



Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü

İlköğretim Anabilim Dalı

Fen Bilgisi Eğitimi Bilim Dalı

**DOĞU ÇİTLENBİĞİNİN (*Celtis tournefortii* L.) SIÇANLARDA
OLUŞTURULAN BAKIR TOKSİSİTESİ ÜZERİNE KORUYUCU
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Muhammed Yusuf AKGEYİK

Yüksek Lisans Tezi

Van, 2018

DOĞU ÇİTLENBİĞİNİN (*Celtis tournefortii* L.) SIÇANLARDA OLUŞTURULAN BAKIR
TOKSİSİTESİ ÜZERİNE KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Muhammed Yusuf AKGEYİK

1.Daniőman

Prof. Dr. Atilla TEMUR

2.Daniőman

Dr.ÖĞr. Üyesi Mehmet Ali TEMİZ

Yüzüncü Yıl Üniversitesi EĞitim Bilimleri Enstitüsü

İlköğretim Anabilim Dalı

Fen Bilgisi EĞitimi Bilim Dalı

Bu çalışma YYÜ Bilimsel Araştırma Proje Koordinasyon Birimi Tarafından **FYL-2016-
5479** No' lu proje ile desteklenmiőtir.

Yüksek Lisans Tezi

Van, 2018

KABUL VE ONAY

Muhammed Yusuf AKGEYİK tarafından hazırlanan "Doğu Çitlenbiğinin (*Celtis tournefortii* L.) Sıçanlarda Oluşturulan Bakır Toksisitesi Üzerine Koruyucu Etkisinin Araştırılması" başlıklı bu çalışma, 12.07.2018 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda başarılı bulunarak jürimiz tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Atilla TEMUR Başkan-Danışman



Dr. Öğretim Üyesi Metin ARMAĞAN



Dr. Öğ Üyesi Elif KAVAL OĞUZ

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.



Doç. Dr. Fuat TANHAN
Enstitü Müdürü



BİLDİRİM

Hazırladığım tezin/raporun tamamen kendi çalışmam olduğunu ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi taahhüt eder, tezin/raporumun kâğıt ve elektronik kopyalarının Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü arşivlerinde aşağıda belirttiğim koşullarda saklanmasına izin verdiğimi onaylarım:

- Tezin/Raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir.
- Tezim/Raporum sadece Yüzüncü Yıl Üniversitesi yerleşkesinden erişime açılabilir.
- Tezin/Raporumun 6 ay süreyle erişime açılmasını istemiyorum. Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir.

12.07.2018



Muhammed Yusuf AKGEYİK

TEŞEKKÜR

Çalışmam süresince emeklerini eksik etmeyen yol gösteren destek olan başta danışmanım Prof. Dr. Atilla TEMUR' a ve yardımcı danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali TEMİZ'e yine bu süreçte desteğini eksik etmeyen ve yanımda olan aileme Őükranlarımı sunarım.



ÖZET

AKGEYİK, Yusuf. *Doğu Çitlenbiğinin(Celtis tournefortii l.) Sıçanlarda Oluşturulan Bakır Toksisitesi Üzerine Koruyucu Etkisinin Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2018

Bu çalışmada, Bakırsülfat ile karaciğerlerinde toksisite oluşturulmuş sıçanlarda Doğu Çitlenbiğinin(*Celtis tournefortii*) koruyucu etkisine bakıldı.

Otuz iki adet Wistar albino sıçanlar toplam dört gruba ayrıldı (n=8) (Kontrol, Bakırsülfat, Bakırsülfat+Celtis, Celtis). Kontrol grubundaki her bir fareye 28 gün boyunca 1 ml serum fizyolojik verildi. Bakırsülfat ve Bakırsülfat+Celtis grubundaki farelere ise 28 gün boyunca Ct ekstraktı bunun yanında Pazartesi ve Cuma günleri Bakırsülfat çözeltisi verildi. Celtis grubuna ise 28 gün boyunca Ct ekstraktı verildi. Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), Laktat Dehidrojenaz (LDH), ve Alkalen Fosfataz (ALP) seviyeleri belirlendi. Ayrıca karaciğer dokusunda malondialdehit (MDA) içeriği, glutasyon (GSH) miktar tayini yapıldı. Yine Antioksidan savunma sistemi parametrelerinden Superoksit Dismutaz (SOD), Glutasyon Peroksidaz (GPx) ve Katalaz (KAT) aktiviteleri ölçüldü. Bununla birlikte Total Antioksidan Seviyesi (TAS) ve Total Oksidan Seviyesi (TOS) de belirlendi.

