



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**ÜÇ FARKLI KUŞAK FLOROKİNOLON TÜREVİNİN
ANTIOKSİDAN VE İMMÜNOTOKSİK ENZİM DÜZEYLERİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN FARKLI SIÇAN DOKULARINDA
ARAŞTIRILMASI**

Eczacı Fatih DÖNMEZ
TEMEL ECZACILIK BİLİMLERİ ANABİLİM DALI
(ECZACILIK PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN

VAN-2021

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÜÇ FARKLI KUŞAK FLOROKİNOLON TÜREVİNİN
ANTIÖKSİDAN VE İMMÜNOTOKSİK ENZİM DÜZEYLERİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN FARKLI SIÇAN DOKULARINDA
ARAŞTIRILMASI**

Eczacı Fatih DÖNMEZ
TEMEL ECZACILIK BİLİMLERİ ANABİLİM DALI
(ECZACILIK PROGRAMI)
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN

VAN-2021

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından TYL-2019-8809 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Eczacılık Bilimleri Anabilim Dalında Fatih DÖNMEZ tarafından hazırlanan “**Üç Farklı Kuşak Florokinolon Türevinin Antioksidan ve İmmünotoksik Enzim Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Farklı Sıçan Dokularında Araştırılması**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 12/01/2021

Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Nurcan KILIÇ BAYGUTALP
Atatürk Üniversitesi
Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet BERKÖZ
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
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

Yüksek Lisans/Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum **“Üç Farklı Kuşak Florokinolon Türevinin Antioksidan ve İmmünotoksik Enzim Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Farklı Sıçan Dokularında Araştırılması”** başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu 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: Fatih DÖNMEZ

Tarih: 12.01.2021

İmza:

TEŞEKKÜR

Bu tez çalıŐması sűresince, yoĐun çalıŐmalarına raĐmen her tűrlű ilgi ve yardımda bulunan, akademik bilgisiyle beni yűnlendiren, tecrűbe ve çalıŐma disipliniyle birlikte eĐitimime katkı saĐlayan bir danıŐmandan űte olan deĐerli danıŐman hocam saygıdeĐer Doç. Dr. Abdulahad DOĐAN'a teŐekkűr ederim. İstatiksel analizinin yapılmasına yardımcı olan Prof. Dr. Sıddık Keskin'e ve Van Yűzűncű Yıl Ŭniversitesi Eczacılık Fakűltesinde baŐta Dr. ŐĐr. Ŭyesi Mert İLHAN olmak űzere tűm akademik ve idari personeline, SaĐlık Bilimleri Enstitűsű alıŐanlarına, Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu alıŐanlarına, Bilimsel AraŐtırma Projeleri Koordinasyon Birimi çalıŐanlarına ve çalıŐmamda her tűrlű desteĐi veren yűksek lisans çalıŐma arkadaŐlarım AyŐegűl EROĐLU, Kendal Erdem DUMAN, Hilal AKGŬN, Osman BEKTAŐ, Mehmet Salih BAKAÇ ve İsmail KOLTAK'a teŐekkűr ederim.

ÖZET

DÖNMEZ F, Üç Farklı Kuşak Florokinolon Türevinin Antioksidan ve İmmünotoksik Enzim Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Farklı Sıçan Dokularında Araştırılması, Van Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Eczacılık Anabilim Dalı, Biyokimya Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2021.

Florokinolonlar, nalidiksik asitten türetilmiş, sentetik ve geniş spektrumlu antimikrobiyal ilaçlardır. Florokinolonlar bazı idrar yolu hastalıkları, gastrointestinal hastalıklar, solunum yolu hastalıkları, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve deri hastalıkların tedavisinin yanında SARS-CoV-2'ye karşı ülkemizde kullanıldığı bilinmektedir. Bu çalışmada üç farklı florokinolon türevinin; siprofloksasin (SF) 80 mg/kg/gün, levofloksasin (LF) 40 mg/kg/gün ve moksifloksasin (MF) 40 mg/kg/gün, 1, 7 ve 14 günlük kullanımının biyokimyasal parametreler, lipit peroksidasyonu, antioksidan enzimler ve immünotoksisite üzerindeki etkisi araştırıldı. Çalışmada 72 adet erkek rat (*Wistar albino*) 4 gruba ayrıldı ve her grupta 18 tane hayvan olacak şekilde 3 farklı zaman noktasında (1, 7 ve 14 gün) kurban edildi. Elde edilen bulgulara göre, genel olarak ilaçların hem uygulama sürelerinin hem de ilaç gruplarının birbiriyle kıyaslanmasında farklı dalgalanmalara sebep olduğu görüldü. 14 günlük MF uygulaması aspartat aminotransferaz (AST), glukoz, redükte glutatyon (GSH), malondialdehit (MDA), katalaz (CAT), miyeloperoksidaz (MPO), adenzin deaminaz (ADA) ve glutatyon peroksidaz (GPx) düzeylerini ilk güne göre önemli oranda düşürdü. 14 günlük LF uygulaması ise karaciğer [GSH, MPO, ADA, süperoksit dismutaz (SOD)] ve GSH (eritrosit) düzeylerini ilk güne göre artırırken; AST, TG, tüm dokularda (MDA), eritrositte (GSH) ve karaciğerdeki (MPO, CAT, SOD, GPx) ilgili parametre düzeylerini önemli oranda düşürdü. SF'nin 14 günlük uygulaması sonunda eritrosit GSH, MPO, GPx ve CAT düzeyleri ilk güne göre önemli oranda düşerken glukoz, kreatinin, MPO (karaciğer) ve GST (böbrek ve eritrosit) düzeyleri ise önemli artış gösterdi. 7 günlük ilaç uygulaması sonunda ise bazı parametre düzeylerinin hem diğer tedavi sürelerine hemde farklı ilaç gruplarına göre artış ve azalışlara sebep olduğu görüldü. Sonuç olarak, ratlarda test edilen siprofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin florokinolon ilaç türevlerinin farklı zaman noktalarındaki farklı dokularda biyokimyasal, antioksidan, immünotoksik ve lipit peroksidasyonu parametreleri üzerindeki karmaşık etkileri ortaya konuldu. Bu karmaşık etkilerin sebebi kesin olmamakla beraber kullanılan ilaç dozlarının ve uygulama sürelerinin neden olduğu oksidatif stresin süresi ve şiddeti ile ilgili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Levofloksasin, Moksifloksasin, Oksidatif stres parametreleri, Rat, Siprofloksasin.

ABSTRACT

DÖNMEZ F, Investigation of the Effects of Three Different Generations of Fluoroquinolone Derivatives on Antioxidant and Immunotoxic Enzyme Levels in Different Rat Tissues, Van Y.Y.Ü. Institute of Health Sciences, Department of Basic Pharmaceutical Sciences, Biochemistry Science, Master Thesis, Van, 2021. Fluoroquinolones are the synthetic and broad-spectrum antimicrobial drugs derived from nalidixic acid. It is known that fluoroquinolones are used against SARS-CoV-2 in our country as well as the treatment of some urinary tract diseases, gastrointestinal diseases, respiratory tract diseases, sexually transmitted diseases and dermatological diseases. The effect of 1-, 7- and 14-day treatments of three different fluoroquinolone derivatives; ciprofloxacin (CF) 80 mg/kg/day, levofloxacin (LF) 40 mg/kg/day and moxifloxacin (MF) 40 mg/kg/day on biochemical parameters, lipid peroxidation, antioxidant enzymes and immunotoxicity were investigated in the present study. In this study, 72 *Wistar albino* male rats were distributed to four groups including 18 rats in each group and were sacrificed on three different time points (1st, 7th and 14th days). The obtained results revealed various fluctuations generally in both intragroup comparison regarding treatment durations for each drug and also intergroup comparisons of the drug groups. The 14-day treatment of MF significantly reduced the levels of aspartate aminotransferase (AST), glucose, reduced glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA), katalaz (CAT), myeloperoxidase (MPO), adenosine deaminase (ADA) and glutathione peroxidase (GPx) compared with the levels in the initial day. On the other side, 14-day treatment of LF increased liver [GSH, MPO, ADA, superoxide dismutase (SOD)] and GSH (erythrocyte) levels whereas it significantly reduced the levels of AST, TG (triglycerides) and associated parameters levels in all the tissues (MDA), erythrocytes and liver (MPO, CAT, SOD, GPx) compared with the levels in the initial day. After 14-day treatment of CF; the erythrocyte levels of GSH, MPO, GPx and CAT significantly decreased whereas the levels of glucose, creatinine, MPO (liver) and GST (kidney and erythrocyte) significantly increased compared with the levels in the initial day. After 7-day treatment of the drugs, increases and decreases were noticed in the levels of some parameters with respect to both other treatment durations and also drug groups. As a consequence, the complicated effects of the ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin as fluoroquinolone derivatives tested in the rats on biochemical, antioxidant, immunotoxic and lipid peroxidation parameters on different time points in the different tissues have been demonstrated. Even though, the reason of these complicated effects is not definitely clear, we concluded those effects may be associated with duration and severity of oxidative stress induced by doses and duration of drug treatments.

Key Words: Levofloxacin, Moxifloxacin, Oxidative stress parameters, Rat, Ciprofloxacin.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	II
ETİK BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	XIV
TABLolar LİSTESİ.....	XV
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Serbest Radikaller	3
2.2. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	4
2.2.1. Süperoksit dismutaz (SOD)	5
2.2.2. Katalaz (CAT).....	6
2.2.3. Glutasyon peroksidaz (GPx)	7
2.2.4. Glutasyon S-transferaz (GST).....	7
2.2.5. Glutasyon Redüktaz (GR)	7
2.2.6. Redükte glutasyon (GSH)	8
2.3. Lipit peroksidasyonu.....	8
2.4. Biyokimyasal Parametreler.....	11
2.4.1. Alanin aminotransferaz (ALT)	11
2.4.2. Aspartat aminotransferaz (AST).....	11
2.4.3. Laktat dehidrogenaz (LDH).....	11
2.4.4. Kreatinin	12
2.4.5. Üre	13
2.4.6. Glukoz.....	14
2.4.7. Trigliserit (TG)	14
2.4.8. Total kolesterol (TC)	14
2.4.9. Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL_c).....	15

2.5. İmmünotoksisite.....	15
2.5.1. Myeloperoksidaz (MPO)	15
2.5.2. Adenozin deaminaz (ADA)	16
2.6. Florokinolonlar	17
2.6.1. Etki mekanizması.....	17
2.6.2. Sınıflandırma	18
2.6.3. Siprofloksasin (SF)	19
2.6.4. Levofloksasin (LF)	21
2.6.5. Moksifloksasin (MF)	22
2.7. Kaynak Bildirişleri.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Gereç.....	33
3.1.1. Deney hayvanı (Sıçan).....	33
3.1.2. Analizlerde kullanılan cihazlar ve malzemeler.....	33
3.1.3. Analizlerde kullanılan kimyasal maddeler	33
3.2. Yöntem.....	34
3.2.1. Dozların belirlenmesi.....	34
3.2.2. Deneysel muamele ve grupların oluşturulması.....	34
3.2.3. Kan ve doku örneklerinin alınması	35
3.2.4. Eritrosit paketinin hazırlanması	35
3.2.5. Doku homojenizasyonu	35
3.2.6. Total protein tayini.....	35
3.2.7. Süperoksit dismutaz (SOD) enzim tayini	37
3.2.8. Glutasyon peroksidaz (GPx) enzim tayini	39
3.2.9. Glutasyon S-transferaz (GST) enzim tayini	40
3.2.10. Katalaz (CAT) enzim tayini.....	41
3.2.11. Redükte glutasyon (GSH) tayini	42
3.2.12. Malondialdehit (MDA) tayini	44
3.2.13. Adenozin deaminaz (ADA) tayini	45
3.2.14. Miyeloperoksidaz (MPO) tayini	46
3.2.15. Serum biyokimyasal parametre tayini	48
3.2.16. İstatistiksel analizler	48

4. BULGULAR.....	49
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	66
KAYNAKLAR	75
ÖZGEÇMİŞ	90
EKLER.....	91
EK 1. Kesin Sonuç Raporu	91
Ek 2. Tez Orijinallik Raporu.....	92



SİMGELER VE KISALTMALAR

A	: Absorbans
ADA	: Adenozin deaminaz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
BSA	: Sığır serum albümini
CAT	: Katalaz
CDNB	: 1-kloro-2,4-dinitrobenzen
Cl⁻	: Klor
d.H₂O	: Distile su
dL	: Desilitre
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
DTNB	: 5-5'-ditiobis 2- nitrobenzoik asit
E.C.	: Enzim kodu
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
FDA	: Amerika gıda ve ilaç dairesi
FeSO₄	: Demir II sülfat
g	: Gram
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GR	: Glutasyon redüktaz
GSH	: Redükte glutasyon
GSSG	: Okside glutasyon
GST	: Glutasyon s-transferaz
H⁺	: Hidrojen
H₂O	: Su
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HCl	: Hidroklorik asit
HClO	: Hipokloröz asit
HDL_c	: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol

HIV	: İnsan bağımsızlık yetmezlik virüsü
HO[•]	: Hidroksil
HOCl	: Hipokloröz asit
HOO[•]	: Hidroperoksil
HPO₃	: Metafosforik asit
I.N.T.	: 2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazolyum klörür
i.m.	: İntramusküler
i.p.	: İntraperitonal
i.v.	: İntravenöz
kDa	: Kilo dalton
kg	: Kilogram
KH₂PO₄	: Potasyum dihidrojen fosfat
L[•]	: Lipit radikali
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
LF	: Levofloksasin
LH	: Lipit
LOO[•]	: Lipit peroksil radikali
LOOH	: Lipit hidroperoksil
M	: Molar
MDA	: Malondialdehit
MDA	: 1.1.3.3.tetraethoksiopropan
MF	: Moksifloksasin
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mM	: Milimolar
mmol	: Milimol
mol/L	: Mol
MPO	: Myeloperoksidaz
Na₂HPO₄	: Disodyum hidrojen fosfat
NaCl	: Sodyum klorür
NADP⁺	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NaH₂PO₄	: Sodyum dihidrojen fosfat
NaOH	: Sodyum hidroksit
NH₃	: Amonyak
nm	: Nanometre
nmol	: Nano mol
O₂	: Moleküler oksijen
O₂⁻	: Süperoksit anyonu
O₂[•]	: Süperoksit
O₃	: Ozon
°C	: Santigrat derece
PBS	: Fosfat tampon çözeltisi
RNS	: Reaktif azot türleri
RO[•]	: Alkoksil radikali
ROH	: Alkol
ROO[•]	: Peroksil radikali
ROOH	: Organik hidroperoksit
ROS	: Reaktif oksijen türleri
rpm	: Devir/dakika
SF	: Siprofloksasin
SGOT	: Serum glutamik oksaloasetik transaminaz
SGPT	: Serum glutamik-piruvik transaminaz
-SH	: Sülfidril
SOD	: Süperoksit dismutaz
TBA	: Tiyobarbitürik asit
TC	: Total kolesterol
TCA	: Trikloro asetik asit
TG	: Trigliserit
Tris	: Hidroksi metil amino metan
U	: Ünite
UV/VIS	: Ultraviyole/görünür ışık
Vö	: Örnek hacim

V_t	: Toplam hacim
WHO	: World health organisation
XO	: Ksantin oksidaz
ΔA	: Absorbans değişimi
μM	: Mikromolar
μmol	: Mikromol
μL	: Mikrolitre
%	: Yüzde
ΔOD	: Zamana göre absorbans değişimi
¹O₂	: Singlet oksijen
4-HNE	: 4-hidroksi-2-nonenal

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Biyolojik sistemde ROS üretim ve tüketim yolları	3
Şekil 2. Yapılarına göre antioksidanların sınıflandırılması	5
Şekil 3. SOD ile katalize edilen $O_2^{\cdot-}$ radikalininin H_2O_2 ve moleküler O_2 'ye dönüşüm mekanizması.	6
Şekil 4. Lipit peroksidasyonunun şematik gösterimi.....	10
Şekil 5. Kreatinin metabolizması.....	13
Şekil 6. Nötrofillerde oksidanların oluşum şeması.....	16
Şekil 7. Nalidiksik asit'in kimyasal yapısı	17
Şekil 8. Florokinolonların etki mekanizması.....	18
Şekil 9. Siprofloksasin'in kimyasal yapısı	19
Şekil 10. Levofloksasinin kimyasal yapısı	21
Şekil 11. Moksifloksasin'in kimyasal yapısı	23
Şekil 12. Protein standart eğrisi.....	36
Şekil 13. SOD standart eğrisi	39
Şekil 14. GSH standart eğrisi	44
Şekil 15. MDA standart eğrisi	44
Şekil 16. Üç farklı florokinolon türeği uygulanan ratların canlı hayvan ağırlıkları	50
Şekil 17. Üç farklı florokinolon türevinin karaciğer ve böbrek dokuları ve eritrosit MDA içeriği üzerindeki etkisi.....	54
Şekil 18. Üç farklı florokinolon türevinin karaciğer, böbrek ve eritrosit GSH seviyeleri üzerindeki etkisi.....	55
Şekil 19. Üç farklı florokinolon türevinin karaciğer ve böbrek dokuları ve eritrosit MPO aktiviteleri üzerindeki etkisi	62
Şekil 20. Üç farklı florokinolon türevinin karaciğer, böbrek ve eritrosit ADA aktiviteleri üzerindeki etkisi	64

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Florokinolonların sınıflandırılması ve mikrobiyolojik aktiviteleri.....	19
Tablo 2. SOD kit içeriği ve solüsyonların başlangıç konsantrasyonları	37
Tablo 3. Küvete SOD ayıraçların pipetlenmesi	38
Tablo 4. GPx kit içeriği ve solüsyonların başlangıç konsantrasyonları	39
Tablo 5. GPx ayıraçların küvete pipetlenmesi	40
Tablo 6. Karışımların küvete alınması ile GST ölçümün yapılması	41
Tablo 7. Katalaz Yöntemi	42
Tablo 8. GSH yöntemi	43
Tablo 9. MDA Yöntemi	45
Tablo 10. Adenozin deaminaz yöntemi	46
Tablo 11. MPO ölçümü için küvete pipetlenen solüsyonlar	47
Tablo 12. Üç farklı florokinolon türevinin rat serum biyokimyasal parametreleri üzerindeki etkisi.....	51
Tablo 13. Üç farklı florokinolon türevinin rat lipid profili parametreleri üzerindeki etkisi.....	53
Tablo 14. Üç farklı florokinolon türevinin karaciğer ve böbrek dokuları ile eritrosit GPx aktiviteleri üzerindeki etkisi	57
Tablo 15. Üç farklı florokinolon türevinin rat karaciğer, böbrek ve eritrosit dokuları GST aktiviteleri üzerindeki etkisi	58
Tablo 16. Üç farklı florokinolon türevinin rat karaciğer, böbrek ve eritrosit dokuları CAT aktiviteleri üzerindeki etkisi	60
Tablo 17. Üç farklı florokinolon türevinin rat karaciğer, böbrek ve eritrosit dokuları SOD aktiviteleri üzerindeki etkisi	61

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre; hasta bireylerin klinik ihtiyaçlarına uygun ilaçları, bireysel gereksinimlerini karşılayan dozlarda, yeterli sürede ve kendi ve toplumları için en düşük maliyetle kullanmalarına akılcı ilaç kullanımı denir (WHO, 1987). Antibiyotikler günümüzde en sık reçete edilen ilaçlar arasındadır, ancak yanlış kullanımlara bağlı olarak mikrobiyal direnç meydana gelmektedir (Fekadu, 2019). Toplum antibiyotik direnci ile baş başa bırakan akılcı olmayan antibiyotik kullanımı, dünya çapında ciddi bir sağlık sorunu haline gelmektedir (Soomro ve ark., 2017).

Florokinolonlar, nalidiksik asitten sentetik olarak elde edilen geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlardır. İlk olarak 1964 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından yetişkinler için onay almıştır (Jackson ve ark., 2016; Fan ve ark., 2018). Florokinolonlar, günümüzde idrar yolları, üst ve alt solunum yolları, deri, kemik, yumuşak doku enfeksiyonları ve ayrıca toplumdaki edinilmiş pnömoni gibi çeşitli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçların başında yer alır. Antibakteriyel aktivitelerinin yanı sıra, florokinolonlar ayrıca anti-tümör, anti-tüberküler, anti-HIV, anti-sıtma ve anti-Alzheimer aktiviteleri gibi çeşitli etkilere de sahiptir (Ezalarab ve ark., 2018). Florokinolonlar diğer ilaçlar gibi hem tek başlarına hem de diğer ilaçlarla kullanılmaları durumunda çeşitli advers ve toksik reaksiyonlara neden olabilmekte (Fish, 2001; Adikwu ve Deo, 2012). Ayrıca florokinolon kullanımına bağlı olarak tendon kopması, sinir sistemi rahatsızlıkları, karaciğer ve böbrek rahatsızlıkları, diyabet, florokinolon ile ilişkili engellilik ve oksidatif stres gibi çeşitli metabolik bozukluklar meydana gelebilmektedir (Michalak ve ark., 2017).

Vücutta oksidan/antioksidan arasındaki dengenin oksidanlar lehine kayması oksidatif stres olarak adlandırılır (Birben ve ark., 2012). İlaçların toksik etkilerinden dolayı reaktif oksijen türlerini (ROS) açığa çıkararak oksidatif strese neden olmaktadır (Hosohata, 2016; Yew ve ark., 2018). Bu durum akılcı olmayan ilaç kullanımının bir sonucu olarak gösterilebilir.

Bu tez çalışmasında, üç farklı florokinolon (siprofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin) türevinin, farklı sürelerde oral uygulamasının antioksidan ve

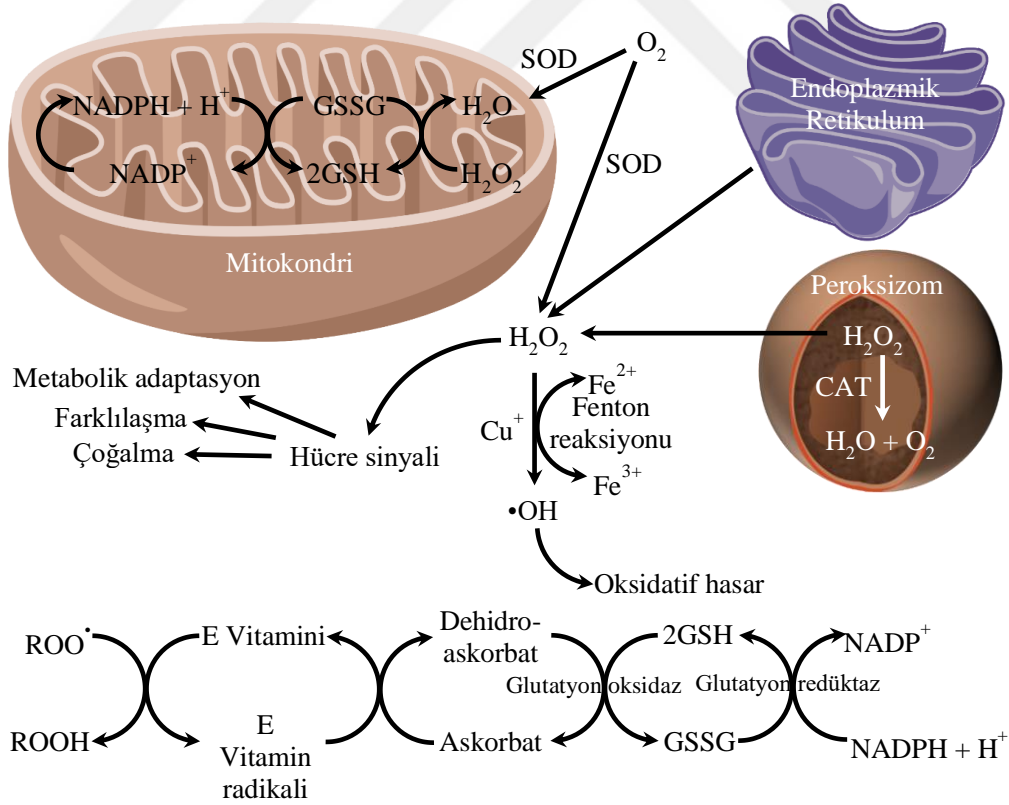
immünotoksik enzim düzeyleri ve bazı biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi kapsamlı olarak araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serbest Radikaller

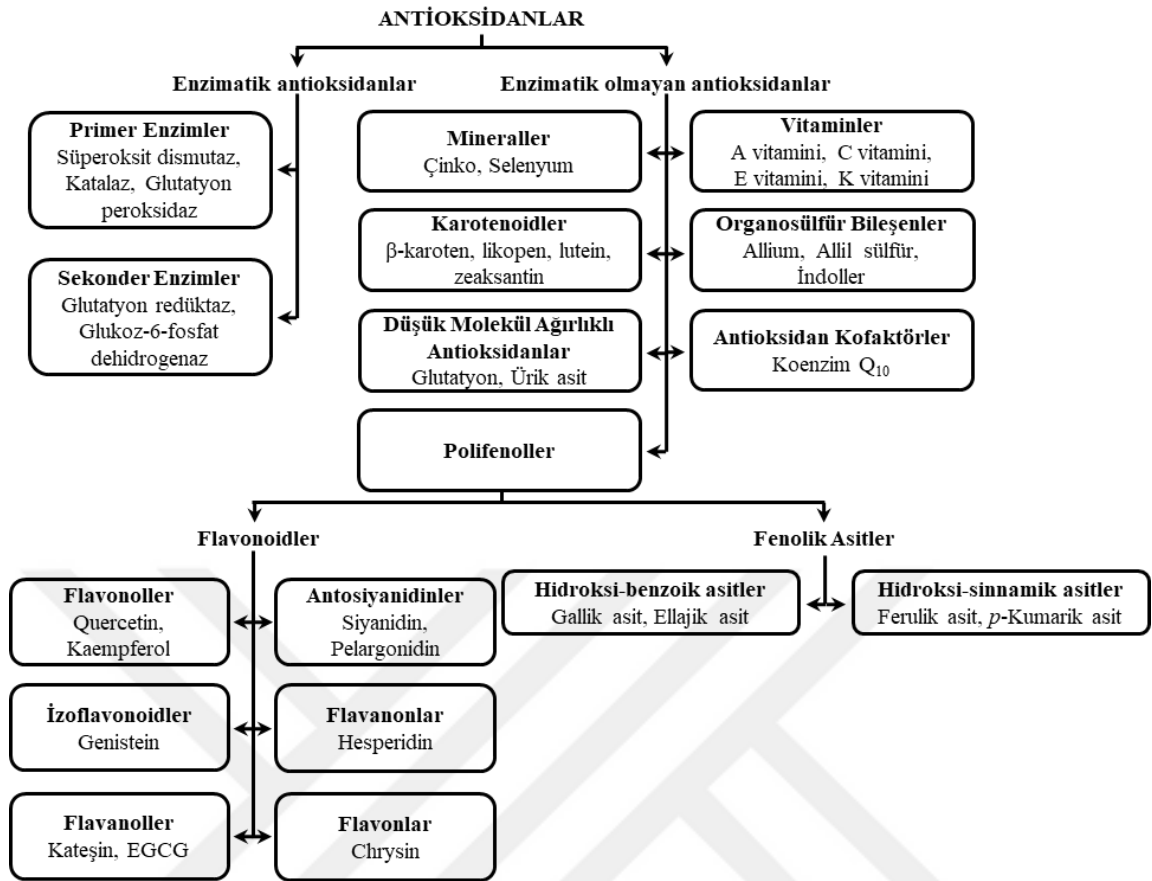
Serbest radikal, dış yörüngesinde bir veya birden fazla eşlenmemiş elektron içeren atom ya da moleküle denir (Madkour, 2020). Serbest radikaller redoks tepkimelerine bağlı olarak özellikle ROS'u ve reaktif azot türleri (RNS)'ni meydana getirmektedir (Li ve ark., 2020). Mitokondri ROS'un ana kaynağını oluşturmaktadır (Prag ve ark., 2020). ROS, elektronların durumuna göre radikaller ve radikal olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılabilir (Chowdhury ve Saikia, 2020). Serbest radikalleri süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil (HO^{\cdot}), hidroperoksil (HOO^{\cdot}), peroksil (ROO^{\cdot}) ve alkoksil (RO^{\cdot}) radikalleri oluştururken; radikal olmayanlar ise hidrojen peroksit (H_2O_2), hipokloröz asit ($HClO$), ozon (O_3) ve singlet oksijen (1O_2) oluşturmaktadır (Bratovic, 2020). Vücut ekzojen veya endojen serbest radikallere maruz kaldığında oksidatif stres oluşur ve buna bağlı olarak birçok kronik hastalık riski artmaktadır (Dogan ve ark., 2018).



Şekil 1. Biyolojik sistemde ROS üretim ve tüketim yolları (Madkour, 2020).

2.2. Antioksidan Savunma Sistemleri

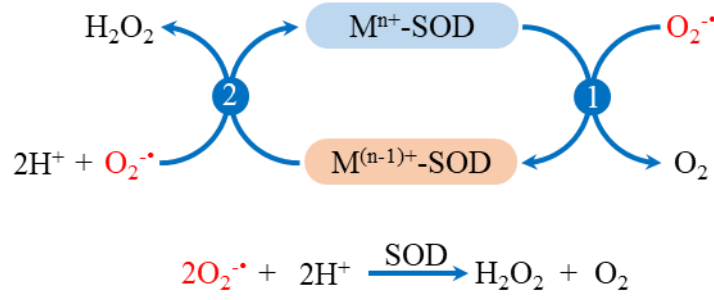
Organizmalarda serbest radikallerin oluşumunu kontrol etmek ve bu moleküllerin zararlı etkilerini önlemek için vücutta görev yapan savunma sistemine antioksidan savunma sistemi denir (Sarıkaya ve Doğan, 2020). Antioksidanlar iki ana mekanizma ile etkilerini göstermektedirler. Birincisi, antioksidanın (primer antioksidanlar) sistemlerde bulunan serbest radikale bir elektron sağladığı mekanizmadır. İkinci mekanizma (sekonder antioksidanlar) ise zinciri başlatan katalizörleri baskılayarak ROS/RNS öncülerinin ortadan kaldırmasına dayanır. Antioksidanlar ayrıca elektron salınımı, metal-iyon şelasyonu, ko-antioksidanlar veya genlerin ekspresyonunu sürdürülmesi gibi çeşitli mekanizmalar ile biyolojik sistemlerde etkilerini gösterirler (Kıvrak ve ark., 2017). Antioksidanların rolleri arasında oksitleyici türlerin oluşumunun önlenmesi, tehlikeli metabolik veya ksenobiyotik oksidanların etkilerinin azaltılması ve böylece de vücudun akut veya kronik hastalıklardan korunması ve hücresel/doku hasarını onarılması sayılabilir (Ali ve ark., 2020). Antioksidan moleküller, yapılarına göre enzimatik ve enzimatik olmayan, kaynaklarına göre endojen veya ekzojen, çözünürlüğe göre hidrofilik ve lipofilik olarak sınıflandırılır (Seyidoğlu ve Aydın, 2020). Yapılarına göre antioksidanların sınıflandırılması Şekil 2’de gösterilmektedir (Shalaby ve Shanab, 2013).



Şekil 2. Yapılarına göre antioksidanların sınıflandırılması

2.2.1. Süperoksit dismutaz (SOD)

SOD (E.C. 1.15.1.1.), hücre içinde serbest radikallere karşı ana antioksidan savunma rol üstlenen, metal içeren antioksidan enzimdir (Stephenie ve ark., 2020). Aerobik metabolizma sırasında oluşan O_2^{\cdot} radikalini H_2O_2 ve moleküler oksijene (O_2) katalize eder (Şekil 3) ve ROS'un detoksifikasyonunda ve metabolizmasında önemli rol oynar (Schatzman ve ark., 2020). SOD'lar uygun enzimatik aktivite için kofaktör olarak gereken metale göre sınıflandırılır: Cu,Zn-SOD, Mn-SOD, Fe-SOD ve Ni-SOD (Thines ve Morsomme, 2020). İnsanlarda Cu,Zn-SOD ve Mn-SOD olmak üzere iki izoenzimi bulunmaktadır (Dogan ve ark., 2018). Zn,Cu-SOD, her monomerinde bir bakır ve bir çinko iyonu içeren 153 amino asitten oluşan homodimerik enzimdir (Mouro ve ark., 2020). Mn-SOD ise her monomerinde bir manganaz iyonu içeren 223 amino asitten oluşan homotetramerik enzimdir (Tyagi ve ark., 2019; Wu ve ark., 2020).



Şekil 3. SOD ile katalize edilen $\text{O}_2^{\cdot-}$ radikalininin H_2O_2 ve moleküler O_2 'ye dönüşüm mekanizması (Little ve Hopkins, 2020).

Şekil 3'te gösterildiği gibi, genel mekanizma iki ardışık reaksiyondan oluşmaktadır. Reaksiyon (1)'de SOD'un M^{n+} metal iyonu $\text{M}^{(n-1)+}$ 'ya indirgenir (Örneğin; Cu,Zn-SOD'da Cu^{2+} , Cu^{1+} 'ya indirgenir) ve bir süperoksit $\text{O}_2^{\cdot-}$ 'ye dönüştürülür. Reaksiyon (2)'de, $\text{M}^{(n-1)+}$ orijinal M^{n+} 'ya geri okside olur (Örneğin; Cu,Zn-SOD'da Cu^{1+} , Cu^{2+} 'ye yükseltgenir) ve başka bir süperoksit 2H^+ varlığında H_2O_2 'ye dönüştürülür ve böylelikle SOD başlangıç durumuna geri dönmüş olur. Genel mekanizma, hareket halindeki bir "pinpon" topuna benzer ve dolayısıyla "pinpon" mekanizması olarak da bilinir. M, SOD izoenzimlerindeki metal iyonunu (Cu,Zn-SOD'ta Cu^{2+} ve Mn-SOD'ta Mn^{3+}) belirtmektedir (Little ve Hopkins, 2020).

