycosides from *Allium schoenoprasum*. Phytochemistry. 2013; 88: 61–6.

Torres-Durán PV, Miranda-Zamora R, Díaz-Zagoya JC, Juárez-Oropeza MA, Paredes-Carbajal MC et al. Studies on the preventive effect of *Spirulina maxima* on fatty liver development induced by carbon tetrachloride, in the rat. J Ethnopharmacol. 1999; 2: 141-47.

Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. Primer The liver. Current Biology. 2017; 27: 1141–55.

Ubhenin, AE, Igbe, I, Adamude FA, Falodun A. Hepatoprotective effects of ethanol extract of caesalpinibonduc against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in Albino Rats. J Appl Sci Environ Manage. 2016; 20: 396-400.

Vatansev H, Evliyaoğlu N, Yalçın B, Ünlü A. Karbon tetraklorür (CCL<sub>4</sub>) ile indüklenen hepatotoksisitede *Nigella sativa*'nın antioksidan etkileri. Uluslararası 2. helal ve sağlıklı gıda kongresi 2013.

Verma PK, Raina R, Sultana M, Singh M. Modulatory Effects of *Alstonia scholaris* on Biochemical and Antioxidant Parameters in Experimentally Induced Hepatotoxicity in Wistar Rats. Res J Med Plant. 2015; 4: 406-16.

Vuda M, D'Souza R, Upadhyaya, S, Kumar V, Rao N, Kumar V et al. Hepatoprotective and antioxidant activity of aqueous extract of *Hybanthus enneaspermus* against CCl<sub>4</sub>-induced liver injury in rats. Exp toxicol pathol. 2012; 64: 855-9.

Yadav NP, Pal A, Shanker K, Bawankule DU, Gupta, AK et al. Synergistic effect of silymarin and standardized extract of *Phyllanthus amarus* against CCl<sub>4</sub>-induced hepatotoxicity in *Rattus norvegicus*. Int J Phytother Phytopharmacol. 2008; 15: 1053-61.

Yaman D, Atasever A, Karbon tetraklorür ile oluşturulan akut ve kronik karaciğer hasarı üzerine Biberiye ekstraktının (*Rosmarinus officinalis*) etkisi. Erciyes Üniv Vet Fak Derg. 2016; 13: 83-100.

Yıldırım S, Ratlarda karbon tetraklorür ile indüklenen karaciğer toksikasyonu üzerine Resveratrol'ün koruyucu etkisinin histopatolojik ve TUNEL metodu ile araştırılması. Atatürk Üni Vet Bil Derg. 2017; 12: 178-86.

Yumru M, Savas HA, Kalenderoglu A, Bulut M, Celik H, Erel O. Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: a comparative study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009; 33: 1070-4.

Wang H, Liang X, Gravot G, Thorling CA, Crawford DHG, Xu ZP, et al. Visualizing liver anatomy, physiology and pharmacology using multiphoton microscopy. J Biophotonics. 2017; 10: 46–60.



Wang J, Dong W, Oxidative stress and bronchopulmonary dysplasia. *Gene*. 2018; 678: 177–83.

Wang Y, Tang C, Zhang H. Hepatoprotective effects of kaempferol 3-O-rutinoside and kaempferol 3-O-glucoside from *Carthamus tinctorius* L. on CCl<sub>4</sub>-induced oxidative liver injury in mice. *J Food Drug Anal*. 2015; 23: 310-17.

Wu JQ, Kosten TR, Zhang XY. Free radicals, antioxidant defense systems and schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2013; 46: 200-6.

Zang Y, Zhang D, Yu C, Jin C and Igarashi K. Antioxidant and hepatoprotective activity of kaempferol 3-O-β-d- (2,6-di-O-α-l-rhamnopyranosyl)galactopyranoside against carbon tetrachloride-induced liver injury in mice. *Food Sci Biotechnol*. 2017; 26: 1071–76.

Zdravkovic'-Korac S, Milojevic J, Tubic L, Alic'-Dragosavac DC, Mitic N. Vinterhalter B Somatic embryogenesis and plant regeneration from root sections of *Allium schoenoprasum* L. *Plant Cell Tiss Organ Cult*. 2010; 101: 237–44.

Zeng Y, Li Y, Yang J, Pu X, Du J, Yang X, Yang T and Yang S, Therapeutic role of functional components in alliums for preventive chronic disease in human being. *Evid-Based Complement Alternat Med*. 2017; 12: 1-13.

Zhanga S, Liub G, Chaia H, Zhaob YD, Yua L, Chenb W. Detection of alkaline phosphatase activity with a functionalized nanopipette. *Electrochem Commun*. 2019; 9: 71–4.


## ÖZGEÇMİŞ





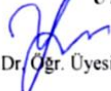

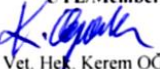
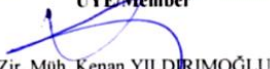
1977 yılında Van'ın Tuşba ilçesinde doğdu. İlköğrenimini Van'ın İpekyolu ilçesinde tamamladı. 1997 yılında Van Atatürk Lisesi'nden mezun oldu. 1997 yılında Üniversite eğitimine Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Sağlık Memuru Bölümünde başladı. Bu bölümden 2001 yılında mezun oldu. 2002 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında yüksek lisansa başladı ve 2005'te mezun oldu. Evli iki çocuk babasıdır.