Elde edilen bulgulara göre BS grubunda AST, ALT, LDH ve ALP seviyeleri yükselmesine rağmen, BS+Ct grubunda düştü. Karaciğer dokusunda MDA ve TOS, BS grubunda istatistik olarak artmakla birlikte BS+Ct grubunda azaldı. GSH ve TAS, BS grubunda anlamlı olarak azalırken BS+Ct grubunda anlamlı olarak artmıştır. Karaciğer dokusunda bulunan antioksidan enzimler SOD, KAT ve GPx aktiviteleri BS grubunda anlamlı olarak azalırken BS+Ct grubunda anlamlı olarak artmıştır. Elde edilen bu sonuçlara göre Ct bitkisinin terapötik olarak bakır zehirlenmelerine karşı koruyucu etkisi olabilir.

Anahtar Sözcükler

Hepatotoksisite, *Celtis tournefortii*, Doğu Çitlenbiği, Antioksidan, Oksidatif stres, bakırsülfat.

ABSTRACT

AKGEYİK, Yusuf. Investigation of the Protective Effect of Oriental Hackberry (Celtis tournefortii) on Copper Toxicity in Rats, Master Thesis Van, 2018

In this study, the protective effects of oriental hackberry (*Celtis tournefortii*) were evaluated in rats that were toxic to liver by copper sulphate.

Thirty-two Wistar albino breed rats were divided into four groups (control, copper sulphate, copper sulphate+celtis, celtis). Each mouse in the control group received 1ml saline for 28 days. Copper sulphate and copper sulphate+celtis group mice were Ct extract for 28 days. And also, copper sulphate solution was given on Mondays and Fridays. Celtis group was given Ct extract for 28 days. Aspartate Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), Lactate Dehydrogenase (LDH) and Alkaline Phosphatase (ALP) lewels were determined. In addition, malondialdehyde (MDA) content, glutathione (GSH) content was determined in the liver. Again, Superoxide Dismutase (SOD), Glutathione Peroxidase (GPx) and Catalase (CAT) activities were measured in antioxidant defense system parameters. Total Antioxidant Level (TAS) and Total Oxidant Level (TOS) were also determined.

According to the findings, although the AST, ALT, LDH and ALP levels increased in BS group, BS+Ct group decreased. MDA and TOS in liver tissue decreased statistically in BS group and BS+Ct group. GSH and TAS were significantly decreased in the BS group and significantly increased in the BS+Ct group. Antioxidant enzymes in the liver were significantly decreased in SOD, CAT and GPx activites in BS group, but increased significantly in BS+Ct group. According to these result obtained, Ct can be therapeutically protective against copper poisoning of plant.

Key Words

Hepatotoxicity, *Celtis tournefortii*, Oriental Hackberry, Antioxidant, Oxidative Stress, Copper sulphate.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
BİLDİRİM	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. BÖLÜM: GİRİŞ	1
1.1. Serbest Radikaller:	1
1.1.1. Serbest Radikal Türleri	1
1.1.1.1. $O_2^{\cdot-}$ (Süperoksiti)	1
1.1.1.2. H_2O_2 (Hidrojen Peroksit)	1
1.1.1.3. $\cdot OH$ (Hidroksil Radikali)	1
1.1.1.4. NO (Nitrik Oksit)	2
1.1.1.5. Geçiş Metalleri	2
1.1.2. Serbest Radikallerin Etkileri	2
1.1.2.1. Serbest Radikallerin Membran Lipidleri Üzerine Etkileri	2
1.1.2.2. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkileri	3
1.1.2.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlar Üzerine Etkileri	4
1.1.2.4. Serbest Radikallerin Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkileri	4
1.1.3. Serbest Radikaller Etkisiyle Oluşan Hastalıklar	4
1.1.4. Vücudun Antioksidan Savunma Mekanizmaları	5