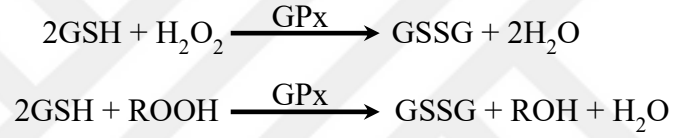
2.2.2. Katalaz (CAT)

CAT (E.C. 1.11.1.6.), H_2O_2 içindeki O-O bağının heterolitik bölünmesini katalizleyen ve her alt biriminde bir polipeptit zinciri ve bir hem grubu içeren tetramerik bir enzimdir (Boriskin ve ark., 2019; Nandi ve ark., 2019). H_2O_2 'yi H_2O ve O_2 'ye dönüştürebilen CAT'lar, neredeyse tüm canlı organizmalarda bulunur (Wang ve ark., 2019). H_2O_2 'yi parçalayan diğer enzimlerin aksine, aktivasyon için enerji ve substrata ihtiyaç duymaz ve buna rağmen oldukça aktif bir enzimdir (Boriskin ve ark., 2019). Esas olarak hücre peroksisom ve sitoplazmada lokalizedir (Abe ve ark., 2020). Gelişmiş canlılarda ise özellikle karaciğer, böbrek, eritrositlerde yüksek miktarda bulunur (Abazari ve ark., 2020).



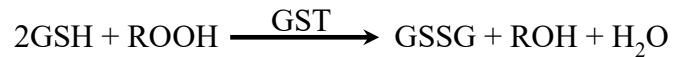
2.2.3. Glutatyon peroksidaz (GPx)

GPx (E.C. 1.11.1.9.), selenosistein sınıfında bulunan ve dört selenyum atomuna sahip bir antioksidan enzimdir (Sarıkaya ve Doğan, 2020). GPx, hem normal hem de oksidatif stres şartlarında organizmanın antioksidan savunma sisteminde anahtar enzim olarak rol alır (Unsal ve ark., 2020). Hayvan hücrelerinde ve özellikle insan eritrositlerinde GPx, bir substrat olan H₂O₂ için CAT ile rekabet eder ve düşük seviyelerde H₂O₂ detoksifikasyonu için ana koruma kaynağını oluşturur (Fundu ve ark., 2019; Melo ve ark., 2019). GPx, hücrelerde yüksek (mikromolar) konsantrasyonlarda bulunan redükte glutatyon (GSH) ile birlikte hareket eder. GPx'in katalitik reaksiyonu için substrat H₂O₂ dışında organik peroksit (ROOH)'tir. GPx, GSH'yi oksitlerken aynı anda peroksitleri de suya veya alkole ayırıştırır (Owoade ve Olorunnisola, 2019).



2.2.4. Glutatyon S-transferaz (GST)

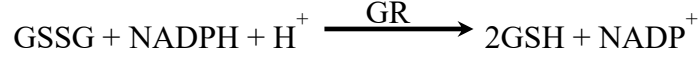
GST (E.C. 2.5.1.18.)'ler, bazı hücrel yapıları (DNA, lipitler ve proteinler gibi) serbest radikallerin neden olduğu zararlı etkilerden koruyan önemli bir savunma hattını oluştururlar (Sagbo ve ark., 2019). Sitolitik GST, mitokondriyal GST ve membrana bağlı mikrozomal GST olmak üzere üç ana GST ailesi mevcuttur ve bunlar eikosanoid ve GSH metabolizmasında önemli rol oynarlar (Wang ve ark., 2019). GST'nin ana reaksiyonlarını ise; aromatik-nükleofilik süstitüsyon, Michael-reaksiyonu, epoksitlere nükleofilik ilavesi, hidroperoksit indirgeme ve çift bağ izomerizasyonu olarak sıralamak mümkündür (Dobritzsch ve ark., 2019). Böylelikle oksidatif stres ve diğer zararlı etkilere karşı koruyucu mekanizmada görev alır (Llavanera ve ark., 2019).



2.2.5. Glutatyon Redüktaz (GR)

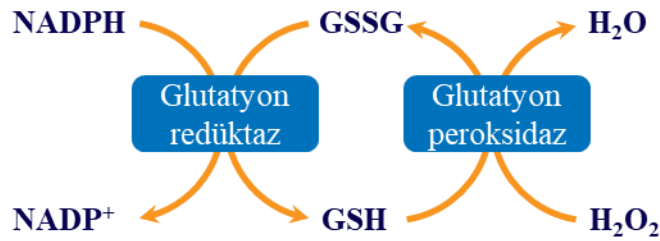
GR (E.C. 1.8.1.7.) enzimi, GPx ve GST'in meydana getirdiği GSSG (okside glutatyon)'nin GSH'a dönüşümünü katalizleyen antioksidan bir enzimdir (Bianucci ve

ark., 2017). Sitozolik pentoz fosfat yolundan elde edilen NADPH (Redükte nikotinamid adenin dinükleotit fosfat) kataliz sırasında koenzim olarak kullanılır. Hücrede azalan GSH/GSSG ve NADPH/NADP⁺ (Okside nikotinamid adenin dinükleotit fosfat) oranı artmış oksidatif stresi göstermektedir. GR hücrede yüksek GSH/GSSG oranını koruyarak oksidatif stresin oluşmasını engeller (Timm ve ark., 2017).



2.2.6. Redükte glutatyon (GSH)

GSH (γ -glutamilsisteinilglisin), hayvanlarda, bitkilerde ve mikroorganizmalarda yaygın olarak bulunan biyoaktif bir tripeptittir (Liu ve ark., 2019). GSH'ın konsantrasyonu vücut sıvılarında mikromolar (μM) düzeylerinde iken; dokularda ise milimolar (mM) düzeyindedir (Owen ve Butterfield, 2010). Hücrelerdeki ana antioksidan molekül olan GSH, hücre içi redoks dengesinin, ksenobiyotik metabolizmanın, hücre içi sinyal iletiminin, proteinlerdeki -SH (sülfidril) gruplarının oksidasyonunun ve gen regülasyonunun korunmasında rol oynar (Gergondey ve ark., 2017; Xu ve ark., 2019). GSH ve GSSG ile dokularda birbiriyle denge halinde bulunur (Smith ve ark., 2019). İki GSH molekülü her biri bir elektron vererek GSSG'ye dönüşür. GSH/GSSG molar oranı güçlü bir oksidatif stres ve hastalık risk indeksi olarak kabul edilir (Giustarini ve ark., 2016). Toplam hücresel GSH/GSSG oranı 30:1 ila 100:1 aralığında değişebilir (Couto ve ark., 2016).



2.3. Lipit peroksidasyonu

Lipitler oksidasyona maruz kalan en duyarlı biyomoleküllerdir. Poliansatüre yağ asitleri, cis konfigürasyonunda iki veya daha fazla çift bağa sahip uzun zincirli yağ asitleridir. Bunların her biri karbon zincirinde bir metilen köprüsü (-CH₂-) ile birbirinden

ayrılır ve bu metilen köprüsüne bağlı hidrojenleri ayırmak oldukça kolaydır (Villa ve ark., 2019). Hücrelere büyük oranda zarar veren lipit peroksidasyonu, lipitlerin oksidatif olarak yıkımı olarak bilinir ve serbest radikallerin lipitlerden hidrojen atomunu ayırmasıyla başlar (Eckl ve Bresgen, 2017; Jadoon ve Malik, 2017). Lipit peroksidasyonunun bir diğer önemli yönü, oksitlenebilir substrat tüketilene veya sonlandırılana kadar devam etmesidir. Bu işlem kendi kendini devam ettiren bir dizi reaksiyon şeklinde gerçekleşir. Bu yönüyle de diğer birçok serbest radikal hasar formundan farklıdır (Milatovic ve ark., 2016).

Lipit peroksitlerin biyosentezi, enzimatik veya non-enzimatik reaksiyonlar sonucunda meydana gelebilmektedir. Bununla birlikte lipit peroksidasyonunun, substrat kapsamı ve genel mekanizması her iki durumda da büyük ölçüde aynıdır. Lipit peroksidasyonu reaksiyonları başlama, ilerleme ve sonlanma olmak üzere üç ayrı aşamadan oluşur (Gaschler ve Stockwell, 2017).

Başlama aşamasında, HO[•] ve HOO[•] radikalleri poliansature yağ asidinin H atomuna saldırır. Böylelikle lipitten (LH) bir H atomu çıkartılarak lipit radikali (L[•]) oluşur (Yin ve ark., 2011; Schaur ve ark., 2015).



Aerobik koşullar altında L[•]'leri kolayca bir lipit peroksil radikali (LOO[•]) vermek üzere O₂ ile birleşir (Yin ve ark., 2011; Schaur ve ark., 2015).

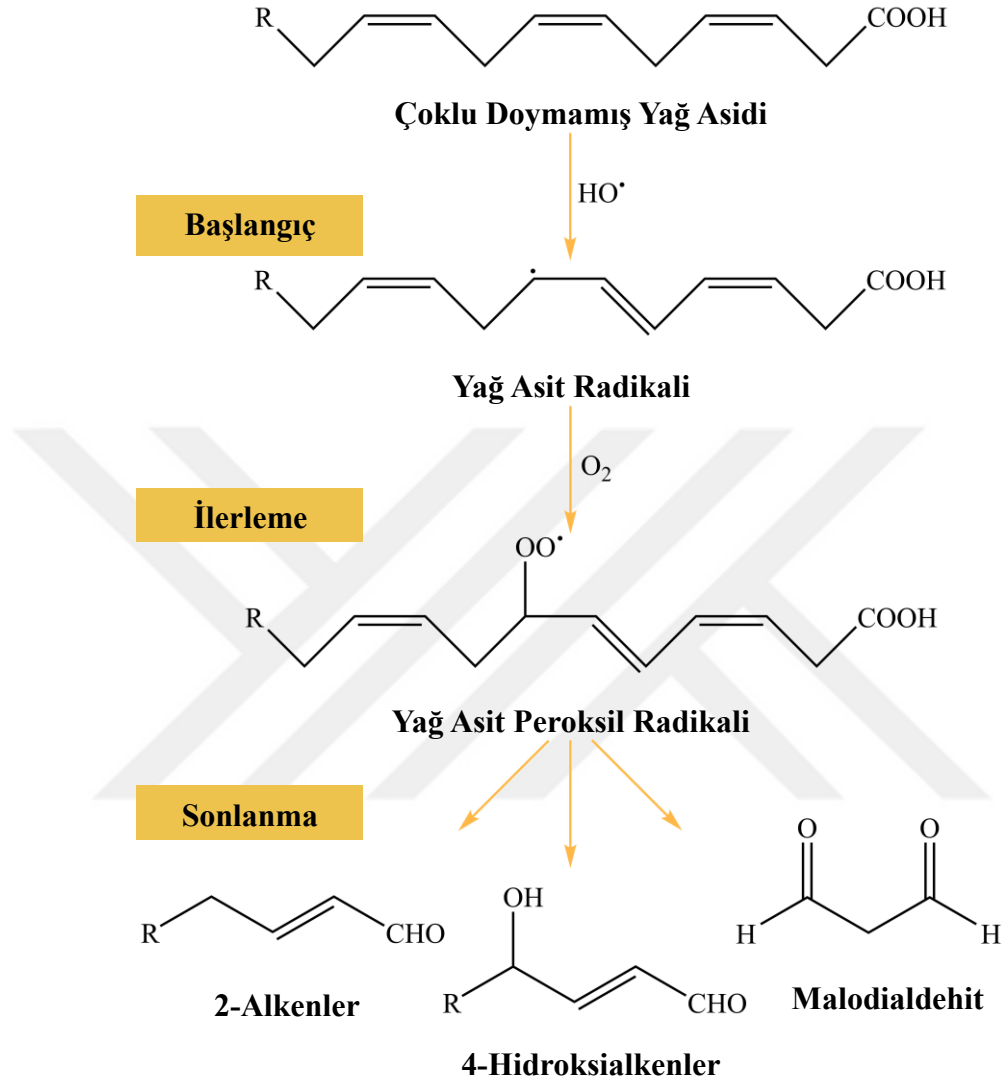


LOO[•]'leri başka bir poliansature yağ asidinin H atomunu alır ve lipit hidroperoksitleri (LOOH) meydana getirir. Böylelikle tek bir başlatma olayı bir zincir reaksiyonu ile birden fazla peroksit molekülü oluşturur (Yin ve ark., 2011; Schaur ve ark., 2015).



Kararsız olan LOO[•]'leri, hücre içinde yayılabilen hatta hücre dışına sızan ve lipit peroksidasyonunun gerçekleştiği yerden uzaktaki hücrelere saldırabilen malondialdehit

(MDA), 4-hidroksi-2-nonenal (4-HNE) gibi kısa zincirli ikincil ürünleri meydana getirebilirler (Schaur ve ark., 2015; Villa ve ark., 2019).



Şekil 4. Lipit peroksidasyonunun şematik gösterimi (Mimica-Dukić ve ark., 2012).

Lipit peroksidasyonunun göstergesi olan MDA; sitotoksik, mutajenik ve kanserojen özellikler gösterir. Oksidatif strese karşı hücreleri savunmakla görevli olan enzimleri de inhibe edebilir. Böylece bu hücrelerde daha fazla oksidatif hasara yol açar. Artan oksidatif hasar hücrenin metabolizmasını değiştirerek bütünlüğünün kaybına yol açabilir (Całyniuk ve ark., 2016). Bu süreç ile artmış MDA seviyesi ise; kardiyovasküler, pulmoner, hepatik, retinal ve nörodejeneratif hastalıklara neden olabilir (Busch ve Binder, 2017).

2.4. Biyokimyasal Parametreler

2.4.1. Alanin aminotransferaz (ALT)

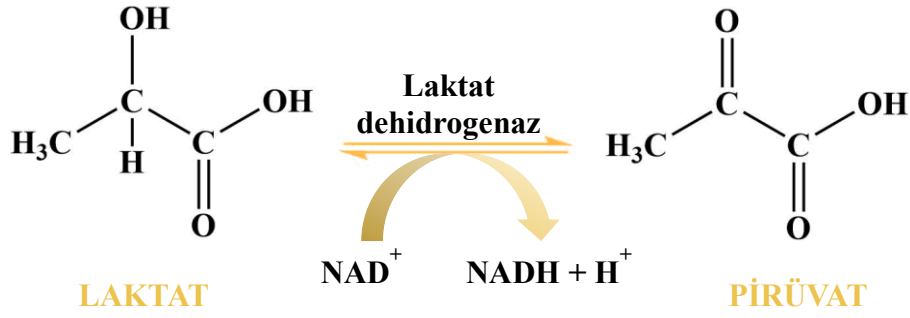
ALT (E.C. 2.6.1.2.) “Serum glutamik-piruvik transaminaz (SGPT)” olarak da bilinen piridoksal fosfata bağlı transaminaz sınıfındaki enzimdir. L-alanin ve α -ketoglutaratın, piruvat ve L-glutamine geri dönüşümlü reaksiyonunu katalize eder (Arika ve ark., 2016). ALT özellikle karaciğer ve böbreklerde bulunurken kalp ve iskelet kasında da düşük miktarlarda bulunur (Lehmann-Werman ve ark., 2018). Bulunduğu hücre hasara uğrarsa serum ALT miktarı artar. ALT daha fazla karaciğere özgü bir enzim olduğu için tek başına serum ALT artışı güçlü bir karaciğer harabiyet belirteci olarak kabul edilmektedir. Yarılanma ömrü aspartat aminotransferaz (AST)’dan daha uzun olduğu için akut bir yaralanmadan sonra AST’den daha uzun süre devam eden aktiviteye sahiptir (Zoppini ve ark., 2016; Birindelli ve ark., 2018).

2.4.2. Aspartat aminotransferaz (AST)

AST (E.C. 2.6.1.1.) “Serum Glutamik Oksaloasetik Transaminaz (SGOT)” olarak da bilinen piridoksal fosfata bağlı bir diğer transaminaz sınıfı bir enzimdir. AST, aspartat ve glutamat arasındaki α -amino grubunun transferini katalize eder ve amino asit metabolizmasında önemli rol oynar (Salimi ve ark., 2017). AST karaciğer, kalp kası, iskelet kası, böbrek, beyin, pankreas, akciğer, lökosit ve eritrositlerde bulunur. Hücrelerde ise sitoplazma ve mitokondrilerde yer alır. AST normal şartlarda ALT ile birlikte sabit oranlarda plazmaya salınır. Yalnız bulunduğu hücrenin, hücre zarında hasar oluştuğunda geçirgenliği artar ve serum AST miktarı yükselir. Yüksek serum AST aktivitesi ise hepatik, kardiyak, kas, endokrin ve metabolik bozuklukların temel biyokimyasal belirteci olarak kabul edilmektedir (Parmar ve ark., 2016; Kulecka ve ark., 2017).

2.4.3. Laktat dehidrogenaz (LDH)

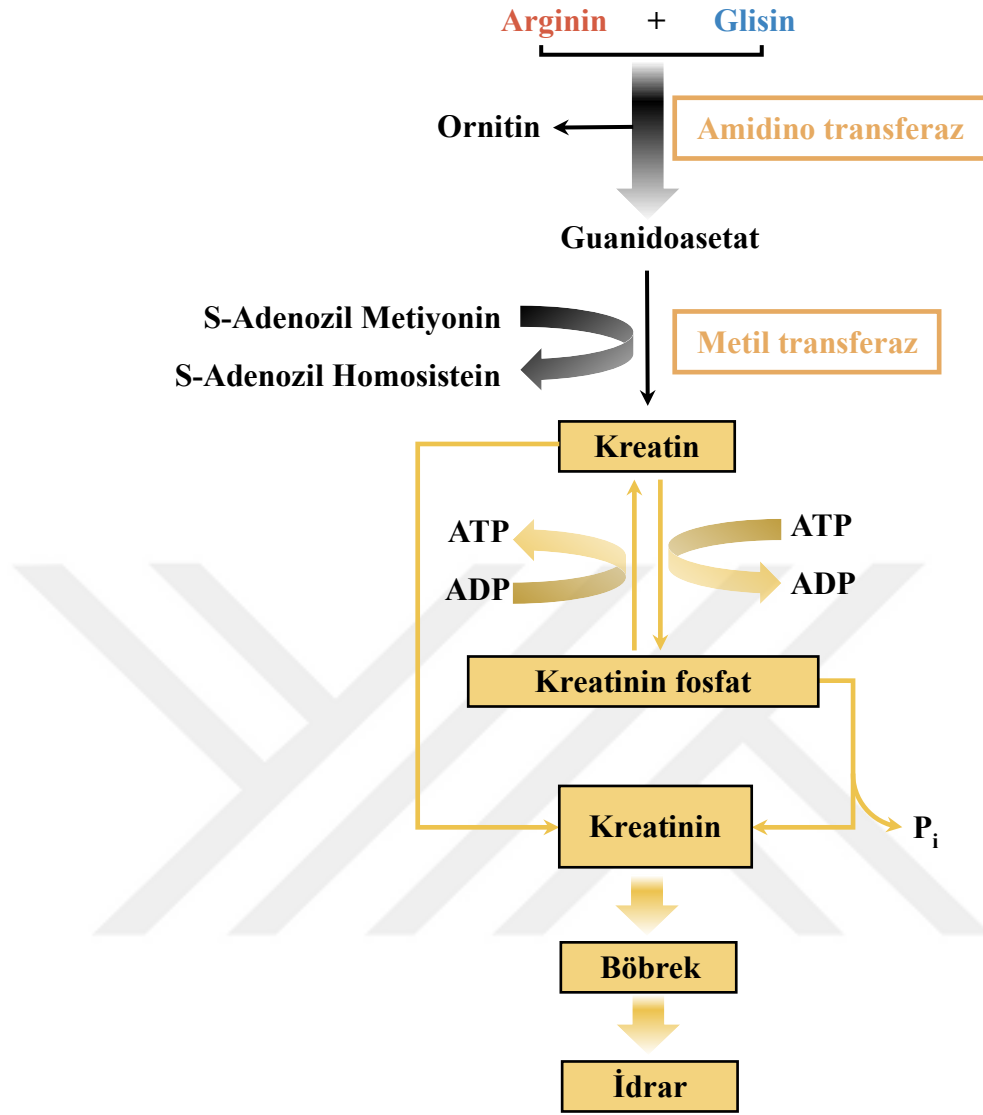
LDH (E.C. 1.1.1.27.), hemen hemen tüm canlı hücrelerde (hayvanlar, bitkiler ve prokaryotlar) bulunan hücre içi, oksidoredüktaz sınıfı, tetramerik bir enzimdir. LDH, L-laktatın pirüvik aside dönüştürüldüğü tersinir reaksiyonu katalizler. Reaksiyonda koenzim olarak okside nikotinamid adenin dinükleotit (NAD^+) kullanılır (Ding ve ark., 2017; Manea ve ark., 2017).



LDH vücutta yaygın olarak dağılır. Kalp, karaciğer, iskelet kası, böbrek ve eritrositlerde aktivitesi yüksek iken; akciğer, düz kas ve beyinde daha az miktarlarda bulunur (Abdullah, 2017). Çeşitli dokulardaki LDH konsantrasyonları, normal serumdan yaklaşık 500 kat daha fazladır, bu nedenle küçük bir doku hasarında dahi serum LDH aktivitesinde önemli bir artış meydana gelebilir. Vücutta tüm dokulardaki geniş dağılımı nedeniyle miyokard enfarktüsü, hemoliz ve karaciğer hastalığı gibi çeşitli durumlarda serum LDH seviyesi yükselir. Bu nedenle, hücresel hasarın hassas bir göstergesi olarak kabul edilir (Kundrapu ve Noguez, 2018).

2.4.4. Kreatinin

Kreatin, proteinlerin hidrolizi ile oluşan metiyonin, glisin ve arjinin aminoasitlerinden endojen olarak sentezlenen bir guanidin bileşiğidir (Negro ve ark., 2019). Suda çözünen bu bileşik iskelet kası, kalp, beyin ve pankreasta bol miktarda bulunur. Beyin ve iskelet kasında kreatin, kreatin kinaz ile enerjiyi (öncelikle ATP) kreatin fosfat olarak depolar (Wu, 2020). Kreatin ve kreatin fosfat ise iskelet kas hücrelerinde non-enzimatik olarak kreatinine dönüşür. Bu işlem *in vivo* geri dönüşümsüzdür ve sabit bir hızda yapılır. Günde toplam kreatin miktarının yaklaşık %1.1'ini, kreatin fosfatın ise yaklaşık %2.6'sını kreatinine dönüştürür (Şekil 6) (Kashani ve ark., 2019). Oluşan kreatinin ise kan ve idrarda bulunur. Bu biyolojik sıvılardaki kreatinin, böbrek fonksiyon bozukluğu, tiroid malfonksiyonu ve kas hasarının değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir klinik parametredir (Pundir ve ark., 2019).



Şekil 5. Kreatinin metabolizması (Kashani ve ark., 2019)

2.4.5. Üre

Üre, 60 g/mol moleküler ağırlığına sahip suda çözünen küçük bir moleküldür. İki azot atomu içeren üre, protein ve azot metabolizmasının son ürünüdür (Vanholder ve ark., 2018). Protein ve azot metabolizması sonucu oluşan toksik amonyağın idrarla atılabilir bir ürün olan üreye dönüştürülmesi gerekmektedir. Bu dönüşüm karaciğerde bir dizi biyokimyasal reaksiyonla oluşur (De Chiara ve ark., 2018; Keshet ve ark., 2018). Karaciğerdeki sentezi takiben, üre kan ile böbreğe taşınır ve burada glomerulus tarafından plazmadan kolayca süzülür. Ürenin %40-60'lık kısmı toplayıcı kanallardan geri emilir. Plazma üre konsantrasyonu böbrek fonksiyonu, diyetdeki protein içeriği ve protein katobolizmasının güçlü bir belirteci olarak kullanılmaktadır (Bishop ve ark., 2013).

2.4.6. Glukoz

Basit bir monosakkarit olan glukoz, hücreler için birincil enerji kaynağıdır (Rocha ve ark., 2015). Glukoz homeostazı, hayati organların enerji gereksinimlerini karşılamak ve bireyin sağlığını korumak için sıkı bir şekilde düzenlenir. Glikojenez, glikojenoliz, glikoliz ve glukoneogenez dahil olmak üzere çeşitli glukoz metabolizma yolları ile glukoz homeostazı kontrol edilmektedir (Han ve ark., 2016). Glukoz metabolizması sonucu meydana gelen kronik hiperglisemi sonucunda, serbest radikal üretiminde artış meydana gelmektedir. Bunun yanı sıra, lipid peroksidasyon ve ileri glikasyon son ürünlerinde artış; antioksidan savunma mekanizmasında ise azalma ile sonuçlanır (Shah ve ark., 2007).

2.4.7. Trigliserit (TG)

TG'ler, üç serbest yağ asidinin bir gliserol ile bağlanmasıyla oluşan hayvansal ve bitkisel yağların ana bileşenleridir. Tipik olarak, TG'ler karbon zincir uzunluklarına, çift bağ sayısına ve yağ kaynaklarının tipine göre farklılık gösterir (Khan ve ark., 2019). TG'ler, dolaşım sisteminde diyet yağlarının önemli taşıyıcılarıdır. Ayrıca kalp ve iskelet kaslarında enerji kaynağı olarak kullanılırken fazlası adipoz dokuda depolanır. Kandaki normal TG seviyesi 150 mg/dL'den azdır ve 150-199 mg/dL seviyesi yüksek olarak kabul edilir (Didangelos ve ark., 2018; Pundir ve Narwal, 2018). Kan TG seviyesinin artışında birçok faktörün etkisi vardır. Bunlar aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, şişmanlık, diyabet, hipotiroidi, böbrek hastalıkları, hamilelik, sistemik lupus eritematozu ve bazı ilaçların kullanımı sayılabilir (Laufs ve ark., 2020).

2.4.8. Total kolesterol (TC)

Kolesterol, moleküler ağırlığı 387-dalton olan, 27 karbon ve 4 halkadan oluşan amfipatik bir moleküldür (Dey ve Luo, 2017). Kolesterol, dokularda ve plazma lipoproteinlerinde ya serbest kolesterol ya da uzun zincirli bir yağ asidi ile birleşerek ester kolesterol olarak bulunur (Fakhre ve Ali, 2017). Kolesterol, hücre zarını stabilize eder ve safra asitleri, D vitamini ve steroid hormonlarının öncülü olarak görev yapar. Ayrıca bunların dışında birçok görevi vardır. İnsan vücudundaki kolesterol miktarı ya gıdalar ile alınan kolesterolün entoristler tarafından emilimi ya da asetil-CoA'dan hepatik de novo sentezi ile artar. Buna rağmen vücut bu kolesterolü oksidatif süreçlerle katabolize edemez.

Bu nedenle, fazla kolesterol karaciğere taşınır, safraya (kolesterol veya safra asidi olarak) salgılanır ve bağırsak yoluyla vücuttan atılmaktadır. Böylelikle vücut kolesterol metabolizması denge halinde tutulmaktadır (Jesch ve Carr, 2017; Wang ve ark., 2019). İnsan serumundaki kolesterol konsantrasyonu normal koşullar altında 200 mg/dL'den düşüktür. 240 mg/dL'den yüksek herhangi bir serum kolesterol konsantrasyonu yüksek kan kolesterolünü gösterir. Yüksek kolesterol seviyeleri kan damarlarına zarar verebilir ve kardiyovasküler hastalıklara neden olabilir (Bui ve Park, 2016). Ayrıca serum kolesterol düzeyi, çeşitli kardiyovasküler, hipotiroidizm, nefrotik sendrom, diyabet ve karaciğer hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemli rol oynadığı için büyük önem taşımaktadır (Narwal ve ark., 2019).

2.4.9. Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL_c)

HDL_c, tüm plazma lipoproteinler arasında en küçük (5-17 nm) ve en yoğun (1.063-1.210 kg/L) olan lipoproteindir (März ve ark., 2017). HDL_c partiküllerinin bileşimi karmaşıktır. Yüzeyde amfipatik lipitler (fosfolipitler ve serbest kolesterol) ve değiştirilebilir apolipoproteinler, çekirdekte polar olmayan lipitler (kolesteril esterler ve trigliseritler) ve daha az miktarlarda diğer biyoaktif lipitler ve biyolojik moleküller içerirler. HDL_c partikülleri, lipoprotein sınıfındaki partiküllerin boyutu, yükü ve şekli farklılığından dolayı en heterojen plazma lipoprotein sınıfı olarak kabul edilir (Ganjali ve ark., 2017). HDL_c, dokulardan aldığı fazla kolesterolü karaciğer ve diğer lipoproteine aktarır (Pottle, 2019). Vücutta HDL_c konsantrasyonu belli bir seviyenin üstünde olması gerekir. Bu değer erkekler için >40 mg / dL ve kadınlar için >50 mg / dL'dir (Lee ve ark., 2017). HDL_c miktarındaki azalma kardiyovasküler hastalıklara neden olurken, tip 2 diyabet, obezite ve metabolik sendrom gibi çeşitli rahatsızlıklarla doğrudan ilişkisi vardır (Hui ve ark., 2019).

2.5. İmmünotoksisite

2.5.1. Myeloperoksidaz (MPO)

MPO (E.C. 1.11.1.7.), vücudun doğal bağışıklığında önemli rol oynayan nötrofil ve daha az ölçüde monositlerde bolca bulunan bir hemoproteindir. Olgun MPO, bir disülfid bağı ile birbirine bağlanan iki ağır (59-64 kDa) ve iki hafif alt birimden (14 kDa)

oluşan 150 kDa'luk tetramerdir (Malara ve ark., 2016). Nötrofiller patojenlere karşı ROS'u üreterek güçlü mikrobisidal aktivite sergilerler. Nötrofiller, plazma zarında bulunan fagosit NADPH oksidazın aktivitesi ile süperoksit anyonunu (O_2^-) oluştururlar. Daha sonra O_2^- , H_2O_2 'e ayrışır. Oluşan H_2O_2 , Cl^- varlığında MPO ile $HClO$ 'ya dönüştürülür (Aratani, 2018).

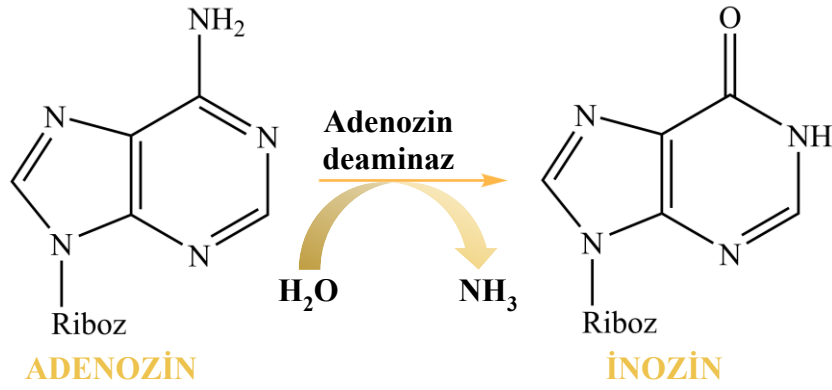


Şekil 6. Nötrofillerde oksidanların oluşum şeması

MPO'nun birincil işlevi fagositoz sırasında fagosomal alanda ROS üreterek patojenik mikroorganizmaların yok edilmesidir. Ancak bu oksidanların hücre dışı üretimi, çeşitli organlarda iltihaplanmaya bağlı doku hasarı ile ilişkilendirilmektedir (Garai ve ark., 2019). Meydana gelen bu hasar ise nörodejeneratif bozukluklar, karsinogenez, romatoid artrit, böbrek hasarı, tip 2 diyabet, akciğer hastalığı ve solunum hasarı, sepsis ve ateroskleroz gibi birtakım hastalıkların etiolojisinde rol oynayabilir (Galijasevic, 2019).

2.5.2. Adenozin deaminaz (ADA)

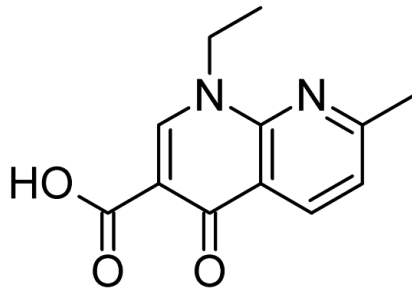
ADA (E.C. 3.5.4.4.), insanda neredeyse tüm dokularda bulunan, 41 kDa moleküler ağırlığa sahip, çinko içeren metaloproteindir (Wang ve ark., 2012). Pürin metabolizmasında temel bir enzim olan ADA, çeşitli hücrel yanıtı kontrol eden önemli bir sinyal molekülü olan adenozin seviyesinin düzenlenmesinde rol oynar (Skaldin ve ark., 2018). Bunu adenozin (deoksiadenozin)'den bir amino grubunu çıkartarak inozin (deoksiinozin)'e geri dönüşümsüz deaminasyonu ile sağlar (Han ve ark., 2019).



ADA'nın hem genetik eksikliği hem de aşırı ekspresyonu çeşitli hastalıklara neden olabilir (Tang ve ark., 2018). Genetik ADA eksikliği; ciddi immün yetmezliklere neden olurken, yüksek seviyedeki ADA; karaciğer kanseri, meme kanseri, kolorektal kanser, tüberküloz, sarkoidoz, akut lösemi vb. hastalıklarla yakından ilişkilidir (Feng ve Ma, 2013; Cheng ve ark., 2015).

2.6. Florokinolonlar

Florokinolonlar, nalidiksik asitten sentetik olarak türetilmiş geniş spektruma sahip antimikrobiyal ilaçlardır. Hem gram-pozitif hem de gram-negatif patojenlere karşı bakterisidal etkilerinden dolayı bu bileşikler tıp ve veterinerlik alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Dönmez ve ark., 2018).

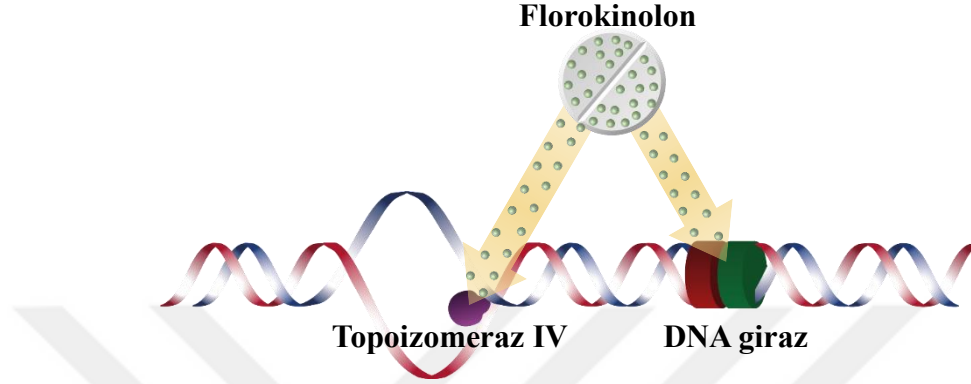


Şekil 7. Nalidiksik asit'in kimyasal yapısı

2.6.1. Etki mekanizması

Florokinolonlar etki ettiği bakterilerde DNA giraz ve topoizomeraz IV'ü hedef olarak DNA replikasyonunu engellerler (Gibson ve ark., 2018). DNA giraz, 2 GyrA ve 2 GyrB alt biriminden oluşurken; topoizomeraz IV, 2 ParC ve 2 ParE alt biriminden oluşan

heterotetramer enzimlerdir. GyrA, ParC'ye ve GyrB, ParE'ye homologdur (Hooper ve Jacoby, 2015). Florokinolonlar bakteri DNA zincirlerinin birbirinden ayrılmasını, DNA replikasyonunu ve DNA transkripsiyonunu bozarak etki gösterirler ve ayrıca DNA'yı da zedelerler (Hooper ve Jacoby, 2016).