## EKLER

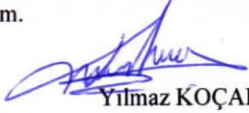
### Ek 1. Etik Kurul Raporu

	<b>VAN YÜHADYEK</b> <b>VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ</b> Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
<b>ARAŞTIRMA KESİN SONUÇ ONAY BELGESİ</b>	
VAN YUZUNCUYILUNIVERSITY (TURKEY) ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE RESEARCH FINAL REPORT APPROVAL CERTIFICATE	

<b>Araştırmanın Adı</b> <i>Research Title</i>	Sıçanlarda Karbon Tetraklorür İle Oluşturulan Karaciğer Hasarında Allium Schoenoprasum L. (Sırmo) Bitkisi Etanol Ekstraktlarının Antioksidan ve Sitoprotektif Etkilerinin İncelenmesi	
<b>Araştırmacı(lar)</b> <i>Investigator(s)</i>	<b>Yürütücü / Chief investigator:</b> Dr. Öğr. Üyesi Ufuk MERCAN YÜCEL <b>Yardımcı Araştırmacı(lar) / Co-investigator(s):</b> Yılmaz KOÇAK	
<b>Araştırmanın Başlama Tarihi / Research Starting Date:</b>	16/01/2018	
<b>Araştırmanın Bitiş Tarihi / Research Completion Date:</b>	16/01/2019	
<b>Proje Süresi / Total Time of Project:</b>	12 ay	
<b>Proje No / Project Number:</b>	2017/07	
<b>Araştırmayı Destekleyen Kuruluş (varsa) / Funding institution(s) (if available):</b>	Bilimsel Aratırma Projeleri Başkanlığı	
<b>Destek Şekli ve Miktarı / Type and amount of funding:</b>	TDK-6487-12.885.38 TL	
<b>Karar:</b> Yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin kesin sonuç raporu Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 02/05/2019 tarih ve 2019/04 sayılı kararı ile kabul edilmiştir. <b>Decision:</b> Final report of the research project detailed above was approved by Van Yuzuncu Yil University Animal Researches Local Ethic Committee in the session held on 02/05/2019 (decision number 2019/04)		
	<b>BAŞKAN/CHAIR</b>  Prof. Dr. Semiha DEDE	
<b>ÜYE/Member</b> Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL	<b>ÜYE/Member</b> Prof. Dr. Sıddık KESKİN	<b>ÜYE/Member</b> Prof. Dr. Nalan ÖZDAL
<b>ÜYE</b>  Prof. Dr. Atilla DURMUŞ	<b>ÜYE/Member</b>  Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ	<b>ÜYE/Member</b>  Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN
<b>ÜYE/Member</b> Dr. Öğr. Üyesi Oruc ALLAHVERDİYEV	<b>ÜYE/Member</b>  Dr. Öğr. Üyesi Canser Yılmaz DEMİR	<b>ÜYE/Member</b> Dr. Öğr. Üyesi Hacer ŞAHİN AYDINYURT
<b>ÜYE/Member</b>  Dr. Öğr. Üyesi Şükri ÖNALAN	<b>ÜYE/Member</b>  Vet. Hek. Kerem OĞRAK	<b>ÜYE/Member</b> Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET
<b>ÜYE/Member</b>  Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU		

## EK 2. Tez Orjinallik Raporu

	<p style="text-align: center;"><b>T.C.</b> <b>VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ</b> <b>Sağlık Bilimleri Enstitüsü</b></p>	
<b>LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU</b>		

<b>Tarih:</b> 30/04/2019
<b>Tez Başlığı / Konusu:</b> Sıçanlarda Karbon Tetraklorür İle Oluşturulan Karaciğer Hasarında <i>Allium Schoenoprasum</i> L. (Sirmo) Bitkisi Etanol Ekstresinin Antioksidan ve Sitoprotektif Etkilerinin İncelenmesi
<p>Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 92 sayfalık kısmına ilişkin, 30/04/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezim benzerlik oranı % 9 (dokuz) dur.</p>
<b>Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Kabul ve onay sayfası hariç,</li><li>- Teşekkür hariç,</li><li>- İçindekiler hariç,</li><li>- Simge ve kısaltmalar hariç,</li><li>- Gereç ve yöntemler hariç,</li><li>- Kaynakça hariç,</li><li>- Alıntılar hariç,</li><li>- Tezden çıkan yayınlar hariç,</li><li>- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)</li></ul>
<p>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 intihali içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.</p>
<p>Gereğini bilgilerinize arz ederim.</p>
 Yılmaz KOÇAK

<b>Öğrencinin Adı Soyadı</b>	Yılmaz KOÇAK
<b>Anabilim Dalı</b>	: Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji
<b>Öğrenci No</b>	O10930720003
<b>Programı</b>	: Doktora
<b>DANIŞMAN ONAYI</b> UYGUNDUR Dr. Öğr. Üyesi Ufuk MERCAN YÜCEL	<b>ENSTİTÜ ONAYI</b> UYGUNDUR