1.1.4.1. Enzimatik Antioksidanlar	5
1.1.4.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	5
1.1.4.1.2. Katalaz (KAT)	5
1.1.4.1.3. Glutasyon peroksidaz (GPx)	6
1.1.4.1.4. Glutasyon S-Transferaz (GST).....	7
1.1.4.1.5. Glutasyon Redüktaz (GR)	7
1.1.4.2. Nonenzimatik Antioksidanlar	7
1.1.4.2.1. Redükte Glutasyon (GSH)	7
1.1.4.2.2. Melatonin.....	8
1.1.4.2.3. Bilirubin.....	8
1.1.4.2.4. Ferritin, Laktoferrin ve Transferrin	8
1.1.4.2.5. Sistein	8
1.1.4.2.6. Seruloplazmin.....	8
1.1.4.2.7. Vitamin E (α -tokoferol)	8
1.1.4.2.8. Vitamin C (Askorbik Asit).....	9
1.1.4.2.9. Vitamin A (β -karoten).....	9
1.1.4.2.10. Fenolik Bileşikler.....	9
1.2. Doğu Çitlenbiği (Celtis tournefortii L.).....	10
2. BÖLÜM :LİTERATÜR BİLDİRİŞLERİ	12
3. BÖLÜM: MATERYAL VE YÖNTEM	14
3.1. Deneylede Kullanılan Materyaller	14
3.2. Ekstraksiyon	14
3.3. Ekstrakt İçeriğinin Belirlenmesi	14
3.3.1. Toplam Fenolik Bileşik Madde İçeriğinin Belirlenmesi	14
3.3.2. Toplam Flavonoid Madde Tayini	15
3.4. LD ₅₀ Uygulaması	16

3.5. Deneysel Protokol	17
3.6. Kan Ve Doku Örneklerinin Alınması	17
3.6.1. Sıçan Serumundaki Bakır Oranı	18
3.6.2. Süperoksid Dismutaz (SOD) Aktivite Tayini	18
3.6.3. Glutatyon Peroksidaz (GPx) Enzim Tayini.....	19
3.6.4. Katalaz (KAT) Enzim Tayini.....	19
3.6.5. Glutatyon (GSH) Tayini	19
3.6.6. Lipid Peroksidasyonu (MDA) Tayini.....	20
3.6.7. Total Antioksidan Seviye (TAS) Tayini	20
3.6.8. Total Oksidan Seviye (TOS) Tayini	20
3.6. OSİ Hesaplama	21
3.7. Protein Tayini	21
3.8 İstatistiksel Analizler	21
4. BÖLÜM: BULGULAR	22
5. BÖLÜM: TARTIŞMA VE SONUÇ	37
KAYNAKÇA	41
ÖZGEÇMİŞ	48

KISALTMALAR DİZİNİ

Bs	: Bakırsülfat
Ct	: <i>Celtis tournefortii</i>
AST	: Aspartat amino transferaz
ALT	: Alanin amino transferaz
ALP	: Alkalen fosfataz
LDH	: Laktat dehidrojenaz
SOD	: Süperoksit dismutaz
CAT	: Katalaz
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GSH	: Glutasyon
MDA	: Malondialdehit
TAS	: Total antioksidan statü
TOS	: Total oksidan statü
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
·OH	: Hidroksil radikali
NO	: Nitrik oksit
O ₂ ⁻	: Süperoksit anyonu
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
GST	: Glutasyon-s transferaz
AAS	: Atomik absorpsiyon spektrometre

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Farklı Oranlardaki solventlerin Ct Toplam Fenolik İçerik Miktarı ve toplam flavonoid miktarı.....	22
Tablo 2. Grupların serum enzim Seviyeleri.....	24
Tablo 3. Sıçan Karaciğerindeki MDA, GSH, SOD, KAT ve GPx Değerleri.....	29
Tablo 4. Bakırsülfat ve Ct meyvesi uygulanan grupların karaciğer dokularındaki TAS, TOS ve OSİ düzeyleri.....	34