Şekil 8. Florokinolonların etki mekanizması (Yoon, 2016).

2.6.2. Sınıflandırma

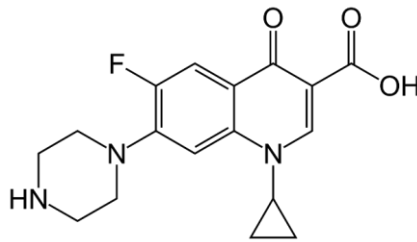
Florokinolonların sınıflandırılması antimikrobiyal spektrumu ve klinik endikasyonları dikkate alınarak yapılmıştır. Her gruptaki ilaçlar, antimikrobiyal aktivitede benzerlik gösterir. Ardışık her kuşakta, önceki kuşağı kapsarken yeni ve önemli bir patojen grubu da eklenir. Florokinolonlar aktivite ve spektrumlarına göre genel olarak dört kuşakta sınıflandırılır (Mimouni ve ark., 2019).

Tablo 1. Florokinolonların sınıflandırılması ve mikrobiyolojik aktiviteleri (Ezalarab ve ark., 2018; Mimouni ve ark., 2019; Pham ve ark., 2019).

Kuşak	Birinci kuşak	İkinci kuşak	Üçüncü kuşak	Dördüncü kuşak
Etken madde	Nalidiksik asit Sinoksasin Oksolinik asit Miloksasin Piromidik asit Pipedimik asit	Siprofloksasin Norfloksasin Pefloksasin Fleroksasin Lomefloksasin Amifloksasin Enoksasin Ofloksasin Rufloksasin	Levofloksasin Balofloksasin Gatifloksasin Grepafloksasin Gamifloksasin Sparfloksasin Pazufloksasin Temafloksasin	Moksifloksasin Trovafloksasin Klinafloksasin Sitafloksasin
Mikrobiyolojik aktivite	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>P. aeruginosa</i>	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>P. aeruginosa</i> Penisiline dirençli <i>S. pneumoniae</i> Atipik mikroorganizmalar	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>P. aeruginosa</i> Penisiline dirençli <i>S. pneumoniae</i> Atipik mikroorganizmalar Anaeroplara

2.6.3. Siprofloksasin (SF)

SF ilk olarak 1980'lerde piyasaya sürülen geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (Batiha ve ark., 2020). SF kimyasal adı 1-siklopropil-6-floro-4-okso-7- (piperazin-1-il) - 1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (Şekil 9) olup, tıp ve veterinerlikte sıklıkla kullanılan ikinci kuşak florokinolon türüdür (Liao ve ark., 2016; Zhang ve ark., 2018).



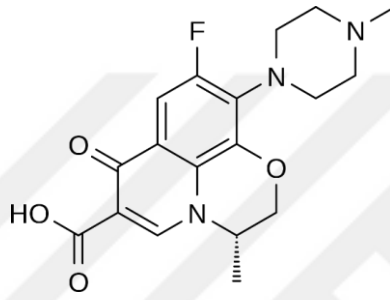
Şekil 9. Siprofloksasin'in kimyasal yapısı

SF, bakteriyel DNA giraz IV'ü inhibe eder ve DNA-topoizomeraz-ilaç kompleksini stabilize ederek sırasıyla bakterisidal ve bakteriyostatik etkilere yol açar. Ayrıca, SF ile tedavi, genel bakterisidal etkisine katkıda bulunan ROS'un salınımını artırır (Radovanovic ve ark., 2018). SF gram negatif bakterilere, bazı gram pozitif bakteriler (*Staphylococcus aureus* dahil ancak *Streptococcus pneumoniae* değil) ve bazı atipik patojenlere karşı etkinlik göstermektedir (Sharma ve ark., 2017). SF; idrar yolu enfeksiyonları, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (gonore ve şankroid), deri, kemik ve eklem enfeksiyonları, prostatit, tifo ateşi, gastrointestinal enfeksiyonlar, alt solunum yolu enfeksiyonları, şarbon, veba ve salmonellozis tedavilerinde kullanılmak üzere FDA tarafından onay almıştır (Thai ve ark., 2020). SF, terapötik dozlarda kullanıldığında yan etkileri hafiftir ve çoğunlukla mide bulantısı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal rahatsızlıklar ile sınırlıdır. SF'nin kullanımına bağlı meydana gelen en yaygın advers etkiler; mide bulantısı, ishal, baş ağrısı, baş dönmesi, fototoksisite, tat alma duyusunda bozukluk şeklinde sıralanabilir (Sharma ve ark., 2010). Hidroklorür tuzu şeklinde bulunan preparatlarının 250 mg ila 750 mg arasında değişen dozaj formları birçok ülkede yaygın olarak kullanılmaktadır. Genellikle komplike olmayan enfeksiyonların tedavisi için günlük 1000 mg yeterlidir; ancak kemik, eklem veya karın enfeksiyonlarının tedavisi için günlük 1500 mg'a kadar çıkarılabilmektedir (Hansmann ve ark., 2018).

SF, oral uygulamadan sonra gastrointestinal sistemden yaklaşık %20 ila 40 oranında serum proteinlerine bağlanarak emilir. İlacın mutlak biyoyararlanımı %70 civarındadır ve ilk geçiş metabolizmasından etkilenmez (Khan ve ark., 2015). SF'nin dağılım hacmi yüksektir. İdrar, böbrek, akciğer, prostat dokusu, dışkı, safra, makrofaj ve nötrofil SF konsantrasyonu serum seviyelerinden daha yüksek iken; beyin omurilik sıvısı, kemik ve prostat sıvısındaki konsantrasyonu daha düşüktür (Chakraborty, 2012). SF başlıca 3-karboksilik grupta glukuronid konjugasyonu ile metabolize edilmektedir. Piperazin halkası da kolaylıkla metabolize olmakta ve bu antimikrobiyal aktivitenin azalmasına neden olur (Sharma ve ark., 2010). SF başlıca renal yolla olmak üzere hepatik, safra sekresyonu ve intestinal sekresyonla elimine edilmektedir. Renal eliminasyon glomerül filtrasyon ve tübüler sekresyon ile gerçekleşmektedir (Samaeng, 2010).

2.6.4. Levofloksasin (LF)

İkinci kuşak bir florokinolon olan ofloksasin 1985 yılında piyasaya sürülmüştür. Bundan kısa bir süre sonra (1993 yılında) yapıcı ofloksasinin S-(-) izomeri olan üçüncü kuşak florokinolon LF geliştirilmiştir. Ofloksasinden iki kat daha aktif olan LF ayrıca optik olarak aktif ilk florokinolondur (Saour ve Atto, 2012; Hara ve Honjo, 2019). LF'nin kimyasal yapısı (-)-(S)-9-floro-2,3-dihidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-okso-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoksazin-6-karboksilik asit Şekil 10'da gösterilmektedir (Bandari ve ark., 2017).



Şekil 10. Levofloksasinin kimyasal yapısı

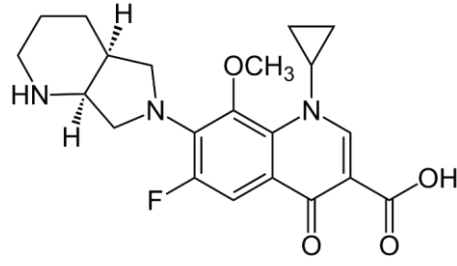
LF'nin etki mekanizması, DNA giraz ve topoizomeraz IV'ün inhibisyonuna dayanır, böylece bakteriyel replikasyon, transkripsiyon, onarım ve rekombinasyondaki adımlar engellenmiş olur (Rafat ve ark., 2013). LF, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere ve atipik solunum yolu patojenlerine karşı geniş bir aktivite spektrumuna sahip antibakteriyel bir ajandır. Hem penisiline duyarlı hem de penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae*'ye karşı etkilidir (Croom ve Goa, 2003). LF, nozokomiyal pnömoni, toplum kökenli pnömoni, akut bakteriyel rinosinüzit, kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi, prostatit, akut piyelonefrit, idrar yolu enfeksiyonu (komplike olmayan veya komplike), deri veya cilt yapısı enfeksiyonları, *Yersinia pestis*'e bağlı vebanın profilaksi ve tedavisinde ve solunum yolu şarbonunun insidansını azaltmak amacıyla FDA tarafından onay almıştır. Şiddetli yan etki riskinin artması nedeniyle (Örneğin, Tendinit ve tendon kopması, periferik nöropati ve merkezi sinir sistem etkileri) LF alternatif tedavi seçenekleri olmayan hastalar tarafından yalnızca kronik bronşitin akut alevlenmesi, akut bakteriyel sinüzit ve komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılır. Oftalmik LF'nin ayrıca bakteriyel konjunktivit tedavisinde de kullanımı vardır. İlaça dirençli bakterilerin gelişimini azaltmak için FDA, yalnızca güçlü şüpheli bakteriyel enfeksiyonlar

için LF kullanılmasını önermiştir (Podder ve Sadiq, 2020). Yaygın yan etkiler mide bulantısı, kusma, ishal, baş ağrısı ve kabızlık olarak sıralanabilir. Diğer yan etkiler ise baş dönmesi, uykuda zorluk, kızarıklık, karın ağrısı, tendinit, tendon kopması ve ışığa duyarlılıktır (Bahekar ve More, 2019). LF'nin tablet ve çözelti formları oral uygulama için intravenöz (i.v.) formu da damar içi uygulama için piyasada kullanılmaktadır. LF intramüsküler (i.m.), intratekal veya subkütan yollarla uygulanamaz. LF'nin 250 mg, 500 mg ve 750 mg şeklinde oral dozaj formları mevcuttur (Podder ve Sadiq, 2020).

Oral uygulamayı takiben LF hızla emilir ve 1-2 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. LF'nin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %99'dur ve oral çözelti veya tablet formülasyonları ile i.v. formülasyonları biyoeşdeğerdir. Plazma proteinlerine bağlanması düşüktür (\leq %38) (Anderson ve Perry, 2008). LF, geniş bir dağılım hacmine (1.09-1.26 L/kg) sahiptir. Biyopsi çalışmaları, LF'nin prostat ve akciğere yüksek düzeyde penetre olduğu gösterilmektedir. Bununla birlikte, doku homojenatlarından alınan ölçümler, özellikle hücre içi boşlukta daha yüksek konsantrasyonda etken madde biriktiği tahmin edilmektedir (Aguilar-Carrasco ve ark., 2015; Zimmermann ve ark., 2016). LF sınırlı ölçüde metabolize olmaktadır. İnsanlarda tanımlanan tek metabolitler, bir dozun %5'inden azını oluşturan desmetil ve N-oksit inaktif metabolitleridir (Koepe ve ark., 2011). LF esas olarak böbrekler yoluyla elimine edilir, 500 veya 750 mg oral LF verildikten sonra 48-72 saat içinde dozun %75-87'si değişmeden idrarla atılır ve %4'ten azı feçesle atılır (Noreddin ve Elkhatib, 2010).

2.6.5. Moksifloksasin (MF)

MF 1999 yılında FDA tarafından çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmak üzere onay almış dördüncü kuşak sentetik bir florokinolon türevidir (Limberakis, 2006; Reddy ve ark., 2010). Kapalı formülü $C_{21}H_{24}FN_3O_4$ şeklinde olan MF 1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-8- metoksi-7- [(4aS, 7aS) oktahidro-6H-pirol [3,4-b] piridin-6- il] -4-okso-3-kinolinkarboksilik asit (Şekil 11) şeklinde isimlendirilir (WHO, 2019).



Şekil 11. Moksifloksasin'in kimyasal yapısı

MF diğer florokinolonlar gibi DNA topoizomera IV ve DNA girazı hedefler ve böylelikle replikasyon, transkripsiyon, rekombinasyon ve kromatinin yeniden modellenmesine etki eder. Sonuç olarak hücre bölünmesinin engellenmesine ve hücre ölümüne neden olurlar (Karkare ve ark., 2012). MF kendi sınıfındaki diğer etken maddelerle kıyaslandığında daha geniş bir antibakteriyel spektruma sahiptir. Gram pozitif koklara ve atipik patojenlere karşı daha yüksek aktiviteye sahipken Gram negatif bakterilere karşı iyi bir aktivite sürdürmektedir. MF, kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi, toplum kökenli pnömoni, akut bakteriyel sinüzit, deri enfeksiyonları ve konjunktivit hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Szabó ve ark., 2018). MF ile ilişkili yaygın olarak bildirilen advers ilaç reaksiyonları arasında gastrointestinal rahatsızlık (örneğin; mide bulantısı, kusma ve diyare), merkezi sinir sistemi toksisiteleri (örneğin; nöbetler, baş dönmesi ve baş ağrısı) ve deri döküntüleri bulunur (Onoh ve ark., 2018). Piyasada kullanılmakta olan MF'nin 400 mg'lık tablet formülasyonları mevcuttur ve 5 ila 14 gün boyunca günlük 400 mg kullanılacak şekilde tedavi şeması oluşturulmaktadır. İ.v. formülasyonları ise orta ila şiddetli enfeksiyonlar için mevcuttur ve aynı şekilde günlük 400 mg i.v. olarak uygulanmaktadır (Hoofnagle, 2020).

Oral uygulamayı takiben MF hızla ve neredeyse tamamen emilir ve mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %90'ın üzerindedir. 400 mg uygulanan oral dozdan sonra 3.1 mg/L'lik pik konsantrasyonuna 0.5-4 saat içinde ulaşılır (Miravittles ve Anzueto, 2008; Naidoo ve ark., 2017). MF hızla ekstravasküler boşluklara dağılır ve 2,1-3,1 L/kg'lık sabit bir dağılım hacmi gösterir. İlaç konsantrasyondan bağımsız olarak, bağlanmamış, aktif bir biçimde bulunmaktadır. MF'nin %40-42'si plazma proteinlerine, özellikle de serum albümine bağlanır. MF, ekstravasküler dokuya etkili bir şekilde nüfuz eder ve hatta enfekte bölgelerde birikmektedir (Burkhardt ve Welte, 2009). Oral veya i.v. dozun yaklaşık %38'ini sülfat konjugatı ve %14'ünü glukuronid konjugatı oluşturur. Dozun

%20'si idrarla ve %25'i dışkı ile değişmeden atılır (Brennan ve Young, 2008). MF'nin oral ve i.v. dozunun %96'dan %98'e varan kısmı geri kazanılmaktadır. Uygulanan dozun yaklaşık %20'si değişmeden idrarda geri kazanılır. Üriner atılım, dozdan ve uygulama yolundan bağımsızdır. Uygulanan dozun yaklaşık %25'i değişmeden dışkı yoluyla atılır ve %50'ye kadar dolaylı olarak idrar ve dışkı ile atılan konjugatlar yoluyla geri kazanılır (Al Omari ve ark., 2014).

2.7. Kaynak Bildirileri

Dogan ve ark. (2019), SF ve kuersetinin fetal beyin gelişimi üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmada, SF grubuna gebeliğin 7-17 günler arasında günde iki kez olmak üzere 20 mg/kg intraperitoneal (i.p.) yolla SF uygulamışlardır. SF uygulanan grup, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında SOD enzim aktivitesinde ve MDA seviyesinde anlamlı artış; GSH seviyesi ve CAT enzim aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendiği; GPx seviyesinde ise anlamlı bir farklılığın olmadığı bildirilmiştir ($p<0.05$).

Ilgin ve ark. (2015), SF kaynaklı nörotoksite oluşturulan dişi ratların beyin dokularında iki farklı SF grubuna 20 mg/kg ve 50 mg/kg'lık dozlarının oral olarak uygulandığı çalışmada; SF 50 mg/kg grubu kontrol grubuna göre MDA seviyesi anlamlı artış gösterdi ($p<0.05$). Diğer yandan, SF uygulanan gruplarda GSH seviyesi ve CAT aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı azalma gösterirken ($p<0.05$), SOD aktivitesinde ise önemli bir farklılığın olmadığını bildirmişlerdir.

Dogan ve ark. (2017), Gebelikte SF'nin fetal sıçan karaciğeri üzerindeki etkilerini ve kuersetinin koruyucu etkilerini araştırdıkları çalışmada; SF grubuna gebeliğin 7 ve 17. günler arasında günde iki kez i.p. yolla 20 mg/kg SF uygulamışlardır. SF grubu MDA düzeyi kontrol ve kuersetin gruplarına göre anlamlı artış gösterirken SF grubu GSH seviyesi ise kuersetin grubuna göre anlamlı azalma gösterdi. Benzer şekilde SF grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SOD, CAT ve GPx aktivitelerinde anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir.

Elbe ve ark. (2016), Kuersetin etkilerinin araştırıldığı çalışmada, 10 gün boyunca günde iki doz SF (20 mg/kg, i.p) ile oksidatif stres oluşturulan dişi rat böbreklerinde; SF grubu böbrek MDA içeriği kontrol ve kuersetin gruplarına göre anlamlı artış gösterirken,

SF grubu GSH, SOD ve CAT düzeyleri ise kontrol grubuna göre anlamlı azalma gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Talla ve Veerareddy (2011), Komplike idrar yolu enfeksiyon tedavisinde kullanılan florokinolonların Hintli hastalarda neden olduğu oksidatif stresi araştırdıkları çalışmada; idrar yolu enfeksiyonu teşhisi almış gönüllü hastalarda SF ve LF uygulanmadan ve ilaçların uygulandığı 5 günlük tedavi süresince her günün 2. saati sonunda gönüllülerden alınan 5 mL kan örneklerinde çalışılmıştır. SF grubu plazma MDA düzeyi 3, 4 ve 5.günleri ile plazma GSH seviyesinin 1, 2, 3, 4 ve 5. günleri ilaç uygulanma öncesine göre anlamlı artış gösterirken SF grubu plazma SOD aktivitesi ise 1, 2, 3, 4 ve 5. günleri ilaç uygulanma öncesine göre anlamlı düşüş gösterdiği rapor edilmiştir. Benzer şekilde LF grubu 4 ve 5. günleri plazma MDA içeriği ilaç uygulanma öncesine göre anlamlı artış gösterirken; 2, 3, 4 ve 5. gün plazma GSH ve SOD seviyeleri ise ilaç uygulanma öncesine göre anlamlı düşüş gösterdiğini bildirmişlerdir.

Akyol ve ark. (2003), %3'lük sodyum taurokolat (1 mL/kg, intraduktal) ile deneysel akut nekrotizan pankreatit oluşturulan ratlarda; günde iki doz SF'nin (40 mg/kg, i.p) tek başına veya probiyotikle kombine (probiyotik + SF) şeklindeki 48 saatlik uygulanmasının oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada pankreas ve eritrosit MDA düzeyleri SF ve kombine gruplarda pankreatitis grubuna göre anlamlı düşüş gösterirken, pankreas SOD aktivitesi SF ve kombine gruplarda pankreatitis grubuna göre anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir.

Abdel-Zaher ve ark. (2012), SF (854 mg/kg, i.p.) ile konvulsan oluşturulan farelerde glutamat, oksidatif stres ve nitrik oksit sentaz üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada; 4 saatlik tedavinin sonunda sakrifiye edilen farelerin beyin SF grubu glutamat, nitrik oksit ve MDA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı artış gösterirken GSH ve GPx seviyesinde ise anlamlı düşüş olduğunu bildirmişlerdir.

Rayaman ve ark. (2015), Alerjik astımda antibiyotiklerin polimorfonükleer lökosit fonksiyonları, MPO aktivitesi, GSH ve MDA düzeylerine etkilerini gönüllü hasta ve sağlıklı bireylerde araştırmışlardır. SF uygulanan hasta ve sağlıklı grupların MPO aktivitesi ve MDA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı artış gösterdiği, SF uygulanan

hasta grubunun GSH düzeyi ise kontrol grubuna göre anlamlı azalma gösterdiği rapor edilmiştir.

Dawood ve ark. (2020), SF ile üç farklı doz (50 mg/kg, 100mg/kg ve 150 mg/kg, i.p.) uygulanan sıçanların karaciğer, böbrek ve akciğer dokularındaki GST aktivitesi üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmada, altmış (60) tane rat her grupta 15 adet olacak şekilde gruplandırılmış ve her gruptaki ratların 5'er tanesi üç farklı zaman diliminde (sırasıyla 2, 4 ve 6.saat) sakrifiye edilmiştir. Karaciğer dokusu GST aktivitesi SF'nin hem doz ve zaman artışına bağımlı hem de kontrol grubuna göre anlamlı azalma gösterdiğini bildirmişlerdir. Böbrek dokusu GST aktivitesi ise SF uygulanan gruplar kontrol grubuna göre anlamlı düşüş göstermesine rağmen doz ve zaman açısından dalgalanmalara sebep olduğu sonucuna varılmıştır.

Arunanbalahan ve ark. (2015), Rat testisinde SF'nin lipit peroksidasyonu ve bazı antioksidan enzim parametrelerine etkisini araştırdıkları çalışmada; kısa süreli (7 gün) ve uzun süreli (14 gün) olarak SF'nin 250 mg/60 kg ve 400 mg/60 kg vücut ağırlığı olacak şekilde farklı iki dozunu oral yol ile uygulamışlardır. SF tedavisi, doza ve süreye bağlı olarak lipit peroksidasyonunda artışa neden olurken; enzimatik antioksidanlardan SOD ve CAT aktivitesi ile non-enzimatik antioksidanlardan GSH düzeyinde düşüğe neden olduğunu bildirmişlerdir.

Igbayilola ve ark. (2020), SF oral kullanımının erkek sıçanlarda etkilerini araştırdıkları çalışmada; ratlara 5 mg/kg, 10 mg/kg ve 20 mg/kg SF dozlarını oral olarak uygulamışlardır. Bütün SF grupları TG; 10 mg/kg SF grubu kolesterol; 5 mg/kg ve 10 mg/kg SF grupları üre ve AST; 5 mg/kg ve 20 mg/kg SF grupları GSH ve SOD; 5 mg/kg ve 10 mg/kg SF grupları CAT aktivitesi ve MDA seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı azalma gösterirken, 20 mg/kg SF grubu üre ve kreatinin seviyeleri ile MDA düzeyindeki artış kontrol grubuna göre anlamlı olduğunu bildirmişlerdir.

Ibitoye ve ark. (2020), Erkek sıçanlarda *Phyllanthus muellarianus*'un SF kaynaklı nörotoksisite üzerindeki koruyucu etkisini beyin dokusunda araştırdıkları çalışmada, SF'nin 100 mg/kg dozunu yedi gün boyunca oral yolla uygulamışlardır. SF tedavi grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SOD, CAT ve GST aktiviteleri ve GSH seviyesi

anlamli azalma gosterirken MDA icerisindeki artis ise istatistiksel acidan anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Srinivasu (2017), sicanlarda SF'nin genotoksisiteye etkilerini arastirdiklari calismada, 28 gun sureyle 50 mg/kg ve 100 mg/kg SF'yi oral olarak uygulamislardir. Genel olarak, SF'nin uygulanan gruplarda MDA icerigi ve GSH duzeyi ile SOD ve CAT aktivitesi kontrol grubuna gore anlamlı artis gosterdi. Diđer yandan, 50 mg/kg SF grubu, kontrol grubu ile karšılařtırıldıđında serum glukoz değerinde anlamlı azalma görülürken üre değerinde anlamlı artis olduğu; 100 mg/kg SF grubu kontrol grubu ile karšılařtırıldıđında serum glukoz değerinde anlamlı azalma ve üre, kreatinin, ALT ve AST seviyelerinde ise anlamlı artis olduğunu bildirmişlerdir.

Fatai ve ark. (2013), SF ve nikosanın kombine uygulanmasının etkilerini arastirdiklari calismada; düşük (7.22 mg/ml/180 g rat), normal (7.16 mg/ml/195 g rat) ve yüksek (14.35 mg/ml/195 g rat) konsantrasyonlarda SF'yi 5 gun sureyle oral olarak uygulamislardir. SF'nin uygulandığı gruplarda serum AST, ALT, kreatinin, trigilserit, kolesterol, üre ve MDA seviyeleri ile CAT ve SOD enzim aktiviteleri kontrol grubuna gore anlamlı artis gösterdiğini bildirilmişlerdir.

Hemieda ve ark. (2019), erkek sicanlarda SF kaynaklı hepatotoksisiteye karşı zencefil ekstresinin koruyucu etkisini arastirdiklari calismada; 10 gun sureyle 20 mg/kg ve 40 mg/kg SF'yi oral olarak uygulamislardir. SF grupları, kontrol grubu ile karšılařtırıldıđında karaciğer MDA seviyesi ve serum ALT ve AST duzeyleri anlamlı artis gösterirken karaciğer GSH seviyesi ve CAT, GPx, SOD ve GST enzim aktiviteleri ise anlamlı düşüş gösterdi ($P < 0.05$).

Rawi ve ark. (2011), Erkek sicanların bazı beyin bölgelerinde SF ve LF'nin oksidatif stres parametrelerine etkilerini arastirdiklari calismada; hayvanlara 3, 7 ve 14 gun boyunca vücut ağırlıklarına gore 80 mg/kg SF ve 40 mg/kg LF'yi oral olarak uygulamislardir. Tedavi süresince bazı parametrelerde dalgalanmalar olsa da özetle tedavi süresi artişına bağlı olarak SF ve LF grupları kontrol grubuyla karšılařtırıldıđında korteks MDA, SOD, GPx ve GSH seviyelerinde anlamlı azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Afolabi ve Oyewo (2014), SF ve LF uygulamasının sıçanlarda oksidatif stres belirteçleri üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada; hayvanlara 7 ve 14 gün süreyle vücut ağırlığına göre 80 mg/kg SF ve 40 mg/kg LF'yi oral olarak uygulamışlardır. Tüm SF ve LF tedavi grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında karaciğer MDA seviyesinde anlamlı artış gösterdiğini bildirmişlerdir ($P < 0.05$).

Farid ve Hegazy (2020), *Moringa oleifera* yaprak ekstresinin sıçanlarda LF kaynaklı karaciğer toksisitesi üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmada; hayvanlara 7 ve 14 gün süreyle vücut ağırlığına göre 40 mg/kg LF'yi oral olarak uygulamışlardır. 7 ve 14. gün LF tedavi grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum ALT ve AST enzim düzeyleri ile karaciğer MDA içeriği anlamlı artış gösterirken LF grubu karaciğer CAT ve SOD aktiviteleri ve GSH seviyeleri ise anlamlı azalma gösterdiğini bildirmişlerdir.

Olayinka ve ark. (2015), farklı LF dozlarının sıçan karaciğer ve böbrek dokularındaki oksidatif stres ve biyokimyasal parametreleri üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada; hayvanlara yedi gün boyunca vücut ağırlıklarına göre 5 mg/kg, 10 mg/kg ve 20 mg/kg LF'yi oral olarak uygulamışlardır. Bütün LF tedavi grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum AST, ALT, kreatinin, üre, kolesterol, HDL_c ve trigliserit düzeyleri ile karaciğer MDA içeriği anlamlı artış gösterirken; karaciğer CAT, SOD ve GST aktiviteleri ve GSH düzeyi ise anlamlı azalma gösterdiğini rapor etmişlerdir.

Abd Elfadil ve ark. (2019), Kurkumin, glukozamin ve C vitamininin LF kaynaklı oksidatif stres üzerindeki koruyucu rolünü araştırdıkları çalışmada; genç erkek sıçanlara 14 gün süreyle vücut ağırlığına göre 10 mg/kg LF'yi i.p. olarak uygulamışlardır. Sıfır ve 14. gün LF tedavi grupları, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MDA seviyesi anlamlı artış, CAT ve GPx aktiviteleri ise anlamlı düşüş gösterdiğini bildirmişlerdir ($P < 0.05$).

Gupta ve ark. (2018), Sıçanlarda pulmoner enfeksiyon tedavisinde lizozim ile kombine solunabilir LF lipozomlarını araştırdıkları çalışmada; enfekte edilmiş sıçanlara LF zltisi (2 mg/kg) ve lizozim ile kombine solunabilir LF lipozomu (2 mg/kg LF lipozomu, 2500 U/kg lizozim) intratrakeal olarak iki gün uygulamışlardır. Her iki grubun akciğer MPO aktivitesi enfekte sıçanlar ile karşılaştırıldığında anlamlı düşüş gösterdiğini bildirmişlerdir ($P < 0.05$).

Dwivedi ve ark. (2011), Osteomyelit enfeksiyon tedavisinde sefepim ve amikasin karışımının antioksidan savunma sistemi ve biyokimyasal parametrelere etkilerini araştırdıkları çalışmada; osteomyelit oluşturulmuş ratlara üç hafta boyunca vücut ağırlıklarına göre LF (0.0516 mg/g, i.v.) olarak uygulamışlardır. LF tedavi grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum üre ve kreatinin, MDA seviyeleri ve MPO aktivitesinde anlamlı düşüş bulunurken; ALT, AST ve GSH seviyelerinde anlamlı artış görüldüğünü bildirmişlerdir (P<0.05).

Al-Soufi ve Al-Rekabi (2018), Erkek sıçanlarda LF'nin oral uygulamasının biyokimyasal parametreler üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada; hayvanlara 2 ve 4 hafta boyunca 7.5 mg/kg ve 15 mg/kg LF'yi oral olarak uygulamışlardır. LF doz ve süre artışına bağlı olarak oksidatif stresi artırdığı, biyokimyasal parametrelerden kreatinin, üre ve AST'nin kontrol, düşük doz ve uygulamanın 2. haftasına göre genel olarak anlamlı artışa neden olduğunu bildirmişlerdir.

Ara ve ark. (2020), LF'ye bağlı toksisitenin memelilerde hematolojik ve histopatolojik etkilerini araştırdıkları çalışmada; erkek farelere 30 gün boyunca vücut ağırlıklarına göre 9.37 µg/g, 18.75 µg/g ve 37.50 µg/g LF dozlarını oral olarak uygulamışlardır. 18.75µg/g ve 37.50µg/g LF grupları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ALT ve AST seviyelerinde anlamlı artış gösterirken, 18.75µg/g LF grubu üre seviyesi ise kontrol grubuna göre anlamlı düşüşe neden olduğunu bildirmişlerdir.

Ravikumar ve ark. (2020), tavuklarda tekrarlanan oral LF'nin uygulamasının güvenliğini araştırdıkları çalışmada; hayvanlara 10 mg/kg ve 20 mg/kg 7, 14, 21 ve 28 gün boyunca oral olarak uygulamışlardır. 21 ve 28. gün 20 mg/kg LF grubu, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum AST ve ALT seviyesinde anlamlı artış gösterdiğini bildirmişlerdir.

Khan ve ark. (2017), Tavşanlardaki tekrarlayan oral LF, enrofloksasin ve meloksikamin uygulamasının antioksidan parametreler ve lipit peroksidasyonu üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada; erkek yetişkin tavşanlara vücut ağırlıklarına göre günde iki defa olmak üzere 10 mg/kg LF uygulamış ve 0, 7, 14 ve 21. günlerde kan analizleri çalışılmıştır. 7 ve 21. gün LF tedavi grupları, kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında GPx (7. gün hariç) ve SOD enzim aktiviteleri anlamlı artış gösterdi. Benzer şekilde 7 ve 14. gün LF tedavi grupları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDA seviyelerinde anlamlı olduğunu rapor etmişler.

Taslidere ve ark. (2016), SF kaynaklı karaciğer hasarına karşı quersetinin koruyucu etkilerini araştırdıkları çalışmada; ratlara vücut ağırlıklarına göre 10 gün boyunca günde 2 defa olmak üzere SF'yi (20 mg/kg, i.p.) uygulamışlardır. SF grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDA seviyesinde anlamlı artış GSH seviyesi ve GPx aktivitesinde ise anlamlı azalma olduğunu bildirmişler.

Chandira ve ark. (2013), Sıçanlarda travma sonrası osteomyelitin etkilerini araştırdıkları çalışmada; enfekte ratlara 21 gün süreyle vücut ağırlıklarına göre LF'yi (51.6 mg/g, i.v.) uygulamışlardır. LF grubu, enfekte grupla karşılaştırıldığında üre, kreatinin, MPO ve MDA seviyelerinde anlamlı düşüş görülürken; ALT, AST ve GSH düzeylerinde ise anlamlı artış gözlemlediklerini bildirmişlerdir.

Ore ve Olayinka (2015), MF'nin sıçanlarda hepatik redoks durumu, hepatotoksik plazma biyobelirteçleri ve nefrotoksisite üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmada; hayvanlara 7 gün boyunca vücut ağırlıklarına göre 4 mg/kg, 8 mg/kg ve 16 mg/kg MF dozlarını uygulamışlardır. Bütün MF grupları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDA, üre, kreatinin, ALT, AST, total kolesterol, HDL_c ve trigliserit seviyelerinde anlamlı artış görülürken; SOD, CAT, GST enzim aktiviteleri ile GSH seviyesinde ise anlamlı azalma olduğunu bildirmişler.

Ioannidis ve ark. (2014), *Stenotrophomonas maltophilia*'nin neden olduğu yumuşak doku enfeksiyon ile bağışıklığı baskılanmış sıçanlarda MF'nin lipid peroksidasyonu ve inflamasyon üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada; *Stenotrophomonas maltophilia* ile model oluşturulan ratlara 7 gün boyunca sırasıyla, 24, 12 ve 8. saatte bir hayvan ağırlıklarına göre MF'yi (12 mg/kg, i.v.) uygulamışlardır. Uygulamadan 6 ve 30 saat sonra MDA seviyesine bakılmak üzere kan almışlardır. 30. saat (12 saatte bir) MF grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MDA içeriğinin anlamlı artış gösterdiğini bildirmişlerdir.