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Doğu Çitlenbiği(<i>Celtis tournefortii</i>).....	11
Şekil 2. <i>Celtis tournefortii</i> de ki flavonoid ve fenolik asit içerikleri (Keser ve Ark., 2017).....	12
Şekil 3. Toplam fenolik bileşik madde tayini standart eğrisi.....	15
Şekil 4. Toplam Flavonoid Madde Standart Eğrisi.....	16
Şekil 5. Bakır Standart Eğrisi.....	18
Şekil 6. Ct Bitkisinin Farklı Oranlarda Solventlerindeki Toplam Fenolik Bileşik Madde Miktarı.....	23
Şekil 7. Ct bitkisinin Farklı Oranlarda Solventlerindeki Toplam Flavonoid Madde Miktarı.....	23
Şekil 8. Sıçanların Serumlarındaki Bakır Miktarı.....	24
Şekil 9. Bakırsülfat ve Ct uygulanan grupların serumlarında bulunan AST seviyeleri.....	25
Şekil 10. Bakırsülfat ve Ct uygulanan grupların serumlarında bulunan ALT seviyeleri.....	26
Şekil 11. Bakırsülfat ve Ct uygulanan grupların serumlarında bulunan LDH seviyeleri.....	27
Şekil 12. Bakır sülfat ve Ct uygulanan grupların serumlarında bulunan ALP seviyeleri.....	28
Şekil 13. Bakırsülfat ve Ct uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki MDA düzeylerinin karşılaştırılması.....	29
Şekil 14. Bakırsülfat ve Ct uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki GSH düzeylerinin karşılaştırılması.....	30

Şekil 15. Bakırsülfat ve Ct uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki SOD aktivitelerinin karşılaştırılması.....	31
Şekil 16. Bakırsülfat ve Ct uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki KAT aktivitelerinin karşılaştırılması.....	32
Şekil 17. Bakırsülfat ve Ct uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki KAT aktivitelerinin karşılaştırılması.....	33
Şekil 18. Bakırsülfat ve Ct uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki TAS düzeylerinin karşılaştırılması.....	34
Şekil 19. Bakırsülfat ve Ct uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki TOS düzeylerinin karşılaştırılması.....	35
Şekil 20. Bakırsülfat ve Ct uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki OSI düzeylerinin karşılaştırılması.....	36

1. BÖLÜM

GİRİŞ

1.1. Serbest Radikaller:

Serbest radikaller bir ya da daha fazla ortaklanmamış elektron içeren atom veya moleküllerdir. Serbest radikaller dışarıdan vücuda alınabileceği gibi metabolik faaliyetler sonucu da üretilebilir (Tanrıverdi, 2005). Serbest radikaller oldukça reaktif organik veya inorganik moleküllerdir ve yörüngelerinde 1,3,5 gibi eşlenmemiş elektron bulundurlar (Temiz, 2011).

1.1.1. Serbest Radikal Türleri

1.1.1.1. $O_2^{\bullet-}$ (Süperoksit)

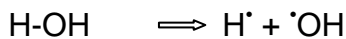
Süperoksit radikali moleküler oksijenin indirilmesi sırasında ara basamakta oluşur. Süperoksidin özelliği ikincil olarak oluşturduğu radikallerdir. Süperoksit radikali Nikotin Amid Dinükleotid (NADH)' in NAD^+ a okside olmasıyla üretilir (Memişoğulları, 2005).

1.1.1.2. H_2O_2 (Hidrojen Peroksit)

Süperoksitin Süperoksit Dismutaz (SOD) ile dismutasyonu sonucu H_2O_2 oluşur. H_2O_2 aslında bir radikal değildir. Diğer taraftan süperoksitin aksine üretildiği bölgede stabil olmadığı için membrandan geçerek sitoplazmaya girer ve uzun süre kalabilir. H_2O_2 sitozolde süperoksitle reaksiyona girerek çok zararlı ve reaktif olan Hidroksil ($^{\bullet}OH$) radikalini oluşturabilir (Memişoğulları, 2005)

1.1.1.3. $^{\bullet}OH$ (Hidroksil Radikali)

Bilinen en reaktif radikal molekül olan Hidroksil iyonu biyokimyasal maddelerin (şekerler, aminoasitler, fosfolipidler, nükleik asitler, organik asitler vb.) birçoğuyla reaksiyona girebilir. Hidroksil, tek atomlu ve bir elektronu eksik oksijen ile H^+ iyonundan oluşur. Hidroksil radikali suyun hidrojenlerinden birinin ayrılmasıyla oluşabilir (Memişoğulları, 2005).

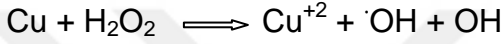
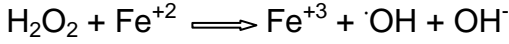


1.1.1.4. NO (Nitrik Oksit)

Süperoksit düzeyinin yükseldiği durumlarda süperoksit ile reaksiyona girerek Peroksinitrit'i oluşturur (Memişoğulları, 2005).

1.1.1.5. Geçiş Metalleri

Demir ve Bakır gibi bir elektronun alınması veya verilmesi gibi durumlarda Bakır ve Demir serbest iyonları radikal tepkimelerini hızlandırır. Lipid peroksidasyonu esnasında rol alan metal iyonları lipid hidroperoksitlerinin katalize edilerek serbest radikallerden daha reaktif ve daha zararlı olan serbest radikallerin oluşmasına neden olur (Memişoğulları, 2005).



Şekildeki gibi fenton reaksiyonlarında Fe^{+2} iyonu ve Cu atomu H_2O_2 'yi indirgeyerek $\cdot\text{OH}$ iyonu oluşturur (Memişoğulları, 2005).

1.1.2. Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller hücrede bulunan her bileşene saldırarak hasara neden olabilir. Serbest radikaller kısa ömürlü ve kararsız oldukları için diğer makromoleküllerle hemen reaksiyona girerler. Serbest radikallerin hasara neden oldukları en çok bilinen moleküller proteinler, lipidler, aminoasitler ve DNA'dır (Akkuş, 1995).

1.1.2.1. Serbest Radikallerin Membran Lipidleri Üzerine Etkileri

Lipidler serbest radikallere karşı en hassas makromoleküllerdir. Membranda bulunan kolesterol ve yağ asitleri yapılarında bulunan doymamış bağlar nedeniyle serbest radikallerle tepkimeye kolayca girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Lipid peroksidasyonu çoklu doymamış yağ asitlerinin (ÇDYA) oksidatif yıkımıdır ve oldukça zararlıdır. Çünkü kendini devam ettiren zincir reaksiyonlar şeklinde devam eder (Akkuş, 1995).

Lipid peroksidasyonu, membran yapısında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin (fosfolipid, glikolipid, gliserit, sterol) serbest radikaller tarafından alkoller, aldehitler, peroksit, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi ürünlere yıkılması reaksiyonlarıdır (Freeman ve Crepo, 1982; Aleynik ve ark., 1997).

Biyolojik sistemlerde serbest radikallerin süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$), lipid peroksidasyonunun uyarılmasında asıl etkili olan hidroksil (OH^{\cdot}) radikalidir. Serbest radikaller yağ asidi zincirinden hidrojen uzaklaştırarak yağ asidi zincirinin bir radikale dönüşmesine sebep olur (Southorn, 1988; Krahenbuhl ve ark., 1995). Hidrojen atomunun yağ asidinden uzaklaştırılmasıyla lipid radikali halini alan yapıda molekül içi çift bağların yer değiştirmesi sonucu konjuge dienler oluşur. Ardından moleküler oksijenle etkileşen konjuge dienler lipid peroksil radikalini oluşturur. Bunlar da yeni lipid radikallerinin oluşmasına yol açarken kendileri ise lipid hidroperoksitlerine dönüşür (freeman ve Crapo, 1982). Lipid hidroperoksitlerinin membranlarda birikmesi sonucu hücre büzülür ve membran fonksiyonları bozulur. Ayrıca lipid hidroperoksitleri geçiş metallere katalizi ile yıkıldığında çoğu zararlı olan aldehitler oluşur (Nair ve Ark., 1986; Rice-Evans ve ark., 1991; Akkuş, 1995). Zincir şeklinde devam eden reaksiyonlarda hidroperoksitler göreceli olarak daha kararlı radikal olan malondialdehite (MDA) dönüşür (Valko ve ark., 2007; Karihtala ve Soini, 2007). Dokuda MDA seviyesinin artması o dokuda serbest oksijen radikallerinin (SOR) arttığını gösterir (Vonn Sontag, 2006). MDA oluşuktan sonra diffüze olarak hücrenin içine veya dış ortamına girerek hasar oluşturabilir. Hücre içine girince birçok yapıda hasar oluşturabilir (Gilbert ve Colton, 1999).