Abdelrahman ve ark. (2020), MF ve E vitamininin sıçanlarda antioksidan enzim aktivitesi üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada; ratlara 1, 7, 14 ve 21 gün boyunca vücut ağırlıklarına göre MF (7.2 mg/kg, oral) uygulamışlardır. MF grupları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CAT, SOD ve GPx aktivitelerinde azalma, MDA içeriği ise anlamlı artış gösterdiğini rapor etmişlerdir.

El-Metwaly ve ark. (2019), hidroklorik asit ile akciğer hasarı oluşturulmuş ratlarda Mezenkimal kök hücrelerin enflamasyon, oksidatif stres ve apoptoz üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada; akciğer hasarı oluşturulmuş ratlara yedi gün süreyle ve günde 2 kez olmak üzere vücut ağırlıklarına göre MF (10 mg/kg, i.p.) uygulamışlardır. MF grubu, akciğer hasarı oluşturulmuş grup ile karşılaştırıldığında akciğer dokusu SOD, CAT ve GSH seviyesi anlamlı artış gösterirken; MDA içeriği ise anlamlı azalma gösterdiğini rapor etmişlerdir.

Kovalenko ve ark. (2019), Florokinolonların periferik kan lenfositlerine etkilerini araştırdıkları çalışmada; gönüllü kadınlara SF, LF ve MF uygulamışlardır. Florokinolon uygulanan bütün gruplar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kan lenfosit MDA seviyesi ve GST aktivitesi anlamlı artış gösterirken; LF ve MF grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GPx aktivitesinde anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir (P<0.001).

Lee ve Chae (2011), MF'nin sıçanlarda endotoksine bağlı akut akciğer hasarı üzerindeki iyileştirici etkilerini araştırdıkları çalışmada; endotoksin ile akciğer hasarı oluşturulmuş sıçanlara MF (10 mg/kg, i.p.) uygulamışlardır. MF tedavi grubu, endotoksin ile hasar oluşturulmuş grup ile karşılaştırıldığında akciğer MPO aktivitesinde anlamlı düşüş olduğunu bildirmişlerdir (P<0.05).

Baek ve ark. (2009), MF'nin endotoksine bağlı akut akciğer hasarı üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada; endotoksin uygulamasından 30 dakika sonra MF (10 mg/kg, i.p.) uygulamışlardır. MF tedavi grubu, endotoksin ile hasar oluşturulmuş grup ile karşılaştırıldığında akciğer MPO aktivitesi ve MDA seviyesinde anlamlı düşüş olduğunu bildirmişlerdir (P<0.05).

Sadariya ve ark. (2010), MF'nin sıçanlarda i.m. uygulamasının güvenirliğini araştırdıkları çalışmada; sıçanlara 14 gün boyunca 24 saat arayla MF (5 mg/kg, i.m.)

uygulamışlardır. Erkek ve dişi hayvanların kan örneklerini 0, 7 ve 14. günlerde analizlerini gerçekleştirmişlerdir. MF grupları, kontrol grupları ile karşılaştırıldığında glukoz, AST, ALT, kreatinin ve üre seviyeleri istatistiksel olarak bir farklılığın meydana gelmediğini bildirmişlerdir ($P < 0.05$).

Ukpo ve ark. (2012), Farelerde MF uygulamasının biyokimyasal parametrelere etkisini araştırdıkları çalışmada; farelere yedi gün süreyle vücut ağırlıklarına göre MF (12.5, 25 ve 50 mg/kg, oral) uygulamışlardır. Bütün MF grupları, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum kreatinin, kolesterol, HDL_c, trigiserit, üre, ALT ve AST seviyeleri anlamlı artış gösterdiğini bildirmişlerdir ($P < 0.05$).

Kim ve Lee (2010), Oleik asit ile akciğer hasarı oluşturulan erkek sıçanlarda MF'nin koruyucu etkilerini araştırdıkları çalışmada; akut akciğer hasarı oluşturulan sıçanlara vücut ağırlıklarına göre MF (10 mg/kg, i.p.) uygulamışlar. MF tedavi grubu, hasta grubu ile karşılaştırıldığında MPO aktivitesinde anlamlı azalma gözlemlendiğini bildirmişlerdir ($P < 0.001$).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Deney hayvanı (Sıçan)

Deneyisel çalışmada Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinden temin edilen 2-3 aylık, 150-300 g ağırlığındaki 72 adet *Wistar albino* ırkı erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar 25 ± 2 °C'de, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ışık periyodunda, standart plastik kaplarda *ad libitum* (istenildiği kadar) olarak beslenmeleri sağlandı. Yapılan çalışmada parametrelere olumsuz etki edecek faktörlerin en aza indirilmesi için gerekli bütün önlemler alındı.

3.1.2. Analizlerde kullanılan cihazlar ve malzemeler

WiseMix VM-10 vorteks, ISOLab LS-EJ-320AB hassas terazi, NÜVE NF 1200R soğutmalı santrifüj, JSWB-22T sıcak su banyosu, WTW İnoLab pH 7110 pH metre, Eppendorf plus mikro pipet, Vestel derin dondurucu, Wisecryo difiriz (-80 °C), AE-S90-MD UV/VIS spektrofotometre, Ultrasonik homojenizatör (SONOPULS HD 2200, Bandelin, Berlin, Germany), Kross saf su cihazı, Falcon 50 mL plastik tüp, enjektör, EDTA'lı ve Biyokimya tüpleri, makas, neşter, kurutma kâğıdı.

3.1.3. Analizlerde kullanılan kimyasal maddeler

Bovin serum albumin (Sigma, A2153-10G), Etil alkol (Sigma, Cas no:64-17-5), Süperoksit dismutaz (SOD) enzim kiti (Ransod, SD125), Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enzim kiti (Ransel, RS504), Redükte glutasyon (GSH), Tiyobarbitürik asit (TBA), 1.1.3.3.tetraethoksiopropan (MDA), 5-5'-Ditiobis 2- nitrobenzoik asit (DTNB), Hidroksi metil amino metan (Tris), Hidroklorik asit (HCl), Metafosforik asit (HPO₃), Trikloro asetik asit (TCA), Sodyum klorür (NaCl), Sodyum hidroksit (NaOH), Disodyum hidrojen fosfat (Na₂HPO₄), Sodyum dihidrojen fosfat (NaH₂PO₄), Etilen diamin tetra asetik asit (EDTA), Coomasie Blue G, Hidrojen peroksit (H₂O₂), Askorbik asit, Demir II sülfat (FeSO₄.7H₂O), Adenozin, Amonyum sülfat, Fenol, Sodyum hipoklorit, Heksadesil trimetil amonyum bromid, o-dianisidin-HCl, Ketamin (% 10 luk).

3.2. Yöntem

3.2.1. Dozların belirlenmesi

Kullandığımız etken maddeler antimikrobiyal aktiviteleri kanıtlanmış ve piyasada en çok bulunan florokinolon türevi antimikrobiyal maddelerdir. Bunların tablet formları ticari yerel eczanelerden temin edildi. Tabletler mg/kg/gün olacak şekilde süspande edilerek hayvan ağırlığı baz alınarak; SF 80 mg/kg/gün LF 40 mg/kg/gün ve MF 40 mg/kg/gün olacak şekilde sıçanlara oral olarak uygulandı (Rawi ve ark., 2011; Afolabi ve Oyewo, 2014; Huang ve ark., 2016)

3.2.2. Deneysel muamele ve grupların oluşturulması

Deneysel çalışmada kullanılacak 72 adet *Wistar albino* ırkı erkek sıçanlar 4 gruba ayrıldı ve her grupta 18 tane olacak şekilde 3 farklı zaman diliminde (1, 7 ve 14 gün) sakrifiye edildi.

(I) Kontrol grubu (n=18): Hayvanlar belirtilen süreler boyunca standart yem ve su ile *ad libitum* olarak beslenmeleri sağlandı. Hayvanların 6 tanesi 1 gün sonra, 6 tanesi 7 gün sonra ve geri kalanlar ise 14 gün sonra sakrifiye edildi.

(II) SF grubu (n=18): Hayvanlara belirtilen süreler boyunca standart yem ve su ile *ad libitum* beslenmesinin yanı sıra her gün 80 mg/kg SF gavaj verildi. Hayvanların 6 tanesi uygulamadan 1 gün sonra, 6 tanesi uygulamadan 7 gün sonra ve geri kalanlar ise uygulamadan 14 gün sonra sakrifiye edildi.

(III) LF grubu (n=18): Hayvanlara belirtilen süreler boyunca standart yem ve su ile *ad libitum* beslenmesinin yanı sıra her gün 40 mg/kg LF gavaj verildi. Hayvanların 6 tanesi uygulamadan 1 gün sonra, 6 tanesi uygulamadan 7 gün sonra ve geri kalanlar ise uygulamadan 14 gün sonra sakrifiye edildi.

(IV) MF grubu (n=18): Hayvanlara belirtilen süreler boyunca standart yem ve su ile *ad libitum* beslenmesinin yanı sıra her gün 40 mg/kg MF gavaj verildi. Hayvanların 6 tanesi uygulamadan 1 gün sonra, 6 tanesi uygulamadan 7 gün sonra ve geri kalanlar ise uygulamadan 14 gün sonra sakrifiye edildi.

3.2.3. Kan ve doku örneklerinin alınması

Deney sonunda sıçanlar anestezide alındıktan sonra, gerekli olan kan enjektörler yardımıyla hayvanların kalbinden alındı. Kanlar EDTA'lı ve biyokimya tüplere konuldu. Biyokimyasal parametrelere serumda bakıldı.

3.2.4. Eritrosit paketinin hazırlanması

EDTA'lı cam tüplere alınan kandan 1 mL başka bir deney tüpüne alınacak üzerine 2 mL fizyolojik (%0.9 NaCl) eklendikten sonra 3000 rpm'de +4°C'de soğutmalı santrifüjde 15 dakika santrifüj edildi. Oluşan plazma atıldıktan sonra altta kalan hacme eşit oranda serum fizyolojik (%0.9 NaCl) eklenerek eritrositlerin yıkanma işlemi gerçekleştirildi. Serum fizyolojik eklenen tüpler daha sonra 2000 rpm'de +4 °C'de 8 dakika santrifüj edildi (bu basamak üç kez tekrarlandı). Daha sonra soğuk saf su ile eritrositler patlatıldıktan sonra elde edilen eritrosit paketi (-20°C) dondurularak muhafaza edildi ve ilgili analizlerde kullanıldı (Dogan ve Celik, 2012).

3.2.5. Doku homojenizasyonu

Derin dondurucuda (-80 °C) bekletilen sıçanların karaciğer ve böbrek dokuları oda sıcaklığına gelinceye kadar kademeli olarak buz üzerinde çözünmeleri sağlandı. Ekstraksiyon için 1 mmol/L EDTA ve 50 mM KH₂PO₄ (pH 7.4) içeren tampon kullanıldı (Dogan ve ark., 2018). 500 mg doku üzerine 5 mL soğuk tampon eklendi. Dokular cam bagetle iyice ezilerek Ultrasonic Processor homojenizatörde (SONOPULS HD 2200, Bandelin, Berlin, Germany) 3 dakika homojenize edildi. Ekstrakt hemen +4 °C'de 30 dakika 9500 rpm'de santrifüj edildi. Karaciğer ve böbrek dokusundan elde edilen berrak süpernatantlar hedeflenen parametre süpernetantlarında belirlenen enzim tayinleri için kullanıldı.

3.2.6. Total protein tayini

Total protein konsantrasyonu için sığır serum albümini (BSA) standart olarak kullanılarak kullanıldı (Bradford, 1976). Proteine bağlanan Coomassie Blue G boya reaktifinin, 595 nm dalga boyundaki maksimum absorpsiyonunun, spektrofotometrik olarak ölçülmesi prensibine dayanır. Doku süpernatantlarında bakılan antioksidan

enzimler, glutatyon, immünotoksik ve MDA parametreleri mg protein cinsinden ifade edilebilmesi için total protein tayini yapıldı.

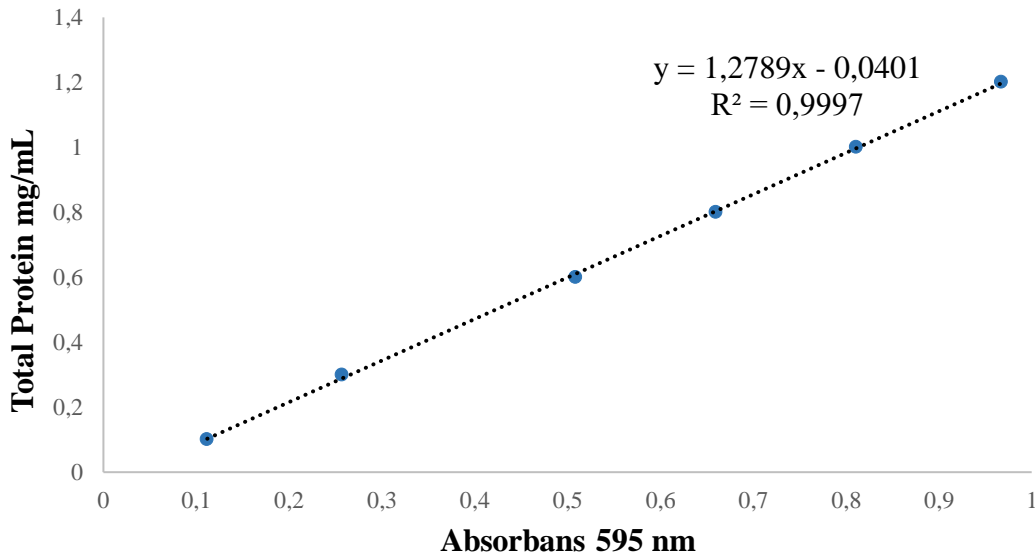
Çözeltiler

1. Konsantre Bradford solüsyonu (5×): 100 mg Coomasie Blue G, 50 mL absolüt etanol ve 100 mL ortofosforik asit (%85) içerisinde çözündürüldü. Solüsyon distile su ile 200 mL'ye tamamlandı ve filtre edildi.

2. Bradford solüsyonu (1×): Yukarıda hazırlanan solüsyonun, distile su ile 1:5 oranında sulandırılması ile hazırlandı.

Protein Tayin Yöntemi

Standartlar hazırlanmadan önce 10 mg/mL stok BSA hazırlandı. Stoktan seri sulandırmalar yapılarak 6 adet standart oluşturuldu. Örnek, kör ve standartlar Bradford solüsyonu ile muamele edildikten sonra, 20 dk boyunca karanlık ortamda inkübe edildi. Spektrofotometre köre karşı sıfırlandıktan sonra, örnek ve standartların absorbansı 595 nm dalga boyunda ölçüldü. Standartlara karşılık gelen absorbans değerlerine dayalı olarak standart eğri grafiği oluşturuldu. Örneklerdeki total protein konsantrasyonu eğriye ait fonksiyon kullanılarak belirlenerek sonuçlar mg/mL protein olarak ifade edildi.



Şekil 12. Protein standart eğrisi

3.2.7. Süperoksit dismutaz (SOD) enzim tayini

SOD, oksidatif enerji basamağında üretilen toksik süperoksit radikalinin ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dismutasyonunu hızlandıran antioksidan bir enzimdir. SOD ksantin ve ksantin oksidaz kullanılarak süperoksit radikali, 2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazolyum klörür (INT) ile kırmızı boya formuna dönüşmesi reaksiyonunun inhibisyon derecesi ile ölçülmesi prensibine dayanır (McCord ve Fridovich, 1969).



Deneyin yapılışı

SOD enzim aktivitesi Randox-Ransod enzim kiti ile AE-S90-MD UV/VIS spektrofotometrede 505 nm'de 37 °C'de ölçüldü (Randox Lab., İngiltere).

Tablo 2. SOD kit içeriği ve solüsyonların başlangıç konsantrasyonları

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

Kör (S1) olarak, 0.01 mol fosfat tamponu (pH: 7.0) kullanıldı. Kalibrasyon stok solüsyonu 10 mL distile su içerisinde hazırlandı (4.6 U/mL). Standartlar (S2-S6), kitte belirtildiği şekilde, 0.01 mol fosfat tamponu ile kalibrasyon stok solüsyonundan

seyreltilerek oluşturuldu. Ölçüm yapılırken, süpernatantın 25 µL'si küvet içerisine pipetlendikten sonra üzerine 850 µL substrat karışımı eklendi. Küvet iyice çalkalandıktan sonra, bu karışımın üzerine 125 µL ksantin oksidaz ilave edildi (Tablo 3). Küvetteki karışımın başlangıç absobansı (A1) 505 nm'de 37 °C'de 30 s sonra ölçülerek ve kaydedildi. Ölçüme 3 dk boyunca devam edildi ve son absorbans değeri (A2), 3. dk'nın sonunda kaydedildi. Kör ve standartların absorbans değerlerinin ölçümleri de yukarıda belirtildiği gibi gerçekleştirildi.

Tablo 3. Küvete SOD ayıraçların pipetlenmesi

Küvet içi	S1 (µL)	S2-S6 (µL)	Örnek (µL)
Örnek	25	---	---
Standart	---	25	---
Örnek Sulandırıcı	---	---	25
Substrat Karışımı (R1)	850	850	850
Ksantin Oksidaz (R2)	125	125	125

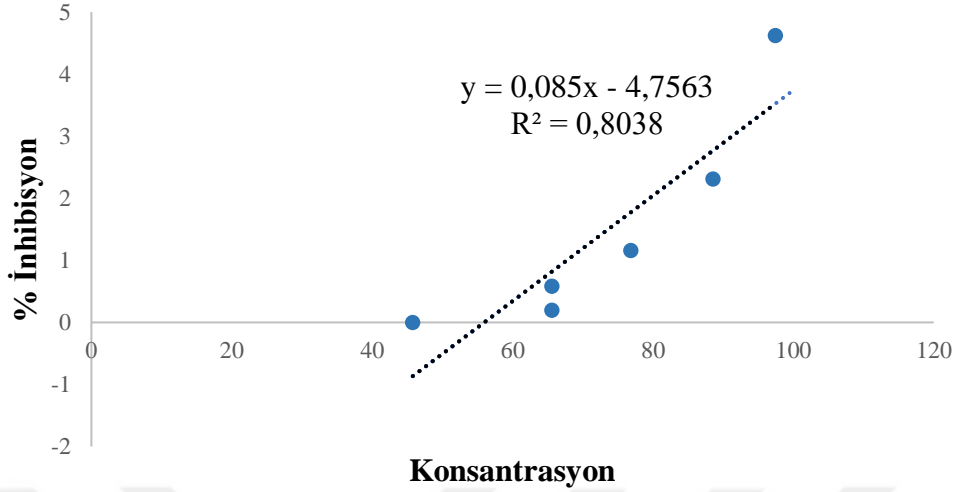
Hesaplama

Standart ve örneklere ait dakika başına düşen absorbans değeri ($\Delta A = (A_2 - A_1)/3$) hesaplandıktan sonra bütün standartlar ve örnekler için % inhibisyon değerleri aşağıdaki formüllerden yararlanılarak hesaplandı.

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

Standartların U/mL cinsinden bilinen konsantrasyonlarına karşılık gelen % inhibisyon değerleri kullanılarak bir standart eğri oluşturuldu. Örneklerdeki SOD aktivitesi, bu eğriden elde edilen denkleme göre U/mL olarak belirlendi. Bulunan değer, örneğin mL'sindeki total protein miktarına bölünerek SOD'un spesifik aktivite değeri hesaplanarak sonuçlar U/mg protein olarak ifade edildi.

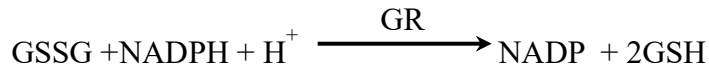
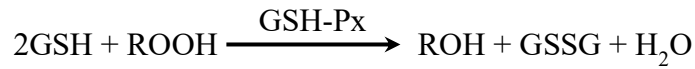
SOD Standart Eğrisi



Şekil 13. SOD standart eğrisi

3.2.8. Glutatyon peroksidaz (GPx) enzim tayini

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



Deneyin yapılışı

Glutatyon peroksidaz enzim aktivitesi, Ransel kit (Randox Lab., İngiltere) ile spektrofotometrede 340 nm'de ultraviyole metotla 37 °C'de ölçüldü. Analiz materyali olarak daha önce hazırlanan ve analiz zamanına kadar derin dondurucuda (-80 °C) muhafaza edildi doku süpernatantları kullanıldı. Küvet içine pipetlemeler (Çizelge)'ye göre yapıldı.

Tablo 4. GPx kit içeriği ve solüsyonların başlangıç konsantrasyonları

Ayıraçlar	Konsantrasyonları
1.Ayıraç (R1a)	
Glutasyon	4.0 mmol/L
G. Redüktaz	≥ 0.5 U/L
NADPH	0.34 mmol/L
2.Tampon (R1b)	
Fosfat	0.05 mol/L pH 7.2
EDTA	4.3 mmol/L
3.Kümen Hidroperoksit (R2)	0.18 mmol/L
4.Sulandırma Ayıracı (R3)	

Tablo 5. GPx ayıraçların küvete pipetlenmesi

Ayıraçlar	Sulandırılmış Örnek	Ayıraç Körü
Örnek veya dH ₂ O	10 μ L	10 μ L
Ayıraç (R1)	500 μ L	500 μ L
Kümen (R2)	20 μ L	20 μ L

Küvete konulan solüsyonlar iyice çalkalandıktan sonra, örneğin ve körün başlangıç absorbansı, 340 nm dalga boyunda 37 °C’de 2 dk. boyunca spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Hesaplama

GPx konsantrasyonu, kitte önerilen formülden ($U/L = 8412 \times \Delta A_{340}/dk$) yararlanılarak hesaplandı. Bulunan değer, U/mL’ye dönüştürüldükten sonra, örneğin mL’indeki total protein miktarına bölünerek GPx’in spesifik aktivite değeri belirlenerek sonuçlar U/mg protein olarak ifade edildi.

3.2.9. Glutasyon S-transferaz (GST) enzim tayini

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



Deneyin yapılışı

Analiz materyali olarak daha önce hazırlanan ve analiz zamanına kadar derin dondurucuda (-80 °C) muhafaza edilen doku süpernatantları kullanıldı. Karışımlar Tablo 6'ya göre 3.5 mL'lik küvete pipetlenerek 340 nm'de absorbans ölçümü gerçekleştirildi.

Tablo 6. Karışımların küvete alınması ile GST ölçümün yapılması

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

Absorbanslar, 3 dakika boyunca 30 saniyede bir kaydedilerek her örneğin absorbansındaki dk başına değişim (ΔA) belirlendikten sonra GST'nin molar ekstinksiyon katsayısı (9.6 mmol/L/cm) ve küvetteki sulandırma oranı hesaba katılarak, enzimin mL'deki aktivitesi belirlendi. Bulunan değer, örneğin mL'sindeki total protein miktarına bölünerek GST'nin spesifik aktivite değeri hesaplanarak sonuçlar, nmol CDNB-glutatyon konjugatı/dk/mg protein olarak ifade edildi.

3.2.10. Katalaz (CAT) enzim tayini

Katalazın 37°C'de H₂O₂'yi tüketmesi ve H₂O'ya yıkım hızı, H₂O₂'nin 230 nm'de ışığı absorbe etmesinden yararlanılarak spektrofotometrik olarak ölçülebilmektedir. Enzim aktivitesinin hesaplanmasında, H₂O₂'nin 230 nm'deki ekstinksiyon katsayısı kullanılmaktadır (Beutler, 1984).



Deneyin yapılışı

Katalaz enzim aktivitesini ölçmek için ayıraçlar kör ve örnek küvetlerine Tablo 7'deki sıraya göre eklenir.

Tablo 7. Katalaz Yöntemi

Çözeltiler ve Ayıraçlar	Kör (µL)	Örnek (µL)
Tris Tamponu (pH 8.0)	50	50
H ₂ O ₂ (10 mM)	---	900
H ₂ O	930	30
37°C'de 10 dakika inkübe edildi		
Örnek	20	20

Kör ve örneğin absorbanansı 230 nm dalga boyunda 0., 2.5 ve 5. dakikalarda ölçülür.

Hesaplama

$$\text{Katalaz aktivitesi (U/mL)} = \frac{\Delta\text{OD} \times V_t}{0.71 \times V_o}$$

ΔOD = Zamana göre absorbanans değişimi

V_t = Toplam hacim

V_o = Örnek hacim

0.71 = H₂O₂'nin 230 nm'deki ekstinksiyon katsayısı

$$\text{Katalaz spesifik aktivitesi (U/mg protein)} = \frac{\text{CAT Aktivitesi}}{\text{Protein Miktarı}}$$

3.2.11. Redükte glutatyon (GSH) tayini

İndirgenmiş glutatyonun (GSH), fosfat tamponu kullanılarak süpernatanttaki sülfidril gruplarının, 5,5'-ditiyobis-2-nitrobenzoik asit (DTNB) ile reaksiyonu sonucu

oluşan sarı rengin 412 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçüm esasına dayanmaktadır (Beutler ve ark., 1963).

Çözeltiler

1. Fosfat Çözeltisi: 0.3 M disodyum fosfat, distile su ile hazırlandı (pH:6.8).
2. DTNB (Ellman's Ayıracı): 40 mg DTNB, %1 sodyum sitrat, 100 mL'ye distile su ile tamamlandı.
3. Standart çözeltileri: Standartlar için 100 µM GSH stok çözeltisi fosfat tamponu içerisinde taze olarak hazırlandı daha sonra stok çözeltisi seyreltilerek 6 adet standart hazırlandı.

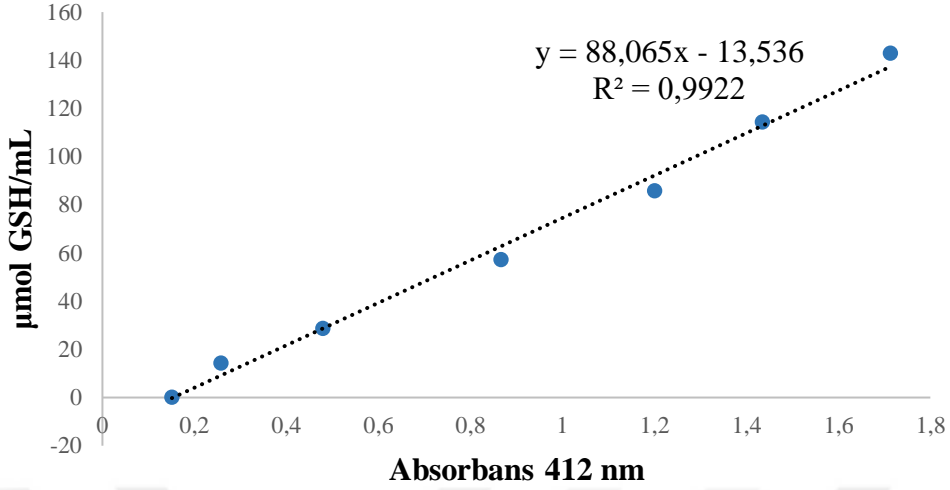
Deneyin yapılışı

Tablo 8. GSH yöntemi

Ayıracılar	Numune (mL)	Standart	Kör (mL)
Numune	0.2	---	---
Standart	---	0.2	---
Distile su	---	---	0.2
Fosfat Çözeltisi	1	1	1
Tüplere şekildeki gibi pipetleme yapıldıktan sonra vortekslendi. Sonra sıcak su banyosunda 60 °C'de 10 dakika inkübe edildi ve çıkarılarak oda ısısına getirildi.			
DTNB (Ellman's Ayıracı)	0.2	0.2	0.2
Spektrofotometrede 412 nm'de köre karşı optik dansiteleri okundu.			

GSH standartlarına karşılık gelen absorbans değerlerinden oluşturulan standart eğriye göre örneklerdeki GSH konsantrasyonu hesaplanarak sonuçlar µmol GSH /mg protein olarak ifade edildi.

GSH Standart Eğrisi

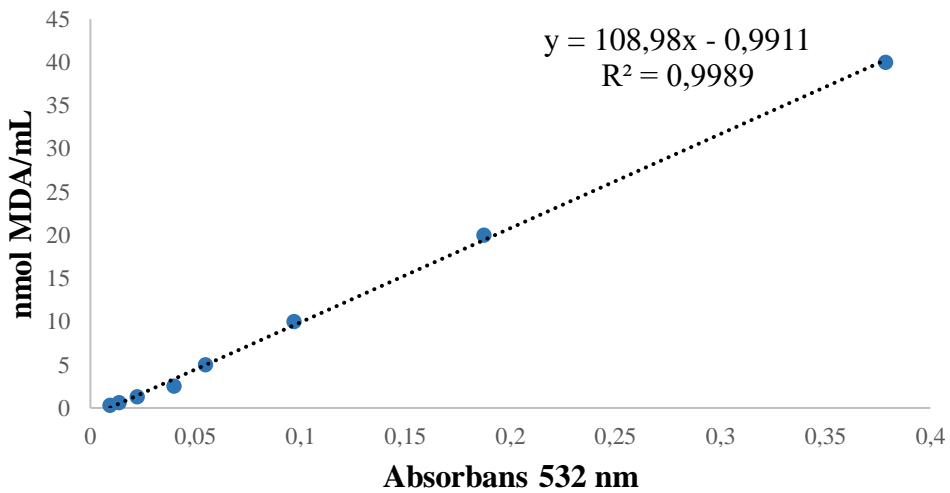


Şekil 14. GSH standart eğrisi

3.2.12. Malondialdehit (MDA) tayini

Yağ asitlerinin, serbest radikallerle reaksiyonu sonucu oluşan peroksidasyon ürünlerinden malondialdehid, tiyobarbitürik asit ile pembe renkli forma girmesi prensibine dayanır (Buege ve Aust, 1978).

MDA Standart Eğrisi



Şekil 15. MDA standart eğrisi

Deneyin yapılışı

Deney prosedürü çizelgede belirtildiği gibi uygulanarak yapılmıştır.

Tablo 9. MDA Yöntemi

Ayıraçlar	Numune (mL)	Standart (mL)	Kör (mL)
Numune	0.1	---	---
Kör	---	---	0.1
Standart	---	0.1	---
Tris-HCl tamponu (150 mM)	0.1	0.1	0.1
Askorbik asit çözeltisi (1.5 mM)	0.1	0.1	0.1
FeSO ₄ .7H ₂ O (1 mM)	0.1	0.1	0.1
Distile Su	0.6	0.6	0.6
Tüplere şekildeki gibi pipetleme yapıldıktan sonra tüpler karıştırıldı. Pipetlemeden sonra tüpler 37 °C’de 15 dakika inkübe edildi.			
TCA (%10)	1	1	1
TBA Çözeltisi (%0,375)	2	2	2
Tüplere şekildeki gibi pipetleme yapıldıktan sonra tüpler vortekslendi. Tüpler vortekslendikten sonra kaynayan su banyosunda (95 °C) 15 dakika bekletildi.			

İşlem sonrası tüpler 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi. 532 nm dalga boyunda tek okuma yapıldı. Sonuçlar standart grafikten (Şekil 15) değerlendirilir.

3.2.13. Adenozin deaminaz (ADA) tayini

Eritrosit ve doku süpernatant adenozin deaminaz enziminin aktivite ölçümü için Giusti (1974), tarafından geliştirilen yöntem kullanıldı. Bu yöntemde: substrat olarak adenozinin kullanılmasıyla açığa çıkan amonyağın alkali ortamda sodyum hipoklorit ve fenol ile reaksiyona girerek koyu mavi renkli indofenol şeklini alması ADA aktivite düzeyi ölçümünün prensibini oluşturur. Sodyum nitroprussid ikinci reaksiyon için katalizör olarak kullanılır. Amonyak konsantrasyonunun değişimiyle orantılı olarak indofenol oluşumu da (mavi rengin şiddeti) değişir.

Deneyin yapılışı

Tablo 10. Adenozin deaminaz yöntemi

Ayıraçlar	Numune	N. Körü	Standart	Standart Körü
Adenozin	0.5 mL	0.5 mL	0.5 mL	0.5 mL
Numune	0.05 mL	---	---	---
Ç. Nitrojen St.	---	---	0.05 mL	---
Distile Su	---	0.05 mL	---	0.05 mL
Tüplerin ağızları parafilm ile kapatılarak karıştırıldı ve 37 °C'deki su banyosunda 60 dakika inkübasyonda tutuldu				
Fenol Ayırıcı	2.5 mL	2.5 mL	2.5 mL	2.5 mL
Hipoklorit Ayırıcı	2.5 mL	2.5 mL	2.5 mL	2.5 mL
Tüpler 37 °C'deki su banyosunda 15 dakika inkübasyondan sonra su banyosundan çıkarılarak tüplerin absorbansı 640 nm distile suya karşı okundu. Oluşan renk 20 dakika sabit kalır.				

Hesaplama;

$$\text{ADA Aktivitesi (İ.U./L)} = \frac{A_n - A_{nk}}{A_{std} - A_{stk}} \times \text{Standart Konsantrasyonu}$$

An: Numunenin absorbansı

Ank: Numune körünün absorbansı

Astd: Standardın absorbansı

Astk: Standart körünün absorbansı

3.2.14. Miyeloperoksidaz (MPO) tayini

Eritrosit ve doku süpernatant miyeloperoksidaz enzim aktivitesinin ölçümü Bradley ve ark. (1982), tarafından geliştirilen yöntemden yararlanılarak ölçüldü. MPO tarafından oksitlenen H₂O₂'nin O-dianisidin hidroklorid ile redüklenmesi ve bu redüklenmiş ürünün 460 nm'de absorbansının ölçülmesi esasına dayanmaktadır.

Çözeltiler

1. Homojenat tamponu (50 mM potasyum fosfat tampon pH=6)

1,02 g KH_2PO_4 , 0,75 g heksadesil trimetil amonyum bromid (HTAB) 150 ml dH_2O içerisinde çözdürüldü (pH=6).

2. Ölçüm tampon çözeltisi

7,5 mg o-dianisidin-HCl, 0,3062 g KH_2PO_4 , 83,3 μl %30'luk H_2O_2 'den alınır 500 ml ye dH_2O ile tamamlanır ve bundan 4,5 ml alınır. Belirtilen miktarlarda kimyasallar alınarak son hacim 45 ml olacak şekilde dH_2O içerisinde çözdürüldü (pH=6).