1.1.2.2. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkileri

Proteinlerin serbest radikallere karşı hassasiyeti çoklu doymamış yağ asitlerine (ÇDYA) oranla daha azdır. Başlayan serbest radikal reaksiyonlarının ilerleme olasılığı daha azdır. Proteinlerin serbest radikallerden etkilenmeleri içerdiği aminoasit çeşidine göre değişir. Örneğin, sülfür bağı içeren moleküller serbest radikallerden daha kolay etkilendiği için bu bağı içeren aminoasitler (sistein, metionin, fenil alanin, histidin, triptofan, tirozin) kolayca serbest radikallerden etkilenebilirler. Reaksiyon sonucunda sülfür radikalleri ve karbon merkezli radikaller oluşur ve immünoglobulin G (IgG) ve albümin gibi çok sayıda disülfid bağı içeren proteinlerin üç boyutlu olan yapıları bozulur bunun sonucunda işlevlerini yerine getiremezler (Akkuş, 1995).

Proteinlerin oksidasyonu, serbest oksijen radikallerinin veya oksidatif stres ürünlerinin proteinlerle kovalent bağ yapması sonucunda gerçekleşir. Protein oksidasyonu sonucunda organizmada biyokimyasal olarak meydana gelen sonuçlar, enzim aktivitesinde azalma, protein fonksiyonlarının kaybı, protein yıkıcı enzimin (proteaz) inhibitör aktivitesinin kaybı, protein agregasyonu, proteolize yatkınlık, reseptör aracılı endositozun bozulması, gen transkripsiyonundaki değişimler, immunojen aktivitedeki artış olarak sıralanabilir (Temiz, 2011).

1.1.2.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlar Üzerine Etkileri

Serbest radikallerin monosakkaritlerle otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelir (Akkuş, 1995; Maxwell, 1995). Okzoaldehit DNA, RNA ve proteinelere bağlanma ve aralarında çapraz bağlar oluşturma özelliklerinden dolayı antimitotik etki göstererek kanser ve yaşlanmaya sebep olur. Karbonhidrat ve ÇDYA'nın oksidasyonu sonucunda oluşan glyoxal adlı maddenin hücre bölünmesini inhibe ettiği kaydedilmiştir (Akkuş, 1995).

1.1.2.4. Serbest Radikallerin Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkileri

Serbest radikaller DNA da bulunan organik bazlar ve deoksiriboz şekere etki ederek DNA hasarına neden olurlar (Gutteridge ve ark., 1981; Demple, 1990; Tachon, 1995). Çift sarmal DNA da heliksin dış kısımlarında yer alan deoksiriboz oksidasyona karşı oldukça duyarlıdır. Oksidatif reaksiyonlar sonucunda DNA zincirinde çapraz bağlanma olur ve genetik bilgi transkripsiyonu değişir. Yüksek konsantrasyondaki serbest oksijen radikalleri DNA zincirinin kırılmasına neden olur. Bunun sonucunda DNA oksidasyonu mutasyona ve kanserojenik etkiye sebep olur. Hasarlı DNA zincirinin replikasyonu sonucunda mutasyon meydana gelir. DNA polimeraz bir defektifle karşılaştığında veya genetik bilgi yanlış okunduğunda replikasyon durdurulur ve durdurulmazsa hatalı gen oluşur (Temiz, 2011).