Deneyin Yapılışı

0,5 g tartılan dokular %0,5 heksadesil trimetil amonyum bromid içeren 5 ml 50 mM homojenizasyon tamponunda 1 dk süreyle, buz banyosu içerisinde, homojenize edildi. %10'luk homojenizatlar +4 °C 12000 rpm'de 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Süpernatant ve ölçüm karışımı çizelgede belirtildiği gibi pipetlendi.

Tablo 11. MPO ölçümü için küvete pipetlenen solüsyonlar

Ayıraçlar	Kör (mL)	Numune (mL)
Ölçüm karışımı	2.88	2.88
Numune	---	0.12
Homojenat Tamponu	0.12	---

Elde edilen karışım 3 mL'lik küvete pipetlendikten sonra 460 nm'de 3 dakika boyunca 15 saniyede bir spektrofotometrede ölçüldü. Absorbans aralığındaki azalmanın lineer olduğu kısımdan dakika başına absorbans azalması tespit edilerek aşağıdaki formülden EU hesaplandı.

Hesaplama;

$$\text{EU} = (\text{A}/0,0394) \times \text{Seyreltme faktörü}$$

Çıkan sonuçlar EU /mg doku X seyreltme faktörü olarak ifade edilir.

3.2.15. Serum biyokimyasal parametre tayini

Serumda aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), kreatinin, üre ve glukoz parametreleri ile lipit profili [total trigliserit (TG), total kolesterol (TC) ve HDL kolesterol (HDL-c)] düzeyleri (ARCHITECT 16200, Abbott park, IL 60064 USA) otoanalizatör cihazında Abbott biyokimya kitlerinde fotometrik olarak bakıldı.

3.2.16. İstatistiksel analizler

Çalışma sonunda elde edilen gruplara ait tüm veriler SPSS (versiyon 13) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplar ve zamana göre değişimi karşılaştırmada Tekrarlanan Ölçümlü Varyans analizi yapılmıştır. Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemede Duncan çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Tüm analizlerden elde edilen ham değerler, grupların ortalaması \pm standart hata şeklinde sunuldu. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Yetmiş iki adet erkek rat (*Wistar albino*) türü her grupta 18 tane olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Kontrol, SF (80 mg/kg, oral), LF (40 mg/kg, oral) ve MF (40 mg/kg, oral) grupları. Daha sonra her gruptan 6'şar adet sıçan üç farklı zaman diliminde (1, 7 ve 14.gün) sakrifiye edilmeleri sağlandı. Deney sonunda ratlar ksilazin (10 mg/kg) + ketamin hidroklorur (100 mg/kg) anestezi maddelerinin periton içi enjeksiyonu ile anestezi altında sakrifiye edilerek gerekli dokular alındı. Alınan serum örneklerinde biyokimyasal parametrelerinden ALT, AST, LDH, kreatinin, üre, glukoz ve lipit profiline (TG, TC, HDL-c) bakıldı. Karaciğer ve böbrek doku süpernatantları ile eritrosit paketinde antioksidan enzimlerden; SOD, GPx, GST, CAT aktiviteleri, GSH seviyeleri ve lipit peroksidasyon (MDA) içeriği ile immünotoksisite belirteçleri olan ADA ve MPO aktivitelerine bakıldı.

Elde edilen sonuçlara göre; zamana bağlı üç farklı florokinolon türevinin canlı hayvan ağırlığına etkisi Şekil 16'da verilmiştir.

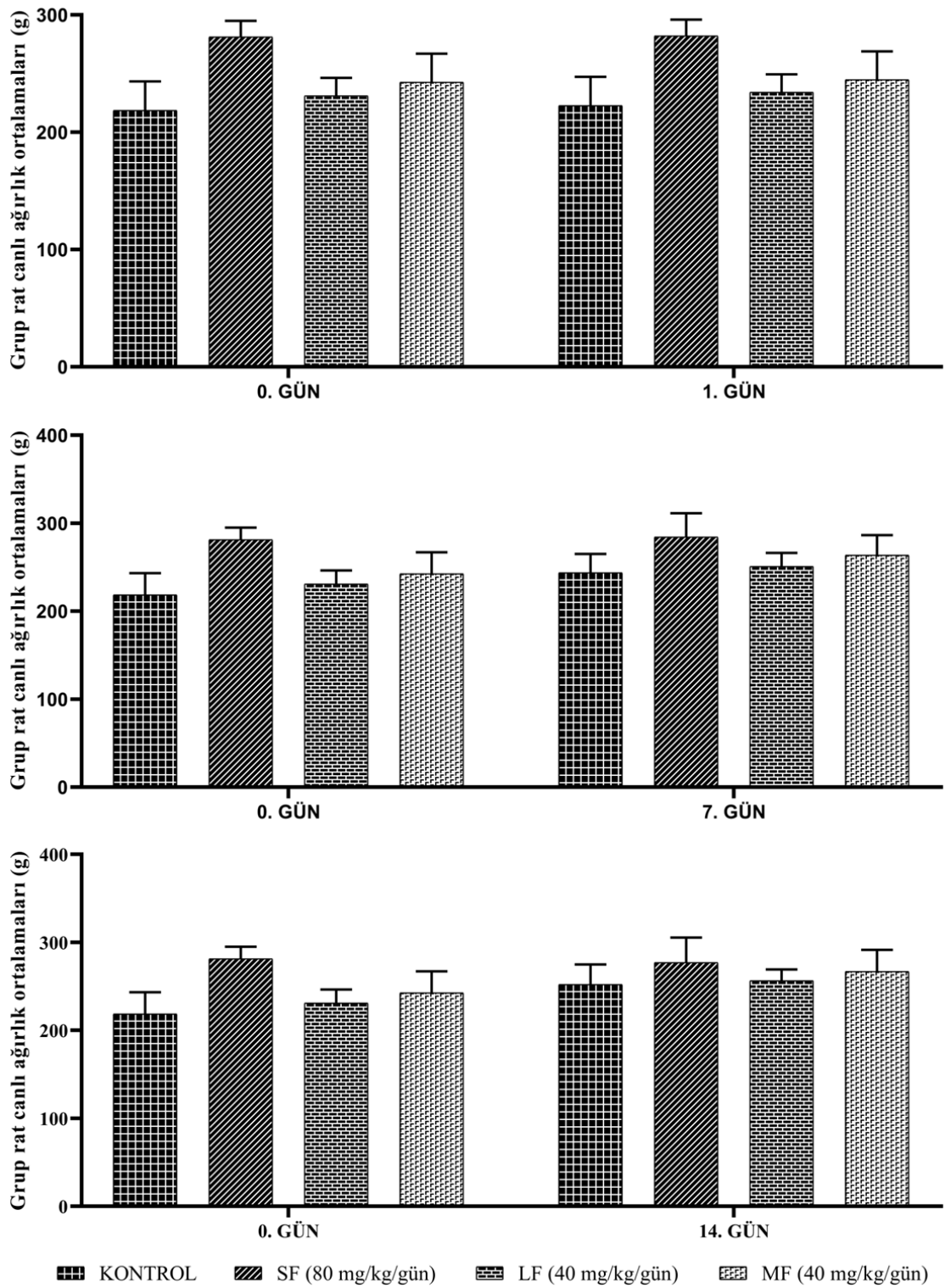
Şekil 6'da görüldüğü gibi canlı hayvan ağırlıkları uygulama öncesi ve sakrifiye edilmeden önce tartıldı. Florokinolon uygulamasının rat canlı hayvan ağırlığını herhangi bir zaman diliminde istatistiksel olarak değiştirmediği belirlendi ($p<0.05$).

Elde edilen sonuçlara göre; zamana bağlı üç farklı florokinolon türevinin rat serum biyokimyasal parametrelerine etkisi Tablo 12'de verilmiştir.

Gurup içi farkta serum ALT seviyeleri; 7. gün SF ve MF grupları kontrol ve LF grubuna göre; 14. gün SF grubu ise kontrol grubuna göre anlamlı artış gösterdi ($p<0.05$).

Günler arasındaki farkta serum AST seviyeleri; 7 ve 14. gün LF grupları 1. gün LF grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı azalma gösterdi ($p<0.05$).

Gurup içi farkta serum AST seviyeleri; 7. gün MF grubu kontrol ve LF grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı artış gösterdi ($p<0.05$).



Şekil 16. Üç farklı florokinolon türevi uygulanan ratların canlı hayvan ağırlıkları

A, B, C: Farklı günlerdeki aynı gruplar arasındaki fark önemlidir ($p < 0.05$).

a, b, c: Aynı gündeki gruplar arasındaki fark önemlidir ($p < 0.05$).

Tablo 12. Üç farklı florokinolon türevinin rat serum biyokimyasal parametreleri üzerindeki etkisi

Parametre	Gruplar	Gün		
		1. Gün	7. Gün	14. Gün
ALT (U/L)	Kontrol	39.17±3.97 ^{Aa}	36.33±3.72 ^{Aa}	39.00±2.65 ^{Aa}
	SF (80 mg/kg/gün)	43.33±3.72 ^{Aa}	46.67±6.74 ^{Ab}	46.17±6.62 ^{Ab}
	LF (40 mg/kg/gün)	40.00±6.45 ^{Aa}	39.83±3.82 ^{Aa}	44.00±4.34 ^{Aab}
	MF (40 mg/kg/gün)	46.17±7.41 ^{Aa}	47.83±4.79 ^{Ab}	42.83±4.02 ^{Aab}
AST (U/L)	Kontrol	100.80±10.76 ^{Aa}	99.60±11.99 ^{Aa}	97.80±7.22 ^{Aa}
	SF (80 mg/kg/gün)	105.83±10.98 ^{Aa}	111.17±10.42 ^{Aab}	111.33±10.88 ^{Aa}
	LF (40 mg/kg/gün)	113.80±8.52 ^{Aa}	99.17±9.95 ^{Ba}	94.33±3.83 ^{Ba}
	MF (40 mg/kg/gün)	117.83±17.29 ^{Aa}	119.67±20.28 ^{Ab}	105.67±19.63 ^{Aa}
LDH (U/L)	Kontrol	1292.33±167.17 ^{Aa}	1269.17±208.74 ^{Aa}	1185.00±269.83 ^{Aa}
	SF (80 mg/kg/gün)	1495.67±392.87 ^{Aa}	1310.17±341.96 ^{Aa}	1490.50±372.30 ^{Aa}
	LF (40 mg/kg/gün)	1596.33±510.88 ^{Aa}	1245.67±147.01 ^{Aa}	1288.67±135.30 ^{Aa}
	MF (40 mg/kg/gün)	1145.83±244.63 ^{Aa}	833.667±15.64 ^{Bb}	996.33±233.46 ^{Aa}
Glukoz (mg/dL)	Kontrol	185.83±23.73 ^{Aa}	212.33±32.40 ^{Aa}	201.20±40.45 ^{Aa}
	SF (80 mg/kg/gün)	179.50±17.24 ^{Aa}	246.33±51.60 ^{Ba}	212.83±29.10 ^{Ba}
	LF (40 mg/kg/gün)	202.50±42.92 ^{Aa}	206.17±30.60 ^{Aa}	235.33±43.79 ^{Ba}
	MF (40 mg/kg/gün)	267.00±89.21 ^{ABa}	324.00±34.60 ^{Ab}	206.33±46.13 ^{Ba}
Kreatinin (mg/dL)	Kontrol	0.48±0.01 ^{Aa}	0.51±0.03 ^{Aa}	0.51±0.03 ^{Aa}
	SF (80 mg/kg/gün)	0.46±0.02 ^{Aa}	0.51±0.04 ^{Ba}	0.51±0.03 ^{Ba}
	LF (40 mg/kg/gün)	0.47±0.02 ^{Aa}	0.47±0.02 ^{Aa}	0.52±0.02 ^{Ba}
	MF (40 mg/kg/gün)	0.51±0.07 ^{Aa}	0.52±0.08 ^{Aa}	0.51±0.04 ^{Aa}
Üre (mg/dL)	Kontrol	55.83±6.62 ^{Aa}	55.50±6.03 ^{Aa}	56.40±10.76 ^{Aa}
	SF (80 mg/kg/gün)	40.33±5.13 ^{Ac}	41.33±6.77 ^{Ab}	48.50±4.81 ^{Aa}
	LF (40 mg/kg/gün)	50.00±3.74 ^{Aab}	39.83±1.84 ^{Bb}	47.17±5.88 ^{Aa}
	MF (40 mg/kg/gün)	44.50±3.94 ^{Abc}	45.33±3.67 ^{Ab}	46.17±5.00 ^{Aa}

A, B, C: Farklı günlerdeki aynı gruplar arasındaki fark önemlidir (p<0.05).

a, b, c: Aynı gündeki gruplar arasındaki fark önemlidir (p<0.05).

Günler arasındaki farkta serum LDH seviyeleri; 7. gün MF grubu 1 ve 14. gün MF gruplarına göre anlamlı azalma gösterdi (p<0.05).

Gurup içi farkta serum LDH seviyeleri; 7. gün MF grubu diğer bütün gruplara göre anlamlı azalma gösterdi.

Günler arasındaki farkta serum glukoz seviyeleri; 7 ve 14. gün SF grupları 1. gün SF grubu ile karşılaştırıldığında; 14. gün LF grubu 1 ve 7. gün LF grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı artış gösterirken, 14. gün MF grubu 7. gün MF grubu ile karşılaştırıldığında ise anlamlı azalma gösterdiği belirlendi ($p<0.05$).

Gurup içi farkta serum glukoz seviyeleri; 7. gün MF grubu diğer bütün gruplara göre anlamlı artış gösterdi ($p<0.05$).

Günler arasındaki farkta serum kreatinin seviyeleri; 7 ve 14. gün SF grubu 1. gün SF grubuna göre; 14. gün LF grubu 1 ve 7. gün LF grubuna göre anlamlı artış gösterdi ($p<0.05$).

Günler arasındaki farkta serum üre seviyeleri; 7. gün LF grubu 1 ve 14. gün LF grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı azalma gösterdi ($p<0.05$).

Gurup içi farkta serum üre seviyeleri; 1. gün SF grubu kontrol ve LF gruplarına göre, 1. gün MF grubu kontrol grubuna göre; 7. gün SF, LF ve MF grupları kontrol grubuna göre anlamlı azalma gösterdi ($p<0.05$).

Elde edilen sonuçlara göre; zamana bağlı üç farklı florokinolon türevinin rat lipit profili parametrelerine etkisi Tablo 13'te verilmiştir.

Günler arasındaki farkta serum trigliserit seviyeleri; 14. gün LF grubu 1. gün LF grubuna göre anlamlı azalma gösterdi ($p<0.05$). Diğer parametrelerin zaman ve grup içi karşılaştırılmasında ise istatistiksel açıdan bir fark bulunmadı.

Elde edilen sonuçlara göre; zamana bağlı üç farklı florokinolon türevinin rat karaciğer, böbrek dokuları ve eritrosit MDA düzeylerine etkisi Şekil 17'de verilmiştir.

Günler arasındaki farkta karaciğer dokusu MDA içeriği 14. gün LF grubunda 1 ve 7. gün LF gruplarına göre anlamlı azalma bulundu ($p<0.05$).

Gurup içi farkta karaciğer dokusu MDA içeriği 14. gün LF grubu kontrol ve MF gruplarına göre; 14. gün SF ve MF grupları ise kontrol grubuna göre anlamlı düşüş gösterdi.

Tablo 13. Üç farklı florokinolon türevinin rat lipit profili parametreleri üzerindeki etkisi

Parametre	Gruplar	Gün		
		1. Gün	7. Gün	14. Gün
Trigliserit (mg/dL)	Kontrol	52.17±13.32 ^{Aa}	52.33±7.40 ^{Aa}	57,25±2,22 ^{Aa}
	SF (80 mg/kg/gün)	47.83±11.55 ^{Aa}	61.00±17.91 ^{Aa}	64.50±20.61 ^{Aa}
	LF (40 mg/kg/gün)	60.00±14.39 ^{Aa}	55.83±9.50 ^{ABa}	49.50±14.56 ^{Ba}
	MF (40 mg/kg/gün)	58.83±15.92 ^{Aa}	42.33±7.26 ^{Aa}	45.50±6.60 ^{Aa}
Kolesterol (mg/dL)	Kontrol	45.67±5.24 ^{Aa}	50.33±3.50 ^{Aa}	53.00±5.62 ^{Aa}
	SF (80 mg/kg/gün)	55.00±7.46 ^{Aa}	55.33±5.20 ^{Aa}	47.50±5.89 ^{Aa}
	LF (40 mg/kg/gün)	50.00±4.98 ^{Aa}	55.17±4.58 ^{Aa}	53.17±6.37 ^{Aa}
	MF (40 mg/kg/gün)	48.33±5.99 ^{Aa}	50.50±5.32 ^{Aa}	53.17±5.78 ^{Aa}
HDL c (mg/dL)	Kontrol	31.58±2.97 ^{Aa}	33.95±2.79 ^{Aa}	33.60±3.08 ^{Aa}
	SF (80 mg/kg/gün)	35.92±4.78 ^{Aa}	36.37±3.45 ^{Aa}	30.92±3.29 ^{Aa}
	LF (40 mg/kg/gün)	33.72±3.58 ^{Aa}	36.33±3.69 ^{Aa}	34.93±3.75 ^{Aa}
	MF (40 mg/kg/gün)	31.37±4.31 ^{Aa}	34.58±3.54 ^{Aa}	35.35±3.42 ^{Aa}

A, B, C: Farklı günlerdeki aynı gruplar arasındaki fark önemlidir (p<0.05).

a, b, c: Aynı gündeki gruplar arasındaki fark önemlidir (p<0.05).

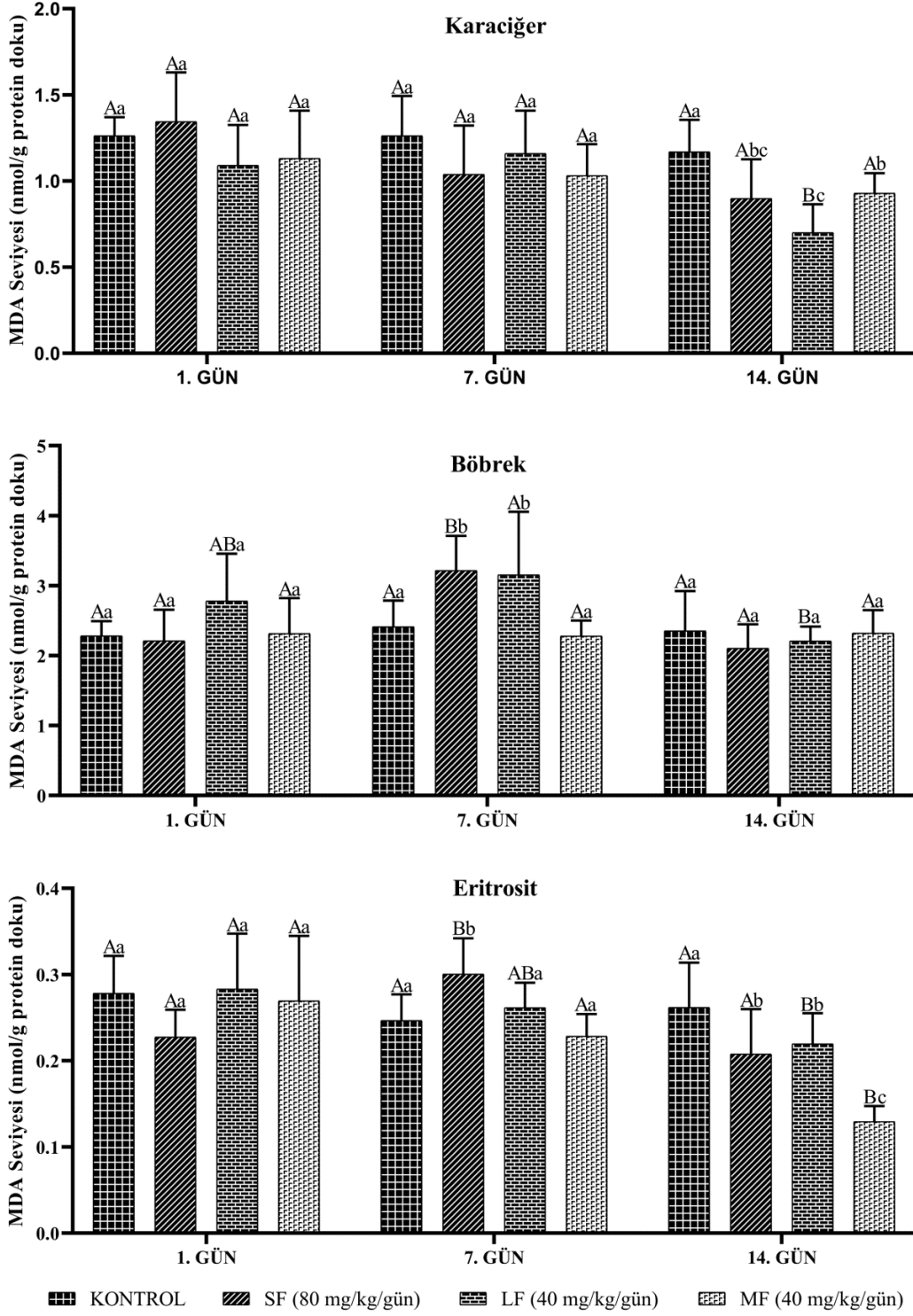
Günler arasındaki farkta böbrek dokusu MDA içeriği 7. gün SF grubu 1 ve 14. gün SF gruplarına göre; 7. gün LF grubu 14. gün LF grubuna göre anlamlı artış gösterdi.

Günler arasındaki farkta eritrosit MDA içeriği 7. gün SF grubu 1 ve 14. gün SF gruplarına göre; 1. gün LF grubu 14. gün LF grubuna göre anlamlı artış gösterirken 14. gün MF grubu 1 ve 7. gün MF gruplarına göre anlamlı azalma gösterdi.

Gurup içi farkta eritrosit MDA içeriği 7. gün SF grubu diğer bütün gruplara göre anlamlı artış gösterdi. 14. gün SF ve LF grupları kontrol grubuna göre azalma ve MF grubuna göre artışları anlamlı bulundu. Ayrıca, 14.gün MF grubu tüm gruplara göre anlamlı azalma gösterdi.

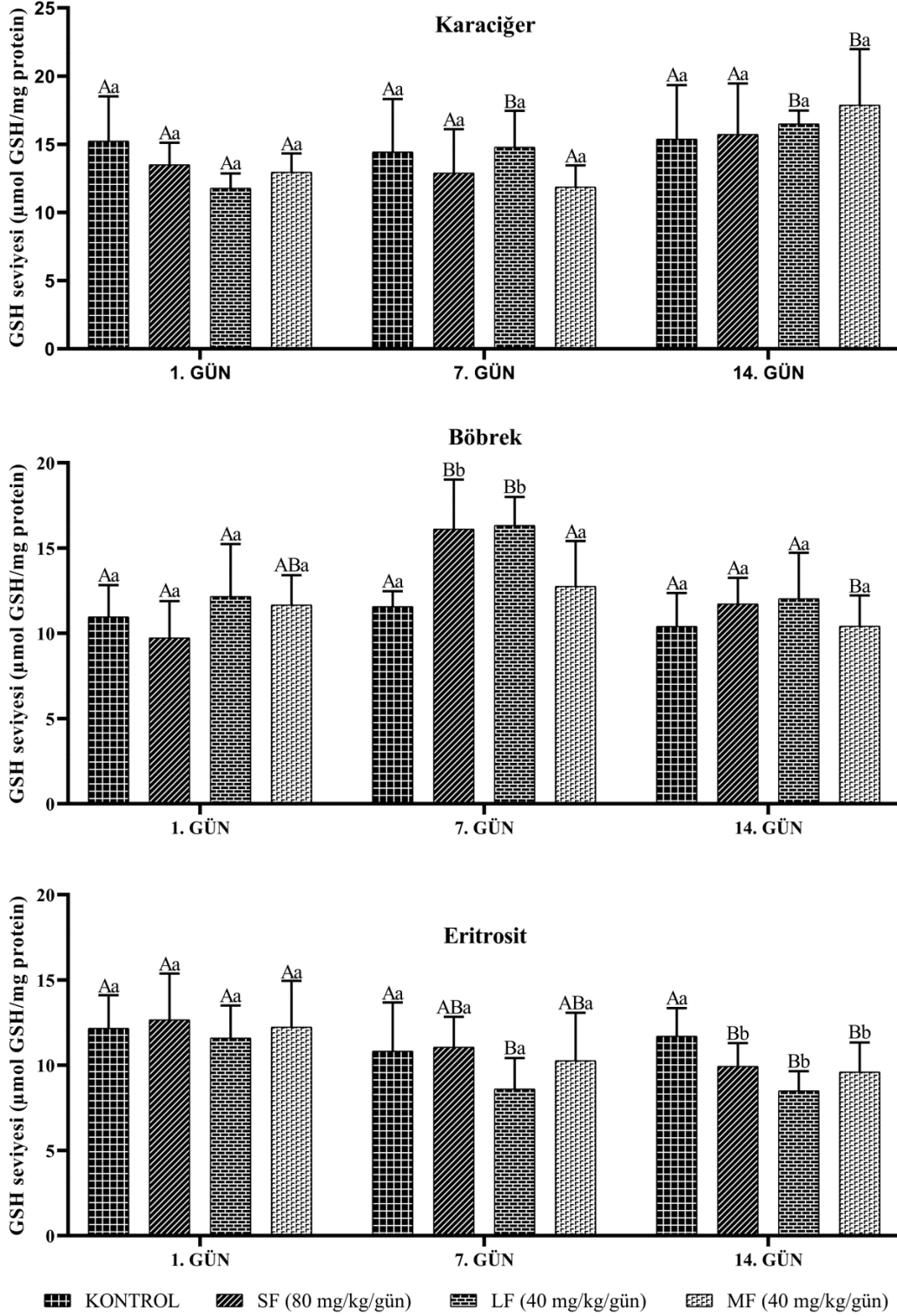
Elde edilen sonuçlara göre; zamana bağlı üç farklı florokinolon türevinin rat karaciğer, böbrek dokuları ve eritrosit GSH seviyelerine etkisi Şekil 18’de verilmiştir.

Günler arasındaki farkta karaciğer dokusu GSH seviyeleri 7 ve 14. gün LF grupları 1. gün LF grubu ile karşılaştırıldığında; 14. gün MF grubu ise 1 ve 7. gün MF grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı artış bulundu (p<0.05).



Şekil 17. Üç farklı florokinolon türevinin karaciğer ve böbrek dokuları ve eritrosit MDA içeriği üzerindeki etkisi

A, B, C: Farklı günlerdeki aynı gruplar arasındaki fark önemlidir ($p < 0.05$).
a, b, c: Aynı gündeki gruplar arasındaki fark önemlidir ($p < 0.05$).



Şekil 18. Üç farklı florokinolon türevinin karaciğer, böbrek ve eritrosit GSH seviyeleri üzerindeki etkisi

A, B, C: Farklı günlerdeki aynı gruplar arasındaki fark önemlidir ($p < 0.05$).

a, b, c: Aynı gündeki gruplar arasındaki fark önemlidir ($p < 0.05$).

Günler arasındaki farkta böbrek dokusu GSH seviyeleri 7. gün SF ve LF grupları 1 ve 14. gün SF ve LF gruplarına göre; 7. gün MF grubu 14. gün MF grubuna göre anlamlı artış gösterdi ($p<0.05$).

Gurup içi farkta böbrek dokusu GSH seviyeleri 7. gün SF ve LF grupları kontrol ve MF guruplarına göre anlamlı artış gösterdi ($p<0.05$).

Günler arasındaki farkta eritrosit GSH seviyeleri 1. gün SF, LF ve MF grupları 14. gün SF, LF ve MF gruplarına göre anlamlı artış gösterirken, 7. gün LF grubu ise 1.gün LF grubuna göre anlamlı azalma gösterdi ($p<0.05$).

Gurup içi farkta 14. gün SF, LF ve MF grupları eritrosit GSH seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı azalma gösterdiği belirlendi ($p<0.05$).

Elde edilen sonuçlara göre; zamana bağlı üç farklı florokinolon türevinin rat karaciğer, böbrek dokuları ve eritrosit GPx aktivitelere etkisi Tablo 14'te verilmiştir.

Günler arasındaki farkta karaciğer dokusu GPx aktivite 14. gün LF grubu 7. gün LF grubu ile karşılaştırıldığında; 7 ve 14. gün MF grupları 1. gün MF grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düşüş gösterdiği belirlendi ($p<0.05$).

Gurup içi farkta karaciğer dokusu GPx aktivite 1. gün SF, LF ve MF grupları kontrol grubuna göre; 7. gün SF ve LF grupları kontrol ve MF gruplarına göre anlamlı artış gösterirken, 14. gün MF grubu kontrol ve SF gruplarına göre; 14. gün LF grubu kontrol grubuna göre anlamlı azalma gösterdiği belirlendi ($p<0.05$).

Günler arasındaki farkta böbrek dokusu GPx aktivite 7. gün SF ve LF grupları 1 ve 14. gün SF ve LF gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterirken; 7. gün MF grubu ise 1. gün MF grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi ($p<0.05$).

Gurup içi farkta böbrek dokusu GPx aktivite 7. gün MF grubu diğer gruplara göre anlamlı azalma gösterdi ($p<0.05$).

Günler arasındaki farkta eritrosit GPx aktivite 14. gün SF grubu 7. gün SF grubuna göre; 7. gün LF grubu 1. gün LF grubuna göre, 14. gün MF grubu 1 ve 7. gün

MF gruplarına göre; 7 gün MF grubu ise 1. gün MF grubuna göre anlamlı azalma gösterdiği belirlendi ($p<0.05$).

Gurup içi farkta eritrosit GPx aktiviteleri 1. gün LF ve MF grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı artış gösterirken; 7. gün LF grubu SF grubu ile karşılaştırıldığında; 14. gün MF grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düşüş gösterdiği belirlendi ($p<0.05$).

Tablo 14. Üç farklı florokinolon türevinin karaciğer ve böbrek dokuları ile eritrosit GPx aktiviteleri üzerindeki etkisi

Enzim/Doku	Gruplar	Gün			
		1. Gün	7. Gün	14. Gün	
GPx (U/g Protein)	KARACİĞER	Kontrol	20.91±4.11 ^{Aa}	21.33±5.16 ^{Aab}	22.09±4.49 ^{Aa}
		SF (80 mg/kg/gün)	29.85±7.82 ^{Ab}	26.22±8.39 ^{Ac}	20.21±4.84 ^{Ab}
		LF (40 mg/kg/gün)	33.40±9.85 ^{Ab}	29.19±5.47 ^{Ac}	16.58±3.49 ^{Bbc}
		MF (40 mg/kg/gün)	33.31±5.18 ^{Ab}	17.27±5.21 ^{Bb}	13.26±2.47 ^{Bc}
	BÖBREK	Kontrol	65.19±8.77 ^{Aa}	68.48±9.69 ^{Aa}	67.04±5.96 ^{Aa}
		SF (80 mg/kg/gün)	51.55±8.62 ^{Aa}	78.65±14.61 ^{Ba}	56.74±6.05 ^{Aa}
		LF (40 mg/kg/gün)	59.21±14.79 ^{Aa}	81.11±12.05 ^{Ba}	62.35±11.50 ^{Aa}
		MF (40 mg/kg/gün)	62.55±9.76 ^{Aa}	49.39±4.58 ^{Bb}	58.87±12.27 ^{ABa}
	ERİTROSİT	Kontrol	3.18±0.61 ^{Aa}	3.69±0.67 ^{Aab}	3.64±0.48 ^{Aa}
		SF (80 mg/kg/gün)	3.81±0.94 ^{ABab}	4.63±1.11 ^{Aa}	3.14±0.39 ^{Bab}
		LF (40 mg/kg/gün)	4.94±1.40 ^{Ab}	2.90±0.34 ^{Bb}	3.14±1.01 ^{ABab}
		MF (40 mg/kg/gün)	4.63±0.71 ^{Ab}	3.74±0.72 ^{Bab}	2.70±0.54 ^{Cb}

A, B, C: Farklı günlerdeki aynı gruplar arasındaki fark önemlidir ($p<0.05$).

a, b, c: Aynı gündeki gruplar arasındaki fark önemlidir ($p<0.05$).

Elde edilen sonuçlara göre; zamana bağlı üç farklı florokinolon türevinin rat karaciğer, böbrek dokuları ve eritrosit GST aktivitelerine etkisi Tablo 15'te verilmiştir.

Günler arasındaki farkta karaciğer dokusu GST aktiviteleri 14. gün LF grubu 1. gün LF grubuna göre; 7 ve 14. gün MF grupları 1. gün MF grubuna göre anlamlı azalma gösterdi ($p<0.05$).

Gurup içi farkta karaciğer dokusu GST aktiviteleri 7. gün MF grubu kontrol ve SF gruplarına göre; 7. gün LF grubu kontrol grubuna göre; 14. gün SF, LF ve MF grupları

kontrol grubuna göre; 14. gün LF ve MF grupları ise SF grubuna göre anlamlı azalma gösterdi ($p<0.05$).

Günler arasındaki farkta böbrek dokusu GST aktiviteleri 7 ve 14. gün SF grupları 1. gün SF grubu ile karşılaştırıldığında; 7. gün LF grubu 1 ve 14. gün LF grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı artış gösterirken, 14. gün SF grubu 7. gün SF grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı azalma olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

Gurup içi farkta böbrek dokusu GST aktiviteleri 7. gün LF grubu kontrol ve MF gruplarına göre anlamlı artış gösterirken, 7. gün MF grubu ise SF grubuna göre anlamlı azalma gösterdi ($p<0.05$).

Tablo 15. Üç farklı florokinolon türevinin rat karaciğer, böbrek ve eritrosit dokuları GST aktiviteleri üzerindeki etkisi

Enzim/Doku	Gruplar	Gün			
		1. Gün	7. Gün	14. Gün	
GST (mmol/g Protein)	KARACİĞER	Kontrol	8.60±1.09 ^{Aa}	7.66±2.16 ^{Aa}	8.05±1.98 ^{Aa}
		SF (80 mg/kg/gün)	6.58±1.63 ^{Aa}	6.24±1.45 ^{Ab}	5.97±1.88 ^{Ab}
		LF (40 mg/kg/gün)	6.43±1.76 ^{Aa}	4.85±1.46 ^{ABbc}	3.28±0.87 ^{Bc}
		MF (40 mg/kg/gün)	7.92±2.30 ^{Aa}	3.302±0.94 ^{Bc}	3.44±1.10 ^{Bc}
	BÖBREK	Kontrol	7.59±0.52 ^{Aa}	9.33±2.34 ^{Ab}	8.16±1.06 ^{Aa}
		SF (80 mg/kg/gün)	6.53±1.55 ^{Aa}	11.20±2.19 ^{Cac}	8.70±1.07 ^{Ba}
		LF (40 mg/kg/gün)	8.73±2.05 ^{Aa}	11.94±1.02 ^{Bc}	8.43±1.60 ^{Aa}
		MF (40 mg/kg/gün)	7.23±2.05 ^{Aa}	8.40±1.43 ^{Ab}	7.394±1.20 ^{Aa}
	ERİTROSİT	Kontrol	0.22±0.08 ^{Aa}	0.26±0.07 ^{Aa}	0.26±0.03 ^{Ab}
		SF (80 mg/kg/gün)	0.17±0.03 ^{Aa}	0.31±0.09 ^{Ba}	0.31±0.06 ^{Bb}
		LF (40 mg/kg/gün)	0.23±0.03 ^{Aa}	0.30±0.07 ^{ABa}	0.31±0.06 ^{Bb}
		MF (40 mg/kg/gün)	0.23±0.03 ^{Aa}	0.33±0.04 ^{Ba}	0.21±0.05 ^{Aa}

A, B, C: Farklı günlerdeki aynı gruplar arasındaki fark önemlidir ($p<0.05$).

a, b, c: Aynı gündeki gruplar arasındaki fark önemlidir ($p<0.05$).

Günler arasındaki farkta eritrosit GST aktiviteleri 7 ve 14. gün SF grupları 1. gün SF grubu ile karşılaştırıldığında; 14. gün LF grubu 1. gün LF grubu ile karşılaştırıldığında; 7. gün MF grubu 1 ve 14. gün MF grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı artış gösterdi ($p<0.05$).

Gurup içi farkta eritrosit GST aktiviteleri 14. gün SF ve LF grupları MF grubuna göre anlamlı artış gösterdi ($p<0.05$).

Elde edilen sonuçlara göre; zamana bağlı üç farklı florokinolon türevinin rat karaciğer, böbrek dokuları ve eritrosit CAT aktivitelerine etkisi Tablo 16'da verilmiştir.

Günler arasındaki farkta karaciğer dokusu CAT aktiviteleri 14. gün SF grubu 7. gün SF grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı azalma gösterdi ($p<0.05$).

Gurup içi farkta karaciğer dokusu CAT aktiviteleri 1. gün MF grubu kontrol ve SF gruplarına göre; 7. gün LF grubu kontrol ve SF gruplarına göre; 7. gün MF grubu SF grubuna göre anlamlı azalma gösterdiği belirlendi ($p<0.05$).

Günler arasındaki farkta böbrek dokusu CAT aktiviteleri 14. gün SF grubu 7. gün SF grubuna göre anlamlı azalma gösterdi ($p<0.05$).

Gurup içi farkta böbrek dokusu CAT aktiviteleri 1, 7 ve 14. gün SF, LF ve MF grupları kontrol grupları ile karşılaştırıldığında; 1. gün MF grubu ise 1. gün LF grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı azalma olduğu belirlendi ($p<0.05$).

Günler arasındaki farkta eritrosit CAT aktiviteleri 14. gün SF grubu 1. gün SF grubuna göre; 7 ve 14. gün LF grupları 1. gün LF grubuna göre; 14. gün MF grubu ise 1. ve 7. gün MF gruplarına göre anlamlı azalma gösterdi ($p<0.05$).

Gurup içi farkta eritrosit CAT aktiviteleri 1. gün LF grubu diğer bütün gruplara göre anlamlı artış gösterirken, 1. gün MF grubu kontrol ve SF guruplarına göre; 14. gün SF ve MF grupları ise kontrol grubuna göre anlamlı azalma gösterdi ($p<0.05$).

Tablo 16. Üç farklı florokinolon türevinin rat karaciğer, böbrek ve eritrosit dokuları CAT aktiviteleri üzerindeki etkisi

Enzim/Doku	Gruplar	Gün			
		1. Gün	7. Gün	14. Gün	
CAT (mmol/g Protein)	KARACİĞER	Kontrol	0.52±0.08 ^{Aa}	0.48±0.13 ^{Aab}	0.50±0.09 ^{Aa}
		SF (80 mg/kg/gün)	0.57±0.16 ^{ABa}	0.62±0.18 ^{Aa}	0.48±0.14 ^{Ba}
		LF (40 mg/kg/gün)	0.32±0.16 ^{Aab}	0.28±0.09 ^{Ac}	0.41±0.14 ^{Aa}
		MF (40 mg/kg/gün)	0.28±0.08 ^{Ab}	0.33±0.08 ^{Abc}	0.26±0.09 ^{Aa}
	BÖBREK	Kontrol	2.89±0.40 ^{Aa}	2.59±0.70 ^{Aa}	2.56±0.31 ^{Aa}
		SF (80 mg/kg/gün)	1.53±0.53 ^{ABbc}	1.54±0.29 ^{Ab}	1.15±0.34 ^{Bb}
		LF (40 mg/kg/gün)	1.73±0.35 ^{Ab}	1.49±0.34 ^{Ab}	1.21±0.35 ^{Ab}
		MF (40 mg/kg/gün)	1.11±0.35 ^{Ac}	1.20±0.29 ^{Ab}	1.34±0.32 ^{Ab}
	ERİTROSİT	Kontrol	3.04±0.30 ^{Aa}	2.72±0.42 ^{Aa}	2.70±0.26 ^{Aa}
		SF (80 mg/kg/gün)	2.98±0.68 ^{Aa}	2.27±0.72 ^{ABa}	1.91±0.64 ^{Bb}
		LF (40 mg/kg/gün)	3.80±0.64 ^{Ab}	1.93±0.45 ^{Ba}	2.10±0.60 ^{Bab}
		MF (40 mg/kg/gün)	2.21±0.22 ^{Ac}	2.38±0.45 ^{Aa}	1.70±0.47 ^{Bb}

A, B, C: Farklı günlerdeki aynı gruplar arasındaki fark önemlidir ($p<0.05$).

a, b, c: Aynı gündeki gruplar arasındaki fark önemlidir ($p<0.05$).

Elde edilen sonuçlara göre; zamana bağlı üç farklı florokinolon türevinin rat karaciğer, böbrek dokuları ve eritrosit SOD aktivitelerine etkisi Tablo 17’de verilmiştir.

Günler arasındaki farkta karaciğer dokusu SOD aktiviteleri 14. gün LF grubu 1. gün LF grubuna göre anlamlı artış gösterdi ($p<0.05$).

Gurup içi farkta ise karaciğer dokusu SOD aktiviteleri 1. gün LF grubu kontrol ve MF gruplarına göre anlamlı azalma gösterdi ($p<0.05$).

Günler arasındaki farkta böbrek dokusu SOD aktiviteleri 7. gün SF grubu 1 ve 14. gün SF gurupları ile karşılaştırıldığında; 7. gün LF grubu 1 ve 14. gün LF gurupları ile karşılaştırıldığında anlamlı artış gösterdi ($p<0.05$).

Gurup içi farkta böbrek dokusu SOD aktiviteleri 7. gün SF ve LF grupları kontrol ve MF gruplarına göre anlamlı artış gösterdi ($p<0.05$).

Günler arasındaki farkta eritrosit SOD aktiviteleri 7 ve 14. gün LF grupları 1. gün LF grubuna göre; 14. gün MF grubu 1 ve 7. gün MF guruplarına göre anlamlı azalma gösterdi ($p<0.05$).

Gurup içi farkta eritrosit SOD aktiviteleri 7. gün LF grubu kontrol ve SF gurupları ile karşılaştırıldığında; 14. gün LF grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ve 14. gün MF grubu diğer bütün gruplar ile karşılaştırıldığında anlamlı azalma gösterdi ($p<0.05$).

Tablo 17. Üç farklı florokinolon türevinin rat karaciğer, böbrek ve eritrosit dokuları SOD aktiviteleri üzerindeki etkisi

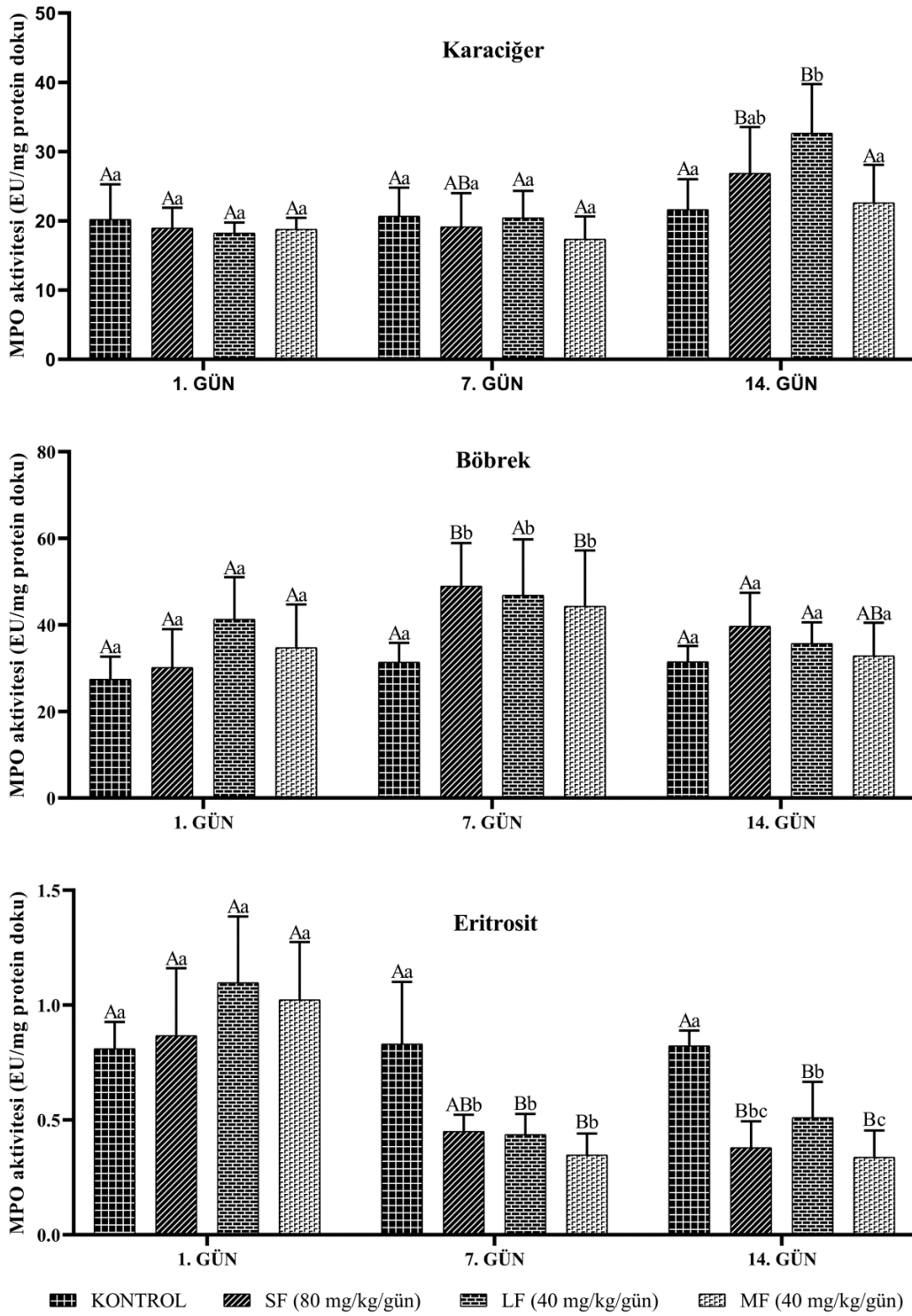
Enzim/Doku	Gruplar	Gün			
		1. Gün	7. Gün	14. Gün	
SOD (U/g Protein)	KARACİĞER	Kontrol	85.33±10.87 ^{Aa}	85.11±14.39 ^{Aa}	88.40±16.27 ^{Aa}
		SF (80 mg/kg/gün)	76.08±12.33 ^{Aab}	77.31±17.78 ^{Aa}	90.10±16.32 ^{Aa}
		LF (40 mg/kg/gün)	66.82±10.94 ^{Ab}	78.93±18.40 ^{ABa}	88.64±6.42 ^{Ba}
		MF (40 mg/kg/gün)	82.82±8.98 ^{Aa}	71.26±10.51 ^{Aa}	91.41±19.84 ^{Aa}
	BÖBREK	Kontrol	89.65±14.21 ^{Aa}	91.69±13.23 ^{Aa}	89.43±8.83 ^{Aa}
		SF (80 mg/kg/gün)	77.44±17.03 ^{Aa}	122.00±20.39 ^{Bb}	85.24±5.22 ^{Aa}
		LF (40 mg/kg/gün)	98.41±17.77 ^{Aa}	125.25±14.50 ^{Bb}	90.06±11.21 ^{Aa}
		MF (40 mg/kg/gün)	91.24±13.35 ^{Aa}	86.75±19.05 ^{Aa}	77.20±15.02 ^{Aa}
	ERİTROSİT	Kontrol	14.01±1.65 ^{Aa}	14.70±1.81 ^{Aa}	15.21±1.13 ^{Aa}
		SF (80 mg/kg/gün)	14.33±3.00 ^{Aa}	14.95±1.10 ^{Aa}	13.99±1.42 ^{Aab}
		LF (40 mg/kg/gün)	16.88±3.37 ^{Aa}	12.65±1.29 ^{Bb}	13.34±1.34 ^{Bb}
		MF (40 mg/kg/gün)	15.38±2.41 ^{Aa}	13.46±0.81 ^{Aab}	11.17±1.46 ^{Bc}

A, B, C: Farklı günlerdeki aynı gruplar arasındaki fark önemlidir ($p<0.05$).

a, b, c: Aynı gündeki gruplar arasındaki fark önemlidir ($p<0.05$).

Elde edilen sonuçlara göre; zamana bağlı üç farklı florokinolon türevinin rat karaciğer, böbrek dokuları ve eritrosit MPO aktivitelerine etkisi Şekil 19'da verilmiştir.

Günler arasındaki farkta karaciğer dokusu MPO aktiviteleri 14. gün SF grubu 1. gün SF grubu ile karşılaştırıldığında; 14. gün LF grubu 1 ve 7. gün LF grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı artış gösterdiği belirlendi ($p<0.05$).



Şekil 19. Üç farklı florokinolon türevinin karaciğer ve böbrek dokuları ve eritrosit MPO aktiviteleri üzerindeki etkisi

A, B, C: Farklı günlerdeki aynı gruplar arasındaki fark önemlidir ($p < 0.05$).
a, b, c: Aynı gündeki gruplar arasındaki fark önemlidir ($p < 0.05$).

Guruplar arası farkta karaciğer dokusu MPO aktiviteleri 14. gün LF grubu kontrol ve MF guruplarına göre anlamlı artış gösterdi ($p<0.05$).

Günler arasındaki farkta böbrek dokusu MPO aktiviteleri 7. gün SF grubu 1 ve 14. gün SF guruplarına göre; 7. gün MF grubu 1. gün MF grubuna göre anlamlı artış gösterdi ($p<0.05$).

Gurup içi farkta böbrek dokusu MPO aktiviteleri 7. gün SF, LF ve MF gurupları kontrol grubuna göre anlamlı artış gösterdi ($p<0.05$).

Günler arasındaki farkta eritrosit MPO aktiviteleri 7 ve 14. gün LF ve MF gurupları 1. gün LF ve MF gurupları ile karşılaştırıldığında; 14. gün SF grubu 1. gün SF grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı azalma gösterdiği belirlendi ($p<0.05$).

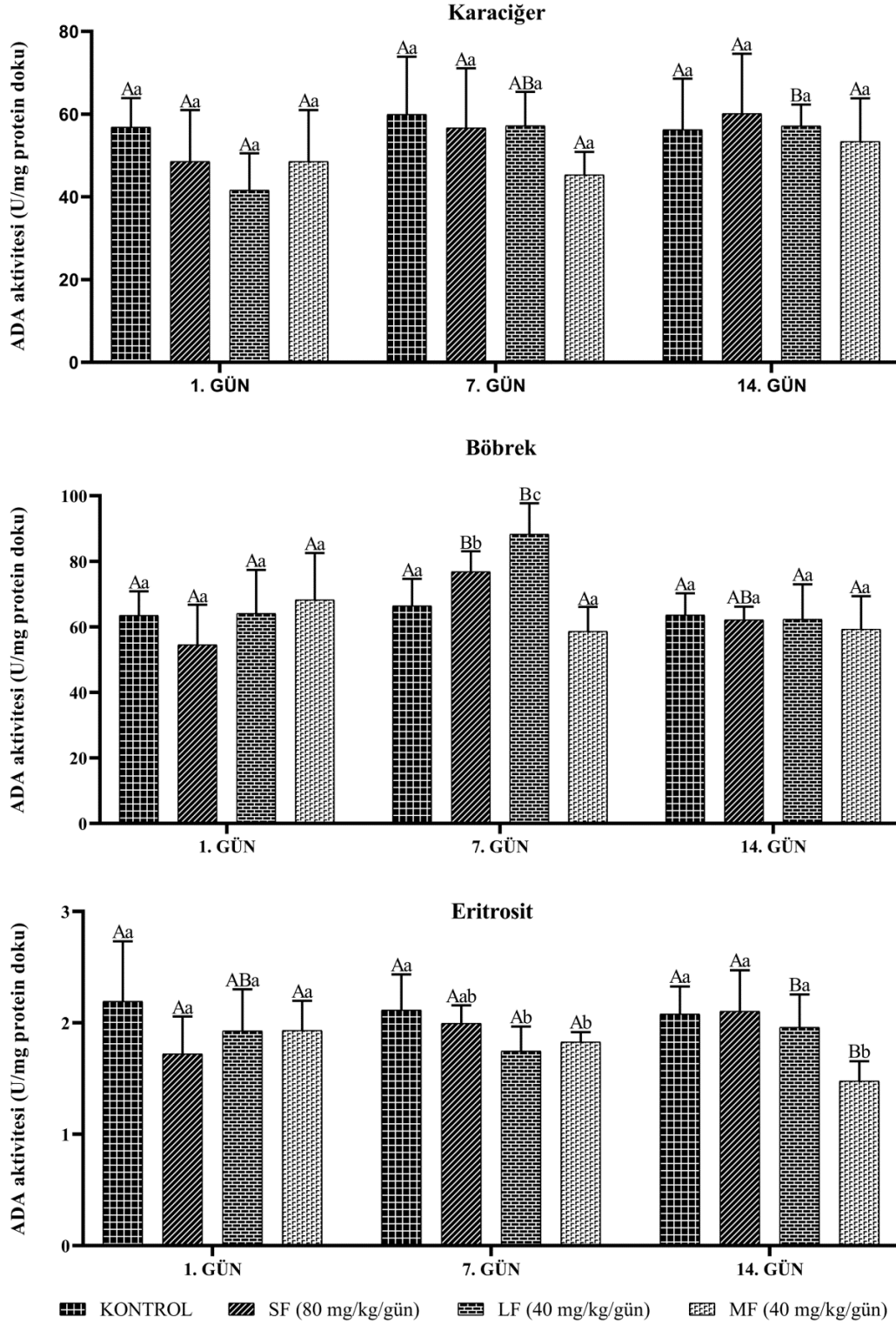
Gurup içi farkta eritrosit MPO aktiviteleri 7 ve 14. gün SF, LF ve MF gurupları 7 ve 14. gün kontrol grubuna göre anlamlı düşüş gösterdiği gibi, 14. gün MF grubu LF grubuna göre anlamlı düşüş gösterdiği belirlendi ($p<0.05$).

Elde edilen sonuçlara göre; zamana bağlı üç farklı florokinolon türevinin rat karaciğer, böbrek dokuları ve eritrosit ADA aktivitelerine etkisi Şekil 20’de verilmiştir.

Günler arasındaki farkta karaciğer dokusu ADA aktiviteleri 14. gün LF grubu 1. gün LF grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı artış gösterdiği belirlendi ($p<0.05$).

Günler arasındaki farkta böbrek dokusu ADA aktiviteleri 7. gün LF grubu 1 ve 14. gün LF guruplarına göre; 7. gün SF grubu 1. gün SF grubuna göre anlamlı artış gösterdiği belirlendi ($p<0.05$).

Gurup içi farkta böbrek dokusu ADA aktiviteleri 7. gün LF grubu diğer guruplara göre anlamlı artış gösterirken, 7. gün SF grubu ise LF grubuna göre düşüşü ve diğer guruplara göre artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).



Şekil 20. Üç farklı florokinolon türevinin karaciğer, böbrek ve eritrosit ADA aktiviteleri üzerindeki etkisi

A, B, C: Farklı günlerdeki aynı gruplar arasındaki fark önemlidir ($p < 0.05$).
a, b, c: Aynı gündeki gruplar arasındaki fark önemlidir ($p < 0.05$).

Günler arasındaki farkta eritrosit ADA aktiviteleri 14. gün LF grubu 7. gün LF grubuna göre anlamlı artış gösterirken, 14. gün MF grubu ise 1 ve 7. gün MF grubuna göre anlamlı azalma gösterdiği belirlendi ($p<0.05$).

Grup içi farkta eritrosit ADA aktiviteleri 7. gün LF ve MF grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; 14. gün MF grubu diğer gruplara göre anlamlı azalma bulundu ($p<0.05$).



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Antibiyotiklerin kullanımını modern tıbbın ortaya çıkmasından çok daha öncesine dayanmaktadır. Florokinolonlar geniş spektrumlu antimikrobiyal etkileri nedeniyle yaklaşık altmış yıldır yaygın olarak kullanılan bir antibiyotik grubudur (Durand ve ark., 2019; Pham ve ark., 2019). Günümüzde florokinolonlar antibakteriyel etkinliklerine göre dört farklı kuşaktan oluşmaktadır. Birinci ve ikinci kuşak çoğunlukla Gram (-) mikroorganizmalara karşı, üçüncü ve dördüncü kuşak ise Gram (+) mikroorganizmalara karşı etkilidir (Getova ve Getov, 2020). DNA giraz ve DNA topoizomerazı inhibe ederek etki gösteren florokinolonlar; bakteriyel DNA sentezini doğrudan inhibe etme potansiyeline sahiptirler (Hooper ve Jacoby, 2016). Florokinolonlar bazı idrar yolu hastalıkları, gastrointestinal hastalıklar, solunum yolu hastalıkları, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve deri hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Brar ve ark., 2020). Özellikle son zamanlarda dünyayı etkisi altına alan SARS-CoV-2'ye karşı potansiyel antiviral aktivitesi, immünomodülatör özellikleri ve olumlu farmakokinetik profilleri ile birlikte, SARS-CoV-2 ile ilişkili pnömoni tedavisine yardımcı Türkiye'de kullanılmaktadırlar (Beović ve ark., 2020; Karampela ve Dalamaga, 2020). Florokinolonlar oldukça geniş bir kullanım sahasına sahip olmasına rağmen, en fazla kullanılan 2, 3 ve 4. kuşak florokinolonların karşılaştırılarak yapılan çalışmalara rastlanmamıştır. Bu tez çalışmasında, zamana bağlı (1, 7 ve 14 gün) üç farklı florokinolon (siprofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin) türevinin, oral uygulamasının bazı biyokimyasal, antioksidan ve immünotoksik enzim düzeyleri ile lipit peroksidasyonu üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Karaciğer başta olmak üzere çeşitli dokulardaki harabiyet sonucu dolaşıma sızarak düzeyleri artan AST ve ALT enzimleri hepatosellüler hasarın indikatör parametreleri olarak kabul edilmektedir (Gül ve Kankılıç, 2020; Rasool ve ark., 2020). Bulgularımıza göre, 7 günlük SF ve MF ilaç gruplarıyla tedavinin kontrol ve LF gruplarına göre ALT artışına neden olurken, 14 günlük tedavi süresinin ise MF grubu ALT düzeyinin kontrol değerlere çekilerek düştüğü ancak SF grubu ALT düzeyi ise mevcut durumunu koruduğu görülmüştür. LF ilaç alımı ilk gününde AST artışına neden olurken daha sonraki periyotta ise anlamlı azalma olduğu görülmüştür. Diğer yandan 7 günlük tedavi süresi sonunda MF grubu, AST seviyesini kontrol ve LF gruplarına göre önemli oranda artırdığı görülmüştür.

Yapılan çeşitli çalışmalarda florokinolon ilaçların biyokimyasal parametrelerde farklı etkilere neden olduğu ve bu etkilerin bizim bulgularla uyumlu olduğu görülmektedir. SF ve LF uygulamasının rat serum örneklerinde ALT ve AST seviyelerini artırdığı rapor edilmiştir (Fatai ve ark., 2013; Srinivasu, 2017; Hemieda ve ark., 2019). Benzer şekilde, LF'nin tavuk ve osteomiyelitli ratlarda ALT ve AST seviyelerini artırdığı tespit edilmiştir (Dwivedi ve ark., 2011; Chandira ve ark., 2013; Olayinka ve ark., 2015; Ara ve ark., 2020; Farid ve Hegazy, 2020; Ravikumar ve ark., 2020). MF ilacı ise sıçanlarda ve farelerde ALT ve AST seviyelerini artırdığı gibi kimi çalışmada istatistiksel açıdan bir farkın bulunmadığını rapor etmişler (Sadariya ve ark., 2010; Ukpo ve ark., 2012; Ore ve Olayinka, 2015).

LDH, piruvatın laktata dönüşümünü katalize eden karaciğer, iskelet kasları, böbrekler, kalp, pankreas ve kan hücrelerinde farklı izoenzimleri bulunan bir enzimdir. Bazı metabolik bozuklukların teşhisinde biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (Le ve ark., 2010; Barcellini ve Fattizzo, 2015). Florokinolon ilaçların yüksek doz ve tedavi süresinin uzaması sonucunda ROS üretiminde artış meydana getirdiği bilinmektedir. Elde ettiğimiz bulgulara göre 7 günlük MF tedavi grubunun LDH düzeylerini diğer grup ve günlere göre düşürdüğü; SF ve LF grubu ilaçların ise deney süresince LDH düzeyinde istatistiksel açıdan bir farklılığa yol açmadığı görülmüştür. Benzer şekilde yapılan bir çalışmada (Abdelrady ve ark., 2017) yüksek doz SF ve LF uygulamasının sağlıklı ve miyokard infarktüsli ratlarda serum LDH seviyesini artırdığı, düşük doz uygulamanın ise enzim düzeylerini değiştirmedeği bildirilmiştir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre 7 ve 14 günlük SF uygulaması 1 günlük tedaviye göre glukoz seviyesinde artış görülürken 14 günlük MF uygulaması ise 7 günlük MF tedavi grubuna göre önemli düşüş gösterdiği belirlendi. Diğer yandan, 14 günlük LF ile tedavi edilen grup 7 gün boyunca LF ile tedavi edilen gruba göre anlamlı artış gösterdi. Yapılan çeşitli çalışmalarda, SF uygulamasının ratlarda glukoz seviyesini düşürdüğü bildirilirken MF uygulamasının ise artırdığı rapor edilmiştir (Sadariya ve ark., 2010; Srinivasu, 2017). SF ve MF ilaçların bulgularımızdan böyle bir farklılık göstermiş olması muhtemelen kullanılan ilaç dozunun ve tedavi süresinin farklılığından kaynaklı bir durum olabileceğini düşündürmektedir. Çünkü zamana bağlı olarak MF grubunda glukoz düzeyinin önce artış daha sonra azalması bu düşüncemizi desteklemektedir.

Serum kreatinin ve üre seviyeleri, böbrek fonksiyonu ve yapısal bütünlüğü için en önemli göstergelerdendir (Kamal, 2014; Caglayan ve ark., 2019). Çalışmamızda florokinolon türevlerinden SF ve LF grubu ilaçların zamana bağlı olarak kreatinin düzeyini artırdığı belirlenirken 7 günlük florokinolon kullanımına bağlı olarak üre seviyesi kontrol grubuna göre düşüş gösterdi. Bulgularımızla benzerlik gösteren bazı çalışmalarda, SF ve LF uygulamasının ratlarda kreatinin ve üre seviyesini artırdığı bildirilirken MF uygulaması ise sıçanlarda kreatinin ve üre seviyelerinde dalgalanmalara neden olurken farelerde ise bu parametrelerde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Sadariya ve ark., 2010; Dwivedi ve ark., 2011; Ukpo ve ark., 2012; Chandira ve ark., 2013; Fatai ve ark., 2013; Olayinka ve ark., 2015; Ore ve Olayinka, 2015; Srinivasu 2017; Al-Soufi ve Al-Rekabi 2018; Igbayilola ve ark., 2020).

Apolipoproteinler, TG, fosfolipit, kolesterol ve kolesterol esterlerin organlar arasında taşınmasından sorumlu yapılardır (Trajkovska ve Topuzovska, 2017). HDL_c'nin aşırı birikmiş hücrel kolesterolün dışarı akışını tetikleyerek ters kolesterol taşıma yolunu desteklediği ve LDL_c'nin oluşumunu engellediği bilinmektedir (Adaramoye ve ark., 2008). Lipoproteinlerin oksidasyonu, doymamış yağ asitlerinin lipit hidroperoksitlere, MDA ve diğer lipit peroksidasyon ürünlerine dönüştürüldüğü süreçtir. Bu nedenle, doymamış lipitlerin miktarı artar ve lipit seviyesi ne kadar yüksek ise peroksidasyon ve lipit peroksidasyon ürünlerinde de o derece artış beklenir (Yu ve ark., 2007; Spickett ve ark., 2010). Bu çalışmada genel olarak TG seviyesi LF uygulamasının 14 günlük tedavi grubunun 1 günlük tedavi grubuna göre düşüş gösterirken SF ve MF ilaç kullanımının ise istatistiksel açıdan bir farklılığa yol açmadığı gözlemlendi. Ayrıca çalışmamızda florokinolon kullanımının TC ve HDL_c seviyesinde bir değişikliğe yol açmadığı görüldü. Yapılan çeşitli çalışmalarda, düşük doz ve kısa süreli LF ve MF florokinolon ilaç alımının TG ve HDL_c seviyelerini artırdığı bildirilmiştir (Olayinka ve ark., 2015; Ore ve Olayinka, 2015). Ayrıca SF uygulamasının kolesterol seviyesini hem artırdığı hem de düşürdüğü bildirilirken LF ve MF uygulamasının ise kolesterol artışına neden olduğu rapor edilmiştir (Ukpo ve ark., 2012; Fatai ve ark., 2013; Olayinka ve ark., 2015; Ore ve Olayinka, 2015; Igbayilola ve ark 2020).

Lipit peroksidasyonu membran fosfolipitlerindeki doymamış yağ asitlerinin ROS ile reaksiyona girerek, lipit hidroperoksitlerin yıkılması sonucu konjuge dienler, uçucu

hidrokarbonlar ve major ürün malondialdehitin oluşumuyla sonuçlanan olaylar dizisidir. Florokinolonların uzun süreli ve yüksek dozlarda kullanımı non radikal hidrojen peroksit, süperoksit ve hidroksil radikalleri lipid peroksidasyonunun artmasına neden olmaktadır (Yahia ve ark., 2020). Çalışmamızda genel olarak MDA içeriği 7 gün florokinolon uygulanan gruplarda artış gösterirken 14 gün florokinolon uygulanan gruplarda azalarak 1. gün seviyesine geri döndüğü belirlendi. Daha önce florokinolon ile yapılan çalışmalarda SF uygulamasının lipid peroksidasyonunu karaciğer ve böbrek dokusunda arttırdığı, beyin korteks bölümünde zamana bağlı önce değişmediği daha sonra azaldığı ve pankreatit oluşturulan rat eritrositlerinde ise azalmalara neden olduğu bildirilmiştir (Akyol ve ark., 2003; Rawi ve ark., 2011; Elbe ark., 2016; Dogan ve ark., 2017). Ayrıca LF uygulamasının MDA seviyesini rat karaciğer dokusunda arttırdığı ve osteomyelitli rat serumunda ise azalttığı rapor edilmiştir (Dwivedi ve ark., 2011; Chandira ve ark., 2013; Afolabi ve Oyewo, 2014; Olayinka ve ark., 2015; Farid ve Hegazy, 2020). MF uygulaması lipid peroksidasyonunu rat karaciğer dokusu ve eritrosit hücrelerinde arttırdığı akciğer hasarlı ratlarda ise azalttığı belirlenmiştir (Ioannidis ve ark., 2014; Ore ve Olayinka, 2015; El-Metwaly ve ark., 2019). Başka çalışmada ise florokinolon kullanımı sonucu kanda analiz edilen lipid peroksidasyonunun ilk uygulamla sonrası arttığı tedavi süresinin artışıyla beraber MDA düzeyinin düşerek kontrol değerlere yakın bulunduğu tespit edilmiştir (Abdelrahman ve ark., 2020). Yukarıdaki çalışmalarda görüldüğü gibi florokinolonların MDA üzerindeki etkileri konusunda belli bir konsensusun olmadığı görülmektedir. Bulgularımızda gözlemlediğimiz florokinolon uygulamasının başta MDA artışına ve tedavi süresinin artışıyla beraber görülen MDA düşüşü muhtemelen ilaç etkisinin kısa sürede oluşturduğu oksidatif stresin serbest radikal artışına neden olduğu daha sonraki süreçte ise antioksidan savunma sistemi enzimlerinin artışı ve ilaca gelişen adaptasyonun sağlanmasıyla MDA düzeyinin düşmüş olabileceğini düşündürmektedir.