1.1.3. Serbest Radikaller Etkisiyle Oluşan Hastalıklar

Serbest radikallerin etkisiyle birçok hastalık olduğu bilinmektedir. Bunlardan en önemlisi kanserdir. Doku ve organlarda oluşan kanserlerin birçoğunu oluşumunda serbest radikallerin etkisi kanıtlanmıştır. Kanser dışında, Parkinson, Alzheimer, Huntingtons ve multiple skleroz gibi nörodejeneratif hastalıkları da tetiklemektedir. Bununla birlikte romatoid artrit, glomerulonefrit gibi immün sistem hastalıklarının, dolaşım sistemi hastalıklarının (ateroskleroz, iskemi), genetik ve metabolik hastalıkların (gastrointestinal sistem yangı ve rahatsızlıkları, down sendromu, diyabet vs.), organ hastalıklarının (nefrit, hepatit vs.), oftalmik problemlerin (katarakt, glokom vs.) ve akciğer hastalıklarının (pnömoni, astım, hipoksi vs.) serbest radikallerle bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (Ono ve ark., 1991; Aruoma, 1998; Mates, 1999).

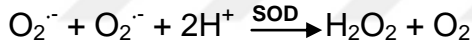
1.1.4. Vücutun Antioksidan Savunma Mekanizmaları

Antioksidanlar, H_2O_2 ve O_2^- moleküllerinin konsantrasyonunu düşük tutma, $\cdot OH$ radikalini azaltma yönünde aktivasyon gösterirler. Antioksidanlar enzimatik ve nonenzimatik olmak üzere iki grupta incelenirler (Şahin ve Gümüşlü, 2004).

1.1.4.1. Enzimatik Antioksidanlar

1.1.4.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

SOD, oksijenli solunum reaksiyonları esnasında oluşan süperoksit anyonunun (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü katalizler (Flohe ve Ötting, 1984; McCord, 1985; Sun ve ark., 1988; Sankarapandi ve Zweier, 1999). Katalizlediği bu reaksiyon metabolizmada doğal olarak meydana gelir ve SOD enzimi sayesinde bu reaksiyonun hızı 4000 kat artar (Flohe ve Ötting, 1984). SOD, hücrel reaksiyonlarda süperoksit seviyesini düzenlemede ve hücreleri oksidatif hasara karşı korumada doğrudan etkili bir enzimdir (Flohe ve Ötting, 1984; McCord, 1985; Sun ve ark., 1988; Sankarapandi ve Zweier, 1999).



Süperoksit radikallerinin dismutasyonunu katalizleyen SOD ilk olarak inek eritrositlerinden saflaştırılarak elde edilmiştir. SOD, ksantin – ksantin oksidaz deney sistemine eklendiğinde sitokrom-c yi inhibe edilmesini engellemiştir (McCord ve Fridovich, 1969).

Reaktif oksijenlere karşı antioksidan sistemin ilk basamağı SOD dur. SOD aktivitesiyle oluşan H_2O_2 ' yi suya indirgeyen Glutatyon peroksidaz (GPx) ve Katalaz (KAT) ikinci basamağı oluşturur. Bu nedenle SOD aktivitesindeki herhangi bir artış GPx ve KAT aktivitesinde de bir artışa neden olur. Aşırı miktarda süperoksit üretimine karşı bir uyum olan SOD artışı ile GPx arasındaki dengesizlik, hücrelerde oksidatif stresin göstergesidir. Yani SOD/GPx oranındaki artış oksidatif hasar ve patolojik olayların baş göstermesine neden olabilir (Gaeta, 2002). SOD enziminin organizmalar için önemi, oksijeni metabolik olarak kullanan hücreleri oluşan süperoksit radikallerine karşı korumak ve lipid peroksidasyonunun başlamasını engelleyerek antioksidan savunma sağlamaktır (Niwa ve ark., 1990).

1.1.4.1.2. Katalaz (KAT)

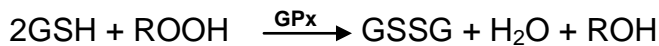
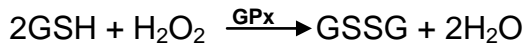
Katalaz glikoprotein yapılı bir hemoproteindir. Katalaz 4 alt üniteden oluşur. Her alt ünite bir hem grubu içerir ve bunlar katalazın aktivitesini gerçekleştirmekten sorumludur. KAT kan hücrelerinden eritrosit plazmasında ve tüm hücrelerin peroksizomlarında bulunur. Karaciğer ve eritrositte en yüksek değerde aktivite gösterirken, böbrekte de yüksek aktiviteye sahiptir. Bunun yanısıra kalp beyin ve kemik kasında düşük, destek dokuda en düşük aktiviteye sahiptir. KAT enzimi hidrojen peroksiti (H_2O_2) su ve oksijene çevirir (Temiz, 2011)