Gama-glutamil-sisteinil-glisin (GSH) detoksifikasyon, hücre proliferasyonunun modülasyonu ve serbest radikallerin süpürülmesinde etkili non-enzimatik antioksidan etkili bir bileşiktir (Lucio ve ark., 2016). Florokinolon türevlerinden SF'nin üç farklı dozu (7.22, 7.16 ve 14.35 mg/ml/180 gr rat) ile 5 gün süreyle tedavi edilen ratların serum GSH düzeyi sırasıyla, 1.88 ± 0.06 , 1.97 ± 0.03 ve 2.65 ± 0.64 olarak bulunmuştur (Fatai ve ark., 2013). Çalışmamızda MF ile tedavi edilen ratların karaciğer GSH düzeyleri zamana bağlı artış gösterirken, eritrosit GSH düzeyi ise süreye bağlı düşüş gösterdi. Diğer yandan, 7

gün boyunca SF ve LF ile tedavi edilen grupların böbrek dokusu GSH düzeyi ise 1 ve 14 günlük tedavi periyoduna göre anlamlı artış gösterdiği belirlenmiştir. Bulgularımızda görüldüğü gibi ilaç tedavi süresi, doz ve doku türüne göre çeşitli florokinolon türevlerinin GSH düzeyinde dalgalanmalara neden olduğunu aşağıdaki çalışmalarda da görülmektedir. SF uygulamasının GSH seviyesini karaciğer ve böbrek dokusunda arttırdığı ve fetal sıçan karaciğer dokusunda ise değişimler göstermediği belirlenirken, LF uygulamasının GSH seviyesini sıçan karaciğer dokusunda azalttığını, osteomiyelitli rat serumunda ise arttırdığı ve komplike idrar yolu enfeksiyonu olan Hintli hastalarda ise plazma GSH seviyelerini azalttığını rapor etmişlerdir (Dwivedi ve ark., 2011; Talla ve Veerareddy, 2011; Chandira ve ark., 2013; Elbe ark., 2016; Olayinka ve ark., 2015; Dogan ve ark., 2017; Hemieda ve ark., 2019; Srinivasu, 2017; Farid ve Hegazy., 2020). Bir başka florokinolon ilaç grubu olan MF uygulamasının akciğer GSH seviyesini azalttığını ve akciğer hasarı oluşturulmuş ratlarda ise arttırdığını bildirmişlerdir (Ore ve Olayinka, 2015; El-Metwaly ve ark., 2019).

Canlı organizmalarda oksidatif stresin sebep olduğu serbest radikalleri süpüren ve etkilerini ortadan kaldıran eksojen ve endojen pek çok savunma sistemi bulunmaktadır. CAT, SOD, GPx ve GST önemli *in vivo* antioksidan enzimlerdir. Özellikle karaciğer peroksizomlarında bulunan CAT hidrojen peroksiti (H_2O_2) su (H_2O) ve moleküler oksijene (O_2) katalize eden, hücreleri ROS'un zararlı etkilerine karşı korumada rol oynayan önemli bir antioksidan enzimdir (Zhang ve ark., 2016). 14 gün süreyle 80 mg/kg SF ile tedavi edilen ratların CAT enzim aktivitesi karaciğer, böbrek ve eritrositte 1 ve 7 günlük tedavi süresine göre önemli düşüş gösterdiği belirlendi. Ayrıca, eritrositte LF ve MF'nin 14 gün süreyle 40 mg/kg ilaç uygulaması süre artışına bağlı olarak CAT aktivitesinde azalmaya neden olduğu sonucuna varıldı. Benzer şekilde genel olarak florokinolon ilaç uygulaması kontrol grubuna göre CAT enzim aktivite düşüşüne neden olduğu görüldü. Florokinolon türevlerinin uygulama süresinin artışıyla gruplardaki CAT aktivitesindeki azalma, artan oksidatif stresin sonucu olarak değerlendirildi. Yapılan bazı çalışmalarda, SF uygulamasının CAT aktivitesini rat karaciğer, böbrek ve beyin dokuları ve serum örneklerinde hem azalmaya hem de artışa sebep olduğu rapor edilmiştir (Fatai ve ark., 2013; Arunanbalahan ve ark., 2015; Elbe ark., 2016; Ilgin ve ark., 2015; Dogan ve ark., 2017; Srinivasu, 2017; Dogan ve ark. 2019; Hemieda ve ark., 2019; Ibitoye ve ark., 2020; Igbayilola ve ark., 2020). Bir başka çalışmada, LF uygulamasının ratlarda

CAT aktivitesini karaciğer dokusunda azalttığı bildirilmiştir (Olayinka ve ark., 2015; Farid ve Hegazy, 2020). Bir başka florokinolon türevi olan MF'nin uygulandığı ratlarda, akciğer CAT aktivitesini azaltırken akciğer hasarı oluşturulmuş ratlarda ise CAT aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir (Ore ve Olayinka, 2015; El-Metwaly ve ark., 2019; Abdelrahman ve ark., 2020).

Bir metaloenzim olan SOD, süperoksit radikallerini (O_2^-) oksijene ve serbest radikallere göre daha az reaktif bir molekül olan H_2O_2 'e indirgenmesini katalize eden bir antioksidan enzimdir (Younus, 2018). 14 gün süreyle 40 mg/kg LF ile tedavi edilen ratların SOD enzim aktivitesi karaciğer dokusunda 1 günlük tedavi süresine göre önemli artış gösterdiği belirlenirken, 1 ve 14 gün süreyle (40 mg/kg LF ve 40 mg/kg SF) tedavi edilen ratların böbrek SOD enzim aktivitesi 7 günlük tedavi süresine göre önemli düşüş gösterdiği belirlendi. Benzer şekilde eritrosit SOD enzim aktivitesi LF ve MF ilaç uygulama süresine bağlı olarak düşüş gösterdiği belirlendi. Grup içi SOD enzim aktivitesi ise dokudan dokuya ve ilaç türüne göre dalgalanmalara sebep olduğu görülmüştür. Daha önceki çalışmalarda, SF uygulamasının rat karaciğer, böbrek, pankreas, beyin ve kan örneklerinde SOD aktivitesini arttırdığı, düşürdüğü ve bazen de değiştirmedığı bildirilmiştir (Akyol ve ark., 2003; Fatai ve ark., 2013; Arunanbalahan ve ark., 2015; Elbe ark., 2016; Ilgin ve ark., 2015; Dogan ve ark., 2017; Srinivasu, 2017; Dogan ve ark., 2019; Hemieda ve ark., 2019; Ibitoye ve ark., 2020; Igbayilola ve ark., 2020). LF uygulamasının rat karaciğerinde SOD aktivitesinde düşürürken, tavşan kan örneklerinde ise LF uygulaması SOD aktivitesini arttırdığı rapor edilmiştir (Olayinka ve ark., 2015; Khan ve ark., 2017; Farid ve Hegazy, 2020). Ayrıca, komplike idrar yolu enfeksiyonu olan gönüllü hastalarda SF ve LF uygulamasının plazmada SOD enzim aktivitesini düşürdüğü bildirilmiştir (Talla ve Veerareddy, 2011). MF uygulamasının ise ratlarda SOD aktivitesini azalttığını ve akciğer hasarı oluşturulmuş ratlarda ise arttırdığı rapor edilmiştir (Ore ve Olayinka, 2015; El-Metwaly ve ark., 2019; Abdelrahman ve ark., 2020;). Genel olarak çalışmamızla benzerlik gösteren çalışmalarda da görüldüğü gibi Florokinolon ilaçlarla tedavi edilen ratların SOD enzim aktivitesindeki azalma artan oksidatif stresin bir sonucu olarak yorumlanırken kısa, orta ve uzun vadeli ilaç uygulamasındaki SOD düzeyindeki dalgalanma ise ilk başta hücrenin artan serbest radikale verdiği tepki ve devamındaki adaptasyonun bir sonucu olarak yorumlanabilir.

Selenosistein peroksidaz olarak bilinen GPx, H₂O₂'yu H₂O'ya dönüştüren önemli bir hücre içi enzimdir. Lipit peroksidasyonunun önlenmesinde görev alarak hücreleri oksidatif strese karşı korur (Ighodaro ve ark., 2018). Çalışmamızda genel olarak 14 gün SF ve LF uygulamasının karaciğer dokusu ve eritrosit GPx aktiviteleri 1 günlük tedaviye göre düşüş gösterirken; böbrek dokusunda 7 günlük tedavide artış, 14 günlük tedavide ise düşüş gösterdi. MF tedavisinin zamana bağlı olarak karaciğer ve böbrek dokuları ve eritrosite düşüşler belirlendi. Kontrol gruplarına göre 1 ve 7 günlük SF uygulaması karaciğer dokusu GPx aktivitesinde artış gösterirken; 1 günlük LF ve MF uygulamaları karaciğer dokusu ve eritrositte artış, 14 günlük uygulamasında ise düşüş gösterdi. Daha önce yapılan çalışmalarda SF uygulamasının rat karaciğer dokusu, LF uygulamasının rat beyin dokusu ve kan ve MF uygulamasının ise serum GPx aktivitesini azalttığını bildirmişlerdir (Rawi ve ark., 2011; Taslidere ve ark., 2016; Dogan ve ark. 2017; Elfadil ve ark., 2019; Hemieda ve ark., 2019; Kovalenko ve ark., 2019). LF uygulamasının tavşanlarda ise başlangıçta değişmediği zamana bağlı arttığını rapor edilmiştir (Khan ve ark 2017). Gönüllü kadınlarda GPx aktivitesi SF uygulaması ile değişmezken, LF ve MF uygulamasının artırdığı belirtilmiştir (Kovalenko ve ark., 2019). Çalışmamızda florokinolon uygulaması daha önce yapılan çalışmalar ile benzerlik gösterdiği, farklılıkların ise deneyde kullanılan denek türüne atfedilebilir.

GST, canlı organizmalarda ilaç ve çevresel kirleticiler gibi endojen ve eksojen bileşikleri detoksifiye ederek ROS ve oksidatif stresin oluşumunu engelleyen önemli bir enzimdir (Park ve ark., 2019). Çalışmamızda genel olarak MF ve LF florokinolon ilaç kullanımının karaciğer dokusu GST aktivitesini 14 günlük kullanım süresini 1 ve 7 günlük süreye göre düşürürken, böbrek dokusunda ise 7 günlük SF ve LF ilaç kullanımının 1 ve 14 günlük kullanımına göre GST aktivitesini artırdığı görüldü. Diğer yandan, 14 günlük LF ve SF ilaç kullanımının eritrosit GST aktivitesini 1 günlük ilaç kullanımına göre artırdığını tespit ettik. Yapılan çeşitli çalışmalarda, SF uygulamasının GST aktivitesini sıçan karaciğer ve beyin dokusunda azalttığı bildirilirken, sıçan karaciğer dokusunda zamana bağlı önce değişmediği sonrasında ise azaldığını ve böbrek dokusunda önce azaldığı ve dozu bağlı artışın meydana geldiği bildirilmiştir (Hemieda ve ark., 2019; Dawood ve ark., 2020; Ibitoye ve ark., 2020). LF uygulamasının rat karaciğer dokusu GST seviyesini azalttığı rapor edilmiştir (Olayinka ve ark., 2015). Benzer şekilde, MF uygulamasının ratlarda GST enzim aktivitesini azalttığı, gönüllülerde denenilen SF, LF ve

MF uygulamasının ise serum GST seviyesini arttırdığını rapor edilmiştir (Ore ve Olayinka, 2015; Kovalenko ve ark., 2019). Yapılan çalışmalarda da görüldüğü gibi florokinolon kullanımının çeşitli doku GST aktivitesinde dalgalanmalara sebep olduğu bu farklılığında doku fizyolojisinden, deney dizaynından, uygulama dozundan, uygulama yolundan, uygulama süresinden, tercih edilen denek türünden ve oluşan oksidatif strese verdiği yanıtının bir sonucu olabileceği yorumlandı.

Peroksidazların alt sınıfının bir üyesi olan MPO, reaktif oksijen ara ürünlerinin oluşumunu katabolizmasında rol oynar (Aratani, 2018; Khan ve ark., 2018). Serbest radikal metabolizması sonucu ortamda oluşan H_2O_2 , Cl^- varlığında MPO ile $HClO$ 'ya dönüştürülür (Aratani, 2018). İmmünotoksisitenin bir diğer belirtici olan ADA, adenozinin inozine dönüşümünü katalize eder ve sonunda ürik aside dönüşür (Flinn ve Gennery, 2018). ADA eksikliği, toksik purin degradasyon yan ürünlerinin birikmesine dolayısıyla şiddetli kombine immün yetmezliğe yol açar (Mahajan ve ark., 2013). Bağışıklık sistemi, kimyasal ajanlar ve toksik maddeler tarafından bozulmaya karşı oldukça hassastır (Dogan ve ark., 2020). Çalışmamızda günler arası MPO aktivitesi; karaciğer dokusu 14. gün SF ve LF grupları 1 ve 7. günlere göre ve böbrek dokusu 7. gün SF ve MF grupları 1 ve 14. günlere göre artış gösterirken eritrositte 7 ve 14 günlük bütün ilaç uygulamaları 1 günlük uygulamaya göre düşüş gösterdi. Gün içi karşılaştırmada ise karaciğer dokusu 14. gün LF, böbrek dokusu 7. gün SF ve MF grupları kontrol gruplarına göre artış; eritrositte ise 7 ve 14 günlük ilaç uygulamaları kontrol grubuna göre azalma gösterdi. Bir diğer immünotoksisite parametresi olan ADA aktivitesi karaciğer dokusu 14 günlük LF uygulaması 1 günlük uygulamasına göre artış, böbrek dokusu 7 günlük SF ve LF uygulamaları 1 ve 14 günlük uygulamalarına göre artış ve eritrositte 14 günlük MF uygulamasının 1 ve 7 günlük uygulamalarına göre düşüş gözlemlendi. Daha önce yapılan çalışmalarda SF uygulamasının MPO aktivitesini alerjik astımlı hastalarda arttırdığı ve farklı prosedürler ile akciğer hasarı oluşturulan ratlarda LF ve MF tedavisinin akciğer MPO enzim aktivitesini hasar oluşturulan ratlara göre azalttığı bildirilmiştir (Baek ve ark., 2009; Kim ve Lee, 2010; Dwivedi ve ark., 2011; Lee ve Chae, 2011; Chandira ve ark., 2013; Rayaman ve ark., 2015; Gupta ve ark., 2018). Endotoksemi indüklenmiş ratlarda enrofloksasin uygulamasının ADA aktivitesinin uygulamayı takiben 4 ve 6. Saat periyotlarında arttırdığı 48. saate kadar geçen sürede azalarak neredeyse kontrol seviyelerine çekildiği rapor edilmiştir (Yazar ve ark., 2010). Bulgularımız ile daha önce

yapılan çalışmalar arasındaki farklılıklar MPO için deney proses ve doz farklılıklarından, ADA için ise hem deney proses farklılığı hem de çalışmada kullanılan florokinolon farklılığından kaynaklanmış olabileceği sonucuna varılmıştır.

Elde ettiğimiz bulgular bir bütün olarak değerlendirildiğinde, florokinolon ilaç türevlerinin doza ve uygulama süresine bağlı olarak biyokimyasal parametreler, lipit peroksidasyonu, antioksidan enzim düzeyleri ve immün sistemin indikatör parametrelerinden MPO ve ADA aktivitelerinde dalgalanmalara sebep olduğu ve daha önceki çalışma bulgularıyla benzer etkilere sahip olduğu görülmüştür. Biyokimyasal parametrelerden AST, ALT, TG, karaciğer MDA içeriği 14 günlük MF uygulaması sonunda 1 ve 7 günlük uygulama sürelerine göre anlamlı düşüş gösterirken karaciğer GSH düzeyinde ise artış görüldüğü ve antioksidan enzim aktivitelerinde dalgalanmalara sebep oldu. Böbrek MDA ve GSH düzeyleri 7 günlük SF ve LF ilaç uygulaması sonunda 1 ve 14 günlük ilaç uygulama sürelerine göre artışa neden olduğu görülmüştür. İmmün sistemin indikatör parametrelerden karaciğer MPO aktivitesi 14 günlük SF ve LF ilaç uygulama gruplarında 1 ve 7 günlük ilaç uygulamasına göre önemli artış gösterirken böbrek MPO aktivitesi ise 7 gün boyunca SF ve MF ilaç gruplarıyla tedavi edilen grupların 1 ve 14 günlük tedavi süresine göre anlamlı artış gösterdiği belirlendi. Eritrosit MPO aktivitesi ise tüm ilaç gruplarında hem ilaç tedavi süresine hem de kontrol grubuna göre dramatik şekilde düştüğü belirlendi.

Sonuç olarak, ratlarda test edilen SF, LF ve MF florokinolon ilaç türevlerinin farklı zaman noktalarındaki farklı dokularda biyokimyasal, antioksidan, immünotoksik ve lipit peroksidasyonu parametreleri üzerindeki karmaşık etkileri ortaya konuldu. Bu karmaşık etkilerin sebebi kesin olmamakla beraber kullanılan ilaç dozlarının ve uygulama sürelerinin farklı fizyolojik yapıya sahip rat dokularında oluşturduğu kısa veya uzun vadeli oksidatif stres etkilerinin kompanse edilip/edilmediğinin bir sonucu olabileceği kanaatine varılmıştır. Bu nedenle florokinolon ilaçların farklı veya aynı dokulardaki oksidatif ve non-oksidatif parametre seviyelerinde sebep olduğu karmaşıklığı göz önüne alınarak ilaç dozunun ve süresinin iyi ayarlanması gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Abazari O, Divsalar A, Ghobadi R. Inhibitory effects of oxali-Platin as a chemotherapeutic drug on the function and structure of bovine liver catalase. *J Biomol Struct Dyn*. 2020;38(2):609-15.
- Abdelrady AM, Zaitone SA, Farag NE, Fawzy MS, Moustafa YM. Cardiotoxic effect of levofloxacin and ciprofloxacin in rats with/without acute myocardial infarction: Impact on cardiac rhythm and cardiac expression of Kv4. 3, Kv1. 2 and Nav1. 5 channels. *Biomed Pharmacother*. 2017;92:196-206.
- Abdelrahman S, Shams G, El-Latif A. Effect of Moxifloxacin and Role of Vitamin (E) on Antioxidant Enzymes Activity in Rats. *BVMJ*. 2020;38(2):30-3.
- Abdel-Zaher AO, Afify AHM, Kamel SM, Farghaly HM, El-Osely GM, El-Awaad EA. Involvement of glutamate, oxidative stress and inducible nitric oxide synthase in the convulsant activity of ciprofloxacin in mice. *Eur J Pharmacol*. 2012;685(1-3):30-7.
- Abdullah MR. Comparative study of serum lactic acid, lactate Dehydrogenase and lipid profile in ischemic heart disease patients and healthy control. *Ibn Al Haitham J for Pureand Appl Sci*. 2017;23(1):171-9.
- Abe Y, Honsho M, Kawaguchi R, Matsuzaki T, Ichiki Y, Fujitani M, ve ark. A peroxisome deficiency-induced reductive cytosol state up-regulates the brain-derived neurotrophic factor pathway. *J Biol Chem*. 2019;295:5321-34.
- Adaramoye OA, Akintayo O, Achem J, Fafunso MA. Lipid-lowering effects of methanolic extract of *Vernonia amygdalina* leaves in rats fed on high cholesterol diet. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(1):235.
- Adikwu E, Deo O. Fluoroquinolones reported hepatotoxicity. *J Pharm Pharmacol*. 2012;3(3):1-9.
- Afolabi OK, Oyewo EB. Effects of ciprofloxacin and levofloxacin administration on some oxidative stress markers in the rat. *Int J Biol Vet Agricult Food Eng*. 2014;8(1):72-6.
- Aguilar-Carrasco JC, Hernández-Pineda J, Jiménez-Andrade JM, Flores-Murrieta FJ, Carrasco-Portugal MDC, López-Canales JS. Rapid and sensitive determination of levofloxacin in microsamples of human plasma by high-performance liquid chromatography and its application in a pharmacokinetic study. *Biomedical Chromatography*. 2015;29(3):341-5.
- Akyol S, Mas MR, Comert B, Ateskan Ü, Yasar M, Aydogan H, ve ark. The effect of antibiotic and probiotic combination therapy on secondary pancreatic infections and oxidative stress parameters in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Pancreas*. 2003;26(4):363-7.
- Al Omari MM, Jaafari DS, Al-Sou'od KA, Badwan AA. Moxifloxacin hydrochloride. *Brittain HG. Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*. ABD: Academic Press; 2014.
- Ali SS, Ahsan H, Zia MK, Siddiqui T, Khan FH. Understanding oxidants and antioxidants: Classical team with new players. *J Food Biochem*. 2020;44(3):e13145.

- Al-Soufi WF, Al-Rekabi FMK. Evaluating some biochemical parameters after repeated orally administration of levofloxacin in male rats. *J Biotech Res.* 2018;12(2):51-60.
- Anderson VR, Perry CM. Levofloxacin. *Drugs.* 2008;68(4):535-65.
- Ara C, Asmatullah SK, Chaudhary A, Siddiqua A. Haematological and Histopathological Analyses of Levofloxacin Induced Toxicity in Mammals. *Punjab Univ J Zool.* 2020;35(1):1-6.
- Aratani Y. Myeloperoxidase: its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Arch Biochem Biophys.* 2018;640:47-52.
- Arika WM, Nyamai DW, Osano KO, Ngugi MP, Njagi ENM. Biochemical markers of in vivo hepatotoxicity. *J Clin Toxicol.* 2016;6(2):1-8.
- Arunanbalahan C, Balamurugan K, Vanithakumari G. Studies on the effect on Ciprofloxacin on the biochemical parameters in the testis of albino rats. *IJCST.* 2015;1(4):91-101.
- Baek JH, Lee JH, Lee JC, Lee DH, Moon YS, Lee YM. The Effects of Moxifloxacin in Endotoxin-induced Acute Lung Injury. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;42(1):1-8.
- Bahekar SE, More PD. A rare case report of levofloxacin-and solifenacin-induced acute anaphylactic reaction in an elderly patient. *Journal of Mahatma Gandhi Institute of Medical Sciences (MGIMS).* 2019;24(2):101-2.
- Bandari S, Dronam VR, Eedara BB. Development and preliminary characterization of levofloxacin pharmaceutical cocrystals for dissolution rate enhancement. *Int J Pharm Investig.* 2017;47(6):583-91.
- Barcellini W, Fattizzo B. Clinical applications of hemolytic markers in the differential diagnosis and management of hemolytic anemia. *Dis Markers.* 2015;2015:1-7.
- Batiha GES, Tayebwa DS, Beshbishy AM, N'Da DD, Yokoyama N, Igarashi I. Inhibitory effects of novel ciprofloxacin derivatives on the growth of four Babesia species and Theileria equi. *J Parasitol Res.* 2020;119(9):3061-73.
- Beović B, Doušak M, Ferreira-Coimbra J, Nadrah K, Rubulotta F, Belliato M, et al. Antibiotic use in patients with COVID-19: a 'snapshot' Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) survey. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(11):3386-90.
- Beutler E, Duron O, Kelly BM. Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med.* 1963;61(5):882-8.
- Beutler E. Red cell metabolism, *A Manual of Biochemical Methods.* 2nd ed. New York: Ann Intern Med. 1984.
- Bianucci E, Furlan A, Tordable MC, Hernández LE, Carpena-Ruiz RO, Castro S. Antioxidant responses of peanut roots exposed to realistic groundwater doses of arsenate: Identification of glutathione S-transferase as a suitable biomarker for metalloid toxicity. *Chemosphere.* 2017;181:551-61.
- Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J.* 2012;5(1):9-19.

- Birindelli S, Pasqualetti S, Panteghini M. Offering Aspartate Aminotransferase as a Reflex Test: An Easy but Effective Way to Improve Appropriateness of Laboratory Requests. *Am J Clin Pathol*. 2018;149(5):456-7.
- Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE. *Clinical Chemistry: Principles, Techniques, and Correlations*. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2013.
- Boriskin P, Deviatkin A, Nikitin A, Pavlova O, Toropovskiy A. Relationship of catalase activity distribution in serum and tissues of small experimental animals. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci*. 2019;403(1):012113.
- Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem*. 1976;72(1-2):248-54.
- Bradley PP, Priebat DA, Christensen RD, Rothstein G. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *J Invest Dermatol*. 1982;78(3):206-9.
- Brar RK, Jyoti U, Patil RK, Patil HC. Fluoroquinolone antibiotics: An overview. *AUJMSR*. 2020;2(1):26-30.
- Bratovcic A. Antioxidant Enzymes and their Role in Preventing Cell Damage. *ASNH*. 2020;4(3):1-7.
- Brennan PJ, Young DB. Moxifloxacin, Tuberculosis. *Elsevier health*. 2008;88(2):127-31.
- Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. Abelson J, Simon MI, Verdine GL, Pyle AM. *Methods in Enzymology*. ABD: Academic Press; 1978.
- Bui TT, Park SY. A carbon dot–hemoglobin complex-based biosensor for cholesterol detection. *Green Chem*. 2016;18(15):4245-53.
- Burkhardt O, Welte T. 10 years' experience with the pneumococcal quinolone moxifloxacin. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;7(6):645-68.
- Busch CJ, Binder CJ. Malondialdehyde epitopes as mediators of sterile inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2017;1862(4):398-406.
- Caglayan C, Kandemir FM, Yildirim S, Kucukler S, Eser G. Rutin protects mercuric chloride-induced nephrotoxicity via targeting of aquaporin 1 level, oxidative stress, apoptosis and inflammation in rats. *J Trace Elem Med Biol*. 2019;54:69-78.
- Całyniuk B, Grochowska-Niedworok E, Walkiewicz KW, Kawecka S, Popiołek E, Fatyga E. Malondialdehyde (MDA)–product of lipid peroxidation as marker of homeostasis disorders and aging. *Ann Acad Med Siles*. 2016;70:224-8.
- Chakraborty P. *In Vitro Antimicrobial Susceptibility Test of Ciprofloxacin hydrochloride-500mg (Ciprocin® and Ciprofloxacin®)*. East West University; 2012.
- Chandira RM, Pasupati A, Umadevi M, Kumar KS, Bhowmik D. An Experimental Model of Post-Traumatic Osteomyelitis In Rats. *Pharma Innovation*. 2013;2(2):1-8.
- Cheng F, He Y, Xing XJ, Tan DD, Lin Y, Pang DW, et al. A gold nanoparticle-based label free colorimetric aptasensor for adenosine deaminase detection and inhibition assay. *Analyst*. 2015;140(5):1572-7.

- Chowdhury S, Saikia SK. Oxidative Stress in Fish: A Review. *Int J Sci Res.* 2020;12(1):145-60.
- Couto N, Wood J, Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic Biol Med.* 2016;95:27-42.
- Croom KF, Goa KL. Levofloxacin. *Drugs.* 2003;63(24):2769-802.
- Dawood KF, Jasim MA, Ezzat MO. Ciprofloxacin affects the activity of glutathione S-transferase in different rat tissues. *Eurasia J Biosci.* 2020;14(1):1983-8.
- De Chiara F, Heebøll S, Marrone G, Montoliu C, Hamilton-Dutoit S, Ferrandez A, ve ark. Urea cycle dysregulation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2018;69(4):905-15.
- Dey AB, Luo MJ. Cholesterol in Cardiovascular Disease. Luo MJ. Cholesterol and its Effects. USA: Lilly Corporate Center; 2017.
- Didangelos T, Schleicher E, Kantartzis K. Role of lipids in the pathophysiology of peripheral and autonomic neuropathy and cardiac function in patients with diabetes mellitus type 1. A preliminary report. *Hippokratia.* 2018;22(2):92.
- Ding J, Karp JE, Emadi A. Elevated lactate dehydrogenase (LDH) can be a marker of immune suppression in cancer: Interplay between hematologic and solid neoplastic clones and their microenvironments. *Cancer Biomarkers.* 2017;19(4):353-63.
- Dobritzsch D, Grancharov K, Hermsen C, Krauss GJ, Schaumlöffel D. Inhibitory effect of metals on animal and plant glutathione transferases. *J Trace Elem Med Biol.* 2019;57:48-56.
- Dogan A, Celik I. Hepatoprotective and antioxidant activities of grape seeds against ethanol-induced oxidative stress in rats. *Br J Nutr.* 2012;107(1):45-51.
- Dogan A, Dalar A, Sadullahoglu C, Battal A, Uzun Y, Celik I. Investigation of the protective effects of horse mushroom (*Agaricus arvensis* Schaeff.) against carbon tetrachloride-induced oxidative stress in rats. *Mol Biol Rep.* 2018;45(5):787-97.
- Dogan Z, Cetin A, Elibol E, Vardi N, Turkoz Y. Effects of ciprofloxacin and quercetin on fetal brain development: a biochemical and histopathological study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(11):1783-91.
- Dogan Z, Elbe H, Taslidere E, Soysal H, Cetin A, Demirtas S. Effects of ciprofloxacin on fetal rat liver during pregnancy and protective effects of quercetin. *Biotech Histochem.* 2017;92(7):481-6.
- Doğan A, Donmez F, Battal A, Aslan A, Anuk OO. Investigation of Neurotoxic and Immunotoxic Effects of the Chinar (*Platanus orientalis* L.) Tree Leaf Infusion Against Ethanol Toxicity in Rats. *Iğdır Univ Fen Bilim Enst Derg.* 2020;10(2):778-87.
- Dönmez F, Yardım Y, Şentürk Z. Electroanalytical determination of enrofloxacin based on the enhancement effect of the anionic surfactant at anodically pretreated boron-doped diamond electrode. *Diam Relat Mater.* 2018;84:95-102.
- Durand GA, Raoult D, Dubourg G. Antibiotic discovery: History, methods and perspectives. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(4):371-82.

- Dwivedi VK, Soni A, Payasi A, Ahmad A, Singh SP, Chaudhary M. Potentox reduces biochemical and inflammatory response in osteomyelitis infection. *Int J Osteoporos Metab Disord.* 2011;4(1):26-36.
- Eckl PM, Bresgen N. Genotoxicity of lipid oxidation compounds. *Free Radic Biol Med.* 2017;111:244-52.
- Elbe H, Dogan Z, Taslidere E, Cetin A, Turkoz Y. Beneficial effects of quercetin on renal injury and oxidative stress caused by ciprofloxacin in rats: A histological and biochemical study. *Hum Exp Toxicol.* 2016;35(3):276-81.
- Abd Elfadil H, Mohamed AA, Behairy A, Abdel-Ghany HM, Amaym EM. Protective Role of Curcumin, Glucosamine and Vitamin C on Oxidative Stress, Biochemical and Histopathological Alterations Induced By Levofloxacin. *AJVS.* 2019;62(1):182-93.
- El-Metwaly S, El-Senduny FF, EL-Demerdash RS, Abdel-Aziz AF. Mesenchymal stem cells alleviate hydrochloric acid-induced lung injury through suppression of inflammation, oxidative stress and apoptosis in comparison to moxifloxacin and sildenafil. *Heliyon.* 2019;5(12):e02710.
- Ezelarab HA, Abbas SH, Hassan HA, Abuo-Rahma GEDA. Recent updates of fluoroquinolones as antibacterial agents. *Arch Pharm.* 2018;351(9):1800141.
- Fakhre NA, Ali DK. First Derivative Spectrophotometric Determination of Cholesterol and Triglyceride in Human Serum. *EAJSE.* 2017;3(1):137-41.
- Fan YL, Wu JB, Cheng XW, Zhang FZ, Feng LS. Fluoroquinolone derivatives and their anti-tubercular activities. *Eur J Med Chem.* 2018;146:554-63.
- Farid AS, Hegazy AM. Ameliorative effects of Moringa oleifera leaf extract on levofloxacin-induced hepatic toxicity in rats. *Drug Chem Toxicol.* 2020;43(6):616-22.
- Fatai IM, Imaga NOA, Gbenle GO. Biochemical investigations into the effects of co-administration of ciprofloxacin and nicosan. *Afr J Pharm Pharmacol.* 2013;7(39):2674-9.
- Fekadu G. Drug Utilization Review of Fluoroquinolones in Outpatient Department of Nekemte specialized Hospital. Western Ethiopia. 2019;6(1):40-3.
- Feng T, Ma H. Fluorescence sensing of adenosine deaminase based on adenosine induced self-assembly of aptamer structures. *Analyst.* 2013;138(8):2438-42.
- Fish DN. Fluoroquinolone adverse effects and drug interactions. *Pharmacotherapy.* 2001;21(10P2):253-72.
- Flinn AM, Gennery AR. Adenosine deaminase deficiency: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):1-7.
- Fundu TM, Kapepula PM, Esimo JM, Remacle J, Ngombe NK. Glutathione Peroxidase in Health and Disease. Bagatini MD, editors. *Subcellular Localization of Glutathione Peroxidase, Change in Glutathione System during Ageing and Effects on Cardiometabolic Risks and Associated Diseases.* United Kingdom: Intechopen; 2019.
- Galijasevic S. The development of myeloperoxidase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2019;29(1):1-7.
- Ganjali S, Blesso CN, Banach M, Pirro M, Majeed M, Sahebkar A. Effects of curcumin on HDL functionality. *Pharmacol Res.* 2017;119:208-18.

- Garai D, Pálincás Z, Balla J, Kettle AJ, Nagy P. Measurements for Sulfide-Mediated Inhibition of Myeloperoxidase Activity. Beltowski J Vascular Effects of Hydrogen Sulfide. New York: Humana; 2019.
- Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;482(3):419-25.
- Gergondey R, Garcia C, Marchand CH, Lemaire SD, Camadro JM, Auchère F. Modulation of the specific glutathionylation of mitochondrial proteins in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* under basal and stress conditions. *Biochem J.* 2017;474(7):1175-93.
- Getova V, Getov I. Safety limitations of fluoroquinolones' use. *Macedonian Pharm. Bull.* 2020;66(1):213-4.
- Gibson EG, Ashley RE, Kerns RJ, Osheroff N. Bacterial Type II Topoisomerases and Target-Mediated Drug Resistance. Fong IW, Shlaes D, Drlica K. *Antimicrobial Resistance in the 21st Century.* 2nd ed. Spain: Springer; 2018.
- Giustarini D, Tsikas D, Colombo G, Milzani A, Dalle-Donne I, Fanti P, ve ark. Pitfalls in the analysis of the physiological antioxidant glutathione (GSH) and its disulfide (GSSG) in biological samples: An elephant in the room. *J Chromatogr B.* 2016;1019:21-8.
- Giusti G. Adenosine deaminase. Bergmeyer HU. *Methods of enzymatic analysis.* 2nd ed. ABD: Academic Press; 1974.
- Gupta PV, Nirwane AM, Nagarsenker MS. Inhalable levofloxacin liposomes complemented with lysozyme for treatment of pulmonary infection in rats: effective antimicrobial and antibiofilm strategy. *AAPS PharmSciTech.* 2018;19(3):1454-67.
- Gül A, Kankılıç NA. Association of Preoperative De Ritis Ratio (Aspartate Amino Transferase/Alanine Amino Transferase) and Tumour Histology in Patients with Primary Bladder Cancer. *Bulletin of Urooncology.* 2020;19(3):136-40.
- Han HS, Kang G, Kim JS, Choi BH, Koo SH. Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. *Exp Mol Med.* 2016;48(3):218.
- Han L, Huang X, Wang J, Lin H, Zhang Q, Gu Y, ve ark. Optimization of an enzyme-coupling method by spectrophotometer for serum adenosine deaminase: As a candidate reference method. *Anal Biochem.* 2019;587:113462.
- Hansmann S, Miyaji Y, Dressman J. An in silico approach to determine challenges in the bioavailability of ciprofloxacin, a poorly soluble weak base with borderline solubility and permeability characteristics. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018;122:186-96.
- Hara Y, Honjo Y. Ofloxacin and Levofloxacin (Tarivid/Cravit). Nagaoka S. *Drug Discovery in Japan.* Japonya: Springer; 2019.
- Hemieda FAE, El-Kholy WM, Masud ASA. Evaluating the Protective Impact of Ginger Extract Against Ciprofloxacin-Induced Hepatotoxicity in Male Albino rats. *IOSR J. Pharm.* 2019;14(1):23-30.
- Hoofnagle JH. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury: Moxifloxacin [Internet]. 2020 [Erişim Tarihi 10 Ocak 2021]. Erişim Adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548166/>

- Hooper DC, Jacoby GA. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1354(1):12-31.
- Hooper DC, Jacoby GA. Topoisomerase inhibitors: fluoroquinolone mechanisms of action and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(9):a025320.
- Hosohata K. Role of oxidative stress in drug-induced kidney injury. *Int J Mol Sci.* 2016;17(11):1826.
- Huang L, Liu J, Yu X, Shi L, Liu J, Xiao H, et al. Drug–drug interactions between moxifloxacin and rifampicin based on pharmacokinetics in vivo in rats. *Biomed Chromatogr.* 2016;30(10):1591-8.
- Hui N, Barter PJ, Ong KL, Rye KA. Altered HDL metabolism in metabolic disorders: insights into the therapeutic potential of HDL. *Clin Sci.* 2019;133(21):2221-35.
- Ibitoye OB, Aliyu NO, Ajiboye TO. Protective Influence of *Phyllanthus Muellarianus* on Ciprofloxacin-Induced Neurotoxicity in Male Rats. *J Diet Suppl.* 2020;17(3):321-35.
- Igbayilola YD, Saka WA, Aina SO, Mofolorunso AM, Oyabambi AO, Morakinyo AO. Adverse effect of graded Ciprofloxacin oral intake in male Sprague-Dawley rats. *J Afr Assos Physiol Sci.* 2020;8(1):62-70.
- Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Med J.* 2018;54(4):287-93.
- Ilgin S, Can OD, Atli O, Ucel UI, Sener E, Guven I. Ciprofloxacin-induced neurotoxicity: evaluation of possible underlying mechanisms. *Toxicol Mech Methods.* 2015;25(5):374-81.
- Ioannidis O, Papaziogas B, Tsiaousis P, Paraskevas G, Giamarellos-Bourboulis EJ, Koutelidakis I. Effect of moxifloxacin on survival, lipid peroxidation and inflammation in immunosuppressed rats with soft tissue infection caused by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Microbiol Immunol.* 2014;58(2):96-102.
- Jackson MA, Schutze GE, Committee on Infectious Diseases. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics.* 2016;138(5):e20162706.
- Jadoon S, Malik A. A review article on the formation, mechanism and biochemistry of MDA and MDA as a biomarker of oxidative stress. *Int. J. Adv. Res.* 2017;5:811-8.
- Jesch ED, Carr TP. Food ingredients that inhibit cholesterol absorption. *Prev Nutr Food Sci.* 2017;22(2):67-80.
- Kamal A. Estimation of blood urea (BUN) and serum creatinine level in patients of renal disorder. *Indian J Fundam Appl Life Sci.* 2014;4(4):199-202.
- Karampela I, Dalamaga M. Could Respiratory Fluoroquinolones, Levofloxacin and Moxifloxacin, Prove to be Beneficial as an Adjunct Treatment in COVID-19?. *Arch Med Res.* 2020;51(7):741-2.
- Karkare S, Yousafzai F, Mitchenall LA, Maxwell A. The role of Ca²⁺ in the activity of *Mycobacterium tuberculosis* DNA gyrase. *Nucleic Acids Res.* 2012;40(19):9774-87.
- Kashani K, Rosner MH, Ostermann M. Creatinine: From physiology to clinical application. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2019;72:9-14.

- Keshet R, Szlosarek P, Carracedo A, Erez A. Rewiring urea cycle metabolism in cancer to support anabolism. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(10):634-45.
- Khan AA, Alsahli MA, Rahmani AH. Myeloperoxidase as an active disease biomarker: recent biochemical and pathological perspectives. *Med Sci*. 2018;6(2):33-54.
- Khan AM, Rampal S, Sood NK. Effect of repeated oral administration of levofloxacin, enrofloxacin, and meloxicam on antioxidant parameters and lipid peroxidation in rabbits. *Hum Exp Toxicol*. 2017;36(1):42-50.
- Khan GJ, Khan RA, Majeed I, Siddiqui FA, Khan S. CIPROFLOXACIN. *Professional Med J*. 2015;22(01):1-5.
- Khan S, Lup ANK, Qureshi KM, Abnisa F, Daud WMAW, Patah MFA. A review on deoxygenation of triglycerides for jet fuel range hydrocarbons. *J Anal Appl Pyrolysis*. 2019;140:1-24.
- Kıvrak EG, Yurt KK, Kaplan AA, Alkan I, Altun G. Effects of electromagnetic fields exposure on the antioxidant defense system. *J Microsc Ultrastruct*. 2017;5(4):167-76.
- Kim BY, Lee, YM. Moxifloxacin ameliorates oleic acid-induced acute lung injury by modulation of neutrophilic oxidative stress in rats. *Tuberc Respir Dis*. 2010;68(6):334-44.
- Koeppe MO, Cristofolletti R, Fernandes EF, Storpirtis S, Junginger HE, Kopp S, ve ark. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Levofloxacin. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2011;100(5):1628-36.
- Kovalenko I, Onufrovych O, Melnyk O, Korchynska O, Vorobets N, Vorobets Z. Effect of Fluoroquinolones on the Activity of the Glutathione System in the Peripheral Blood Lymphocytes. *ECPB*. 2019;87(3):23-9.
- Kulecka M, Wierzbicka A, Paziewska A, Mikula M, Habior A, Janczyk W, ve ark. A heterozygous mutation in GOT1 is associated with familial macro-aspartate aminotransferase. *J Hepatol*. 2017;67(5):1026-30.
- Kundrapu S, Noguez J. Laboratory Assessment of Anemia. *Adv Clin Chem*. 2018;83:197-225.
- Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J*. 2020;41(1):99-109.
- Le A, Cooper CR, Gouw AM, Dinavahi R, Maitra A, Deck LM, ve ark. Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression. *Proc Natl Acad Sci USA (PNAS)*. 2010;107(5):2037-42.
- Lee JS, Chang PY, Zhang Y, Kizer JR, Best LG, Howard BV. Triglyceride and HDL-C dyslipidemia and risks of coronary heart disease and ischemic stroke by glycemic dysregulation status: the strong heart study. *Diabetes care*. 2017;40(4):529-37.
- Lee YM, Chae WG. Ameliorating effects of moxifloxacin on endotoxin-induced acute lung injury in rats. *J Life Sci*. 2011;21(8):1100-8.
- Lehmann-Werman R, Magenheimer J, Moss J, Neiman D, Abraham O, Piyanzin S, ve ark. Monitoring liver damage using hepatocyte-specific methylation markers in cell-free circulating DNA. *JCI insight*. 2018;3(12):120687.

- Li S, Li H, Xu X, Saw PE, Zhang L. Nanocarrier-mediated antioxidant delivery for liver diseases. *Nanotheranostics*. 2020;10(3):1262-80.
- Liao X, Li B, Zou R, Dai Y, Xie S, Yuan B. Biodegradation of antibiotic ciprofloxacin: pathways, influential factors, and bacterial community structure. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016;23(8):7911-18.
- Limberakis C. Quinolone Antibiotics: Levofloxacin (Levaquin), Moxifloxacin (Avelox), Gemifloxacin (Factive), And Garenoxacin (T-3811). Johnson DS, Li JJ. *The art of drug synthesis*. Wiley Online Books: John Wiley & Sons; 2006.
- Little BD, Hopkins RZ. Superoxide Dismutases in Biology and Medicine: Essentials and Recent Advances. *ROS*. 2020;9(25):13-21.
- Liu W, Zhu X, Lian J, Huang L, Xu Z. Efficient production of glutathione with multi-pathway engineering in *Corynebacterium glutamicum*. *J Ind Microbiol Biotechnol*. 2019;46(12):1685-95.
- Llavanera M, Mateo-Otero Y, Bonet S, Barranco I, Fernández-Fuertes B, Yeste M. The triple role of glutathione S-transferases in mammalian male fertility. *Cell Mol Life Sci*. 2019;77(12):2331-42.
- Lucio C, Silva LCG, Regazzi FM, Angrimani DSR, Nichi M, Assumpção MEO, ve ark. Effect of reduced glutathione (GSH) in canine sperm cryopreservation: In vitro and in vivo evaluation. *Cryobiology*. 2016;72(2):135-40.
- Madkour LH. Sources of Oxidants and Function of ROS Inside the Macromolecule Cells. Switzerland: *Nanoparticles Induce Oxidative and Endoplasmic Reticulum Stresses*; 2020. Springer; p. 99-138.
- Mahajan M, Tiwari N, Sharma R, Kaur S, Singh N. Oxidative stress and its relationship with adenosine deaminase activity in various stages of breast cancer. *Indian J Clin Biochem*. 2013;28(1):51-4.
- Malara M, Kęska A, Lutosławska G. The contribution of paraoxonase 1 and myeloperoxidase to HDL-cholesterol functionality. *J Hum Kinet*. 2016;8(1):51-7.
- Manea L, Manea R, Eklo OM. Lactate Dehydrogenase Enzyme And Its Implications In Chemical Stress Situations. *International Multidisciplinary Scientific GeoConference: SGEM*; 2017; Sofia. Section Advances in Biotechnology: Conference Papers & Proceedings; 2017. s 783-90.
- Mannervik B, Guthenberg C. Glutathione S-transferase (Human Placenta). *Method. Enzymol*. 1981;77:231-5.
- März W, Kleber ME, Scharnagl H, Speer T, Zewinger S, Ritsch A, ve ark. HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(9):663-75.
- McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. an enzymic function for erithrocuprein (Hemocuprein). *J Biol Chem*. 1969;244(22):6049-55.
- Melo D, Rocha S, Coimbra S, Silva AS. Erythrocyte. Tombak A, editors. *Interplay between Erythrocyte Peroxidases and Membrane*. United Kingdom: Intechopen; 2019.
- Michalak K, Sobolewska-Włodarczyk A, Włodarczyk M, Sobolewska J, Woźniak P, Sobolewski B. Treatment of the fluoroquinolone-associated disability: the pathobiochemical implications. *Oxid Med Cell*. 2017;2017:1-15.

- Milatovic D, Zaja-Milatovic S, Gupta RC. Oxidative stress and excitotoxicity: antioxidants from nutraceuticals. Gupta RC. Nutraceuticals. ABD: Academic Press; 2016.
- Mimica-Dukić N, Simin N, Svirčev E, Orčić D, Beara I, Lesjak M, et al. The effect of plant secondary metabolites on lipid peroxidation and eicosanoid pathway. Catala A. Lipid peroxidation. United Kingdom: Intechopen; 2012.
- Mimouni FZ, Belboukhari N, Sekkoum K. Mini Review: Is fluoroquinolone drug or poison?. CHS. 2019;2(2):70-6.
- Miravittles M, Anzueto A. Moxifloxacin: a respiratory fluoroquinolone. Expert Opin Pharmacother. 2008;9(10):1755-72.
- Mouro PR, Povinelli APR, Leite VB, Chahine J. Exploring Folding Aspects of Monomeric Superoxide Dismutase. J Phys Chem B. 2020;124(4):650-61.
- Naidoo A, Naidoo K, McIlleron H, Essack S, Padayatchi N. A Review of Moxifloxacin for the Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. J Clin Pharmacol. 2017;57(11):1369-86.
- Nandi A, Yan LJ, Jana CK, Das N. Role of Catalase in Oxidative Stress-and Age-Associated Degenerative Diseases. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019:1-19.
- Narwal V, Deswal R, Batra B, Kalra V, Hooda R, Sharma M, Rana JS. Cholesterol biosensors: A review. Steroids. 2019;143:6-17.
- Negro M, Avanzato I, D'Antona G. Creatine in Skeletal Muscle Physiology. Nabavi SM, Silva AS. Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements. ABD: Academic Press; 2019.
- Noreddin AM, Elkhatib WF. Levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010;8(5):505-14.
- Olayinka ET, Ore A, Ola OS. Influence of different doses of levofloxacin on antioxidant defense systems and markers of renal and hepatic dysfunctions in rats. Adv Toxicol. 2015;2015:1-7.
- Onoh A, Linnebur SA, Fixen DR. Moxifloxacin-induced tinnitus in an older adult. Ther Adv Drug Saf. 2018;9(4):219-21.
- Ore A, Olayinka ET. Influence of moxifloxacin on hepatic redox status and plasma biomarkers of hepatotoxicity and nephrotoxicity in rat. Biochem Res Int. 2015;2015:1-8.
- Otocka-Kmieciak A, Mikhailidis DP, Nicholls SJ, Davidson M, Rysz J, Banach M. Dysfunctional HDL: a novel important diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease?. Prog Lipid Res. 2012;51(4):314-24.
- Owen JB, Butterfield DA. Measurement of oxidized/reduced glutathione ratio. Bross P, Gregersen N. Protein Misfolding and Cellular Stress in Disease and Aging. ABD: Humana Press; 2010.
- Owoade AO, Adetutu A, Olorunnisola OS. The Supportive Role of Dietary Antioxidants in Antioxidant Defence System. Int J Adv Life Sci. 2019;73:53-9.
- Paglia DE, Valentine WN. Studies on quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. J Lab Clin Med. 1967;70(1):158-69.

- Park JC, Lee MC, Yoon DS, Han J, Park HG, Hwang UK, ve ark. Genome-wide identification and expression of the entire 52 glutathione S-transferase (GST) subfamily genes in the Cu²⁺-exposed marine copepods *Tigriopus japonicus* and *Paracyclopsina nana*. *Aquat Toxicol*. 2019;209:56-69.
- Parmar KS, Singh GK, Gupta GP, Pathak T, Nayak S. Evaluation of De Ritis ratio in liver-associated diseases. *Int J Med Sci Public Health*. 2016;5(9):1783-8.
- Pham TD, Ziora ZM, Blaskovich MA. Quinolone antibiotics. *MedChemComm*. 2019;10(10):1719-39.
- Podder V, Sadiq NM. Levofloxacin [Internet]. 2020 [Erişim Tarihi 10 Ocak 2021]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545180/>
- Pottle A. Lipid Disorders and Familial Hypercholesterolaemia. Llahana S, Follin C, Yedinak C, Grossman A. *Advanced Practice in Endocrinology Nursing*. Bristol: European Society Of Endocrinology; 2019.
- Prag HA, Kula-Alwar D, Beach TE, Gruszczyk AV, Burger N, Murphy MP. Mitochondrial ROS production during ischemia-reperfusion injury. *ABD: In Oxidative Stress*; 2020. Chapter 26, *J Invertebr Pathol*; p.513-38.
- Pundir CS, Kumar P, Jaiwal R. Biosensing methods for determination of creatinine: a review. *Biosens Bioelectron*. 2019;126:707-24.
- Pundir CS, Narwal V. Biosensing methods for determination of triglycerides: a review. *Biosens Bioelectron*. 2018;100:214-27.
- Radovanovic M, Dushenkovska T, Cvorovic I, Radovanovic N, Ramasamy V, Milosavljevic K, ve ark. Idiosyncratic drug-induced liver injury due to ciprofloxacin: a report of two cases and review of the literature. *Am J Case Rep*. 2018;19:1152-61.
- Rafat C, Debrix I, Hertig A. Levofloxacin for the treatment of pyelonephritis. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2013;14(9):1241-53.
- Rasool A, Zulfajri M, Gulzar A, Hanafiah MM, Unnisa SA, Mahboob M. In vitro effects of cobalt nanoparticles on Aspartate aminotransferase and Alanine aminotransferase activities of Wistar rats. *Biotechnol Rep*. 2020;26:e00453.
- Ravikumar C, Sanganal JS, Shivashankar BP, Chandra S, Narayanaswamy HD, Shridar NB, ve ark. Safety evaluation of levofloxacin following repeated oral administration on liver in dual purpose chicken. *J Pharmacognosy Phytother*. 2020;9(3):438-43.
- Rawi SM, Mourad IM, Arafa NM, Alazabi NI. Effect of ciprofloxacin and levofloxacin on some oxidative stress parameters in brain regions of male albino rats. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2011;5(16):1888-97.
- Rayaman P, Rayaman E, Cevikbaş A, Demirtunc R, Sehirli AO, Alagöz SG, ve ark. Effect of antibiotics on Polymorphonuclear leukocyte functions and myeloperoxidase activity, glutathione and malondialdehyde levels in allergic asthma. *Pol J Microbiol*. 2015;64(1):69-72.
- Reddy AK, Garg P, Alam MR, Gopinathan U, Sharma S, Krishnaiah S. Comparison of in vitro susceptibilities of Gram-positive cocci isolated from ocular infections against the second and fourth generation quinolones at a tertiary eye care centre in South India. *Eye*. 2010;24(1):170-4.

- Rocha F, Dias J, Engrola S, Gavaia P, Geurden I, Dinis MT, ve ark. Glucose metabolism and gene expression in juvenile zebrafish (*Danio rerio*) challenged with a high carbohydrate diet: effects of an acute glucose stimulus during late embryonic life. *Br J Nutr.* 2015;113(3):403-13.
- Russell JW, Golovoy D, Vincent AM, Mahendru PIA, Olzmann JA, Mentzer A, ve ark. High glucose-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurons. *The FASEB Journal.* 2002;16(13):1738-48.
- Sadariya KA, Gothi AK, Patel SD, Bhavsar SK, Thaker AM. Safety of Moxifloxacin following repeated intramuscular administration in Wistar rats. *Vet World.* 2010;3(10):449-52.
- Sagbo HF, Lawin H, Anago AAE, Atindehou M, Cachon FB, Sanni A, ve ark. Influence of Ambient Air Pollution on Glutathione-S-Transferase Polymorphism Genes-Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;3(3):450-60.
- Salimi A, Ahmadi R, Khezerloo JK. Assessment of biochemical parameters after exposure to ultrasound waves; an in vivo study. *Biomed Res J.* 2017;28(13):6054-8.
- Samaeng M. Pharmacokinetic interaction between ciprofloxacin and itraconazole in health volunteers. Prince Of Songkla University; 2010.
- Saour KY, Atto RA. Synthesis of new levofloxacin derivatives and their biological activity. *Pharm Glob.* 2012;3(1):1-4.
- Sarıkaya E, Doğan S, Bagatini M. In *Glutathione Peroxidase in Health and Disease*. Bagatini MD, editors. *Glutathione System and Oxidative Stress in Health and Disease*. United Kingdom: Intechopen; 2020.
- Schatzman SS, Peterson RL, Teka M, He B, Cabelli DE, Cormack BP, ve ark. Copper-only superoxide dismutase enzymes and iron starvation stress in *Candida* fungal pathogens. *J Biol Chem.* 2020;295(2):570-83.
- Schaur RJ, Siems W, Bresgen N, Eckl PM. 4-Hydroxy-nonenal—a bioactive lipid peroxidation product. *Biomolecules.* 2015;5(4):2247-337.
- Seyidoglu N, Aydin C. *Stress, Natural Antioxidants and Future Perspectives*. Salanta LC, editors *The Health Benefits of Foods*. United Kingdom: Intechopen; 2020.
- Shah S, Iqbal M, Karam J, Salifu M, McFarlane SI. Oxidative stress, glucose metabolism, and the prevention of type 2 diabetes: pathophysiological insights. *Antioxid Redox Signal.* 2007;9(7):911-29.
- Shalaby EA, Shanab SM. Antioxidant compounds, assays of determination and mode of action. *Afr J Pharm Pharmacol.* 2013;7(10):528-39.
- Sharma D, Patel RP, Zaidi STR, Sarker M, Rahman M, Lean QY, ve ark. Interplay of the quality of ciprofloxacin and antibiotic resistance in developing countries. *Front Pharmacol.* 2017;8:546-53.
- Sharma PC, Jain A, Jain S, Pahwa R, Yar MS. Ciprofloxacin: review on developments in synthetic, analytical, and medicinal aspects. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2010;25(4):577-89.
- Sies H. Oxidative Stress Eustress and Distress. *ABD: In Oxidative Stress*; 2020. Chapter 1, *J Invertebr Pathol*; p.3-12.

- Skaldin M, Tuittila M, Zavialov AV, Zavialov AV. Secreted Bacterial Adenosine Deaminase Is an Evolutionary Precursor of Adenosine Deaminase Growth Factor. *Mol Biol Evol.* 2018;35(12):2851-61.
- Smith GA, Lin TH, Sheehan AE, van Naters WVDG, Neukomm LJ, Graves HK, ve ark. Glutathione S-Transferase regulates mitochondrial populations in axons through increased glutathione oxidation. *Neuron.* 2019;103(1):52-65.
- Soomro S, Alshammari HO, Alabbas YA. Awareness and knowledge about antibiotic use and resistance among students of Northern Border University Saudi Arabia. *J Trop Dis.* 2017;5(5):247-50.
- Spickett CM, Wiswedel I, Siems W, Zarkovic K, Zarkovic N. Advances in methods for the determination of biologically relevant lipid peroxidation products. *Free Radic Res.* 2010;44(10):1172-202.
- Srinivasu M. Toxicological evaluation of enrofloxacin and ciprofloxacin with special reference to genotoxicity in rats. Govind Ballabh Pant University; 2017.
- Stephenie S, Chang YP, Gnanasekaran A, Esa NM, Gnanaraj C. An insight on superoxide dismutase (SOD) from plants for mammalian health enhancement. *J Funct Foods.* 2020;68:103917.
- Szabó ZI, Deme R, Mucsi Z, Rusu A, Mare AD, Fiser B, ve ark. Equilibrium, structural and antibacterial characterization of moxifloxacin- β -cyclodextrin complex. *J Mol Struct.* 2018;1166:228-36.
- Talla V, Veerareddy PR. Oxidative stress induced by fluoroquinolones on treatment for complicated urinary tract infections in Indian patients. *J Young Pharm.* 2011;3(4):304-9.
- Tang X, Wu K, Zhao H, Chen M, Ma C. A label-free fluorescent assay for the rapid and sensitive detection of adenosine deaminase activity and inhibition. *Sensors.* 2018;18(8):2441.
- Taslidere E, Dogan Z, Elbe H, Vardi N, Cetin A, Turkoz Y. Quercetin protection against ciprofloxacin induced liver damage in rats. *Biotech Histochem.* 2016;91(2):116-21.
- Thai T, Salisbury BH, Zito PM. Ciprofloxacin [Internet]. 2020 [Erişim Tarihi 10 Ocak 2021]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535454/>
- Thines L, Morsomme P. Manganese Superoxide Dismutase Activity Assay in the Yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Bio Protoc.* 2020;10(5):e3542.
- Timm KN, Hu DE, Williams M, Wright AJ, Kettunen MI, Kennedy BW, ve ark. Assessing oxidative stress in tumors by measuring the rate of hyperpolarized [1- 13 C] dehydroascorbic acid reduction using 13 C magnetic resonance spectroscopy. *Int J Biol Chem.* 2017;292(5):1737-48.
- Trajkovska KT, Topuzovska S. High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: strategies for raising HDL cholesterol. *Anatol J Cardiol.* 2017;18(2):149.
- Tyagi S, Singh SP, Upadhyay SK. Role of Superoxide Dismutases (SODs) in Stress Tolerance in Plants. Singapore: Molecular Approaches in Plant Biology and Environmental Challenges; 2019. Springer; p.51-77.

- Ukpo GE, Ebuehi OAT, Kareem AA. Evaluation of moxifloxacin-induced biochemical changes in mice. *Indian J Pharm Sci.* 2012;74(5):454-7.
- Unsal V, Dalkıran T, Çiçek M, Kölükçü E. The Role of Natural Antioxidants Against Reactive Oxygen Species Produced by Cadmium Toxicity: A Review. *Adv Pharm Bull.* 2020;10(2):184-202.
- Vanholder R, Gryp T, Glorieux G. Urea and chronic kidney disease: the comeback of the century?(in uraemia research). *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:4-12.
- Villa JV, Villamar DMP, Zapien JAT, Espinoza LB, García JH, García RS. Current Developments in Antioxidant Therapies for Spinal Cord Injury. *Arias JJAI. Spinal Cord Injury Therapy.* United Kingdom: Intechopen: 2019.
- Wang W, Cheng Y, Chen D, Liu D, Hu M, Dong J, ve ark. The catalase gene family in cotton: genome-wide characterization and bioinformatics analysis. *Cells.* 2019;8(2):86.
- Wang X, Tanaka N, Hu X, Kimura T, Lu Y, Jia F, ve ark. A high-cholesterol diet promotes steatohepatitis and liver tumorigenesis in HCV core gene transgenic mice. *Arch Toxicol.* 2019;93(6):1713-25.
- Wang Y, Duan YF, Wang J, Zhou CP, Jiang SG, Lin HZ, ve ark. Identification and expression profile of Delta-GST in black tiger shrimp (*Penaeus monodon*) exposed to aflatoxin B1 (AFB1). *J Exp Zool A Ecol Integr Physiol.* 2019;331(8):443-55.
- Wang Y, Liu X, Schneider B, Zverina EA, Russ K, Wijeyesakere SJ, ve ark. Mixed inhibition of adenosine deaminase activity by 1, 3-dinitrobenzene: a model for understanding cell-selective neurotoxicity in chemically-induced energy deprivation syndromes in brain. *Toxicol Sci.* 2012;125(2):509-21.
- WHO. The Rational Use of Drugs – Report of the Conference of Experts Nairobi; 25-29 November 1985; Geneva. World Health Organization;1987. s 329.
- World Health Organization. Moxifloxacin tablets (moxifloxacini compressi): moxifloxacin hydrochloride: policy on remaining shelf life of medical products: environmental aspects of good manufacturing practices. *WHO Drug Information.* 2019;33(1):10-42.
- Wu G. Important roles of dietary taurine, creatine, carnosine, anserine and 4-hydroxyproline in human nutrition and health. *Amino Acids.* 2020;52:329-60.
- Wu H, Li R, Liu Y, Zhang X, Zhang J, Ma E. A second intracellular copper/zinc superoxide dismutase and a manganese superoxide dismutase in *Oxya chinensis*: Molecular and biochemical characteristics and roles in chlorpyrifos stress. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2020;187:109830.
- Xu J, Qiao X, Zhang J, Cheng N, Sheng Q, Zheng J, ve ark. Point-of-care monitoring of intracellular glutathione and serum triglyceride levels using a versatile personal glucose meter. *Analytical Methods.* 2019;11(14):1849-56.
- Yahia R, Masoud MA, Sheded MS, Mansour HA. The possible neurobehavioral protective effects of natural antioxidant against phototoxicity attenuation of antimicrobial quinolone group in rats. *J Biochem Mol Toxicol.* 2020:e22495.

- Yaribeygi H, Atkin SL, Sahebkar A. A review of the molecular mechanisms of hyperglycemia-induced free radical generation leading to oxidative stress. *J Cell Physiol.* 2019;234(2):1300-12.
- Yazar E, Bulbul A, Avci G, Er A, Uney K, Elmas M, ve ark. Effects of enrofloxacin, flunixin meglumine and dexamethasone on disseminated intravascular coagulation, cytokine levels and adenosine deaminase activity in endotoxaemia in rats. *Acta Vet Hung.* 2010;58(3):357-67.
- Yew WW, Chang KC, Chan DP. Oxidative stress and first-line antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(8):e02637-17.
- Yin H, Xu L, Porter NA. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chem. Rev.* 2011;111(10):5944-72.
- Yoon H. Sequential Therapy. Kim N. *Helicobacter pylori*. Singapore: Springer; 2016.
- Younus H. Therapeutic potentials of superoxide dismutase. *Int J Health Sci.* 2018;12(3):88-93.
- Yu BL, Zhao SP, Huang XS. Oxidized low-density lipoprotein: a double-edged sword on atherosclerosis. *Med Hypotheses.* 2007;69(3):553-6.
- Zhang GF, Liu X, Zhang S, Pan B, Liu ML. Ciprofloxacin derivatives and their antibacterial activities. *Eur J Med Chem.* 2018;146:599-612.
- Zhang R, Liu R, Zong W. Bisphenol S interacts with catalase and induces oxidative stress in mouse liver and renal cells. *J Agric Food Chem.* 2016;64(34):6630-40.
- Zimmermann ES, Laureano JV, Dos Santos CN, Schmidt S, Lagishetty CV, de Castro WV, ve ark. Simultaneous semimechanistic population analyses of levofloxacin in plasma, lung, and prostate to describe the influence of efflux transporters on drug distribution following intravenous and intratracheal administration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(2):946-54.
- Zoppini G, Cacciatori V, Negri C, Stoico V, Lippi G, Targher G, ve ark. The aspartate aminotransferase-to-alanine aminotransferase ratio predicts all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes. *Medicine.* 2016;95(43):4821.

ÖZGEÇMİŞ

Fatih DÖNMEZ, 1993 yılında VAN Edremit'te doğdu. Liseyi Edremit lisesinde 2011 yılında bitirdi. Van YYÜ Eczacılık fakültesi bölümüne 2013 senesinde yerleşti ve 2018 senesinde mezun oldu. 2019 yılında Van YYÜ Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Araştırma görevlisi olarak göreve başladı. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Temel Bilimleri Anabilim Dalı, Biyokimya Bilim Dalında 2018 Eylül ayında yüksek lisansa başladı Ocak 2021 tarihinde mezun oldu.



EKLER

EK 1. Kesin Sonuç Raporu



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
ARAŞTIRMA KESİN SONUÇ ONAY BELGESİ

YUZUNCUYILUNIVERSITY (TURKEY)
ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE
RESEARCH FINAL REPORT APPROVAL CERTIFICATE

Araştırmanın Adı <i>Title of the Research</i>	Üç Farklı Kuşak Florokinolon İlacının Antioksidan ve İmmünotoksik Enzim Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Farklı Sıçan Dokularında Araştırılması Investigation of the Effects of Three Different Generations of Fluoroquinolone Drugs on Antioxidant and Immunotoxic Enzyme Levels in Different Rat Tissues	
Araştırmacı(lar) <i>Investigator(s)</i>	Yürütücü / <i>Chief investigator</i> : Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN Yardımcı Araştırmacı(lar) / <i>Co-investigator(s)</i> : Arş. Gör. Fatih DÖNMEZ	
Araştırmanın Başlama Tarihi / <i>Research Starting Date</i> :	03.03.2020	
Araştırmanın Bitiş Tarihi / <i>Research Completion Date</i> :	03.03.2021	
Proje Süresi / <i>Total Time of Project</i> :	12 Ay	
Proje No / <i>Project Number</i> :	TYL-2020-8809	
Araştırmayı Destekleyen Kuruluş (varsa) / <i>Funding institution(s) (if available)</i> :	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAPSİS)	
Destek Şekli ve Miktarı / <i>Type and amount of funding</i> :	Yüksek Lisans Projesi, 12.468,16 (TL)	
Karar:	Yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin kesin sonuç raporu Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 28/10/2020 tarih ve 2020/10-13 sayılı kararı ile kabul edilmiştir. Decision: Final report of the research project detailed above was approved by Yuzuncu Yil University Animal Researches Local Ethic Committee in the session held on 28/10/2020 (decision number 2020/10-13).	
	BASKAN/CHAIR Prof. Dr. Semiha DEDE ÜYE	
ÜYE	ÜYE	ÜYE
Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL ÜYE	Prof. Dr. Sıddık KESKİN ÜYE	Prof. Dr. Nalan ÖZDAL ÜYE
 Prof. Dr. Aliha DÜRMÜŞ ÜYE	 Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ ÜYE	 Doç. Dr. Yıldıray BAŞBUĞAN ÜYE
Doç. Dr. Cafer Yılmaz DEMİR ÜYE	Doç. Dr. Hacer ŞAHİN AYDINYURT ÜYE	Dr. Öğr. Üyesi SAKİ ONALAN ÜYE
 Dr. Öğr. Üyesi Oruç YUNUSOĞLU ÜYE	Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET ÜYE	Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU ÜYE

Ek 2. Tez Orijinallik Raporu



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



YÜKSEK LİSANS TEZİ ORJİNALLİK RAPORU

Tez Başlığı / Konusu	Üç Farklı Kuşak Florokinolon Türevinin Antioksidan ve İmmünotoksik Enzim Düzeyleri Üzerine Etkilerinin Farklı Sıçan Dokularında Araştırılması			
İntihal taraması yapılan bölümler ve sayfa sayıları				
Kapak sayfası	Giriş	Ana bölümler	Sonuç bölümleri	Toplam sayfa sayısı
2	2	47	9	60
İntihal taraması yapılan program Turnitin		Taramanın yapıldığı tarih 04/01/2021	Benzerlik oranı % %7	
*Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:				
- Kabul ve onay sayfası hariç, - Teşekkür hariç, - İçindekiler hariç, - Simge ve kısaltmalar hariç, - 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)				
- Gereç ve yöntemler hariç, - Kaynakça hariç, - Alıntılar hariç, - Tezden çıkan yayınlar hariç				
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 kabulettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.				
Gereğini bilgilerinize arz ederim.				 Fatih DÖNMEZ İmza

Öğrencinin Adı Soyadı	Fatih DÖNMEZ
Anabilim Dalı	Temel Eczacılık Bilimleri AD
Öğrenci No	18930006011
Programı	<input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora

DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Doç. Dr. Abdulahad DOĞAN (Unvan, Ad Soyad, İmza)	ENSTİTÜ ONAYI Doç. Dr. Feriye Bakan ALP UYGUNDUR Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür Yardımcısı (Unvan, Ad Soyad, İmza)
--	--