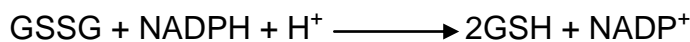
Katalaz yüksek yoğunlukta H_2O_2 'nin bulunduğu ortamda çok etkili bir şekilde aktivite gösterir (Halliwell, 1974). Glutasyon peroksidaz düşük yoğunlukta H_2O_2 'nin bulunduğu ortamlarda aktivite gösterirken Katalaz yüksek yoğunlukta H_2O_2 'nin bulunduğu ortamda aktivite gösterir (Memişoğulları, 2005). Katalaz hidrojen peroksitin konsantrasyonunun yüksek olduğu durumlarda yüksek aktivite gösterir fakat hidrojen peroksitin konsantrasyonunun düşük olduğu durumlarda H_2O_2 yi substrat olarak kullanan diğer antioksidan enzimler (Glutasyon peroksidaz vs.) H_2O_2 yi ortamdan uzaklaştırır (Dat ve ark., 2000). Görev bakımından benzerlik gösteren Katalaz ve Glutasyon peroksidaz (GPx) etki yerleri bakımından farklılık gösterir. GPx sitoplazma ve mitokondrilerde bulunurken, KAT peroksizomlarda bulunur (Temiz, 2011).

1.1.4.1.3. Glutasyon peroksidaz (GPx)

Sitozolde bulunan GPx tetramer yapılı, 4 selenyum atomu içeren, aktif bölgesinde selenosistein bulunan antioksidan bir enzimdir. Yaklaşık 85.000 dalton ağırlığındadır. GPx, H_2O_2 ve lipid peroksitlerin indirgenmiş GSH ile reaksiyona girerek su ve yükseltgenmiş GSH oluşturmasını sağlar (Akpolat, 2000)



GPx' in iki substratı vardır. Bunlardan peroksitler indirgenip alkol olurken, GSH yükseltgenir. Yükseltgenmiş glutasyon (GSSG), Glutasyon redüktaz enziminin aktivitesi sonucu tekrar Glutasyon' a (GSH) indirgenir (Akpolat, 2000).



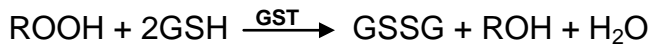
GPx' in insan dokusunda iki farklı formu vardır;

a)Se bağımlı GPx: substratı H_2O_2 ' dir.

b)Se bağımsız GPx: substratı organik hidroperoksitlerdir.

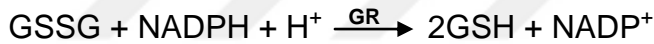
1.1.4.1.4. Glutasyon S-Transferaz (GST)

GST, birçok fonksiyonu bulunan hücre sel detoksifikasyon ve transporttan sorumlu iki protein alt birimi bulunan selenyuma bağımlı ve selenyuma bağımsız iki türü olan antioksidan enzimdir. GST, H₂O₂ ve lipid peroksitlerin redükte glutasyonla (GSH) reaksiyona girerek su ve okside glutasyon (GSSG) oluşmasını katalizleyen enzimdir. GST ayrıca sitokrom P450 tarafından üretilen ara reaktif ürünlerin detoksifikasyonunda ve lipid peroksidasyonunda hücre membranlarının korunmasında etkili olan bir enzimdir (Altun Çolak, 2013).



1.1.4.1.5. Glutasyon Redüktaz (GR)

Flavoprotein yapılı glutasyon redüktaz 478 aminoasitten oluşur. Birbirinin aynı iki polipeptidi de flavin adenin dinükleotid (FAD) içerir. GR okside glutasyonu (GSSG) NADPH' ye bağımlı olarak glutasyona (GSH) katalizleyen bir enzimdir (Altun Çolak, 2013).



GSH' nin yüksek düzeyleri ve GSSG'nin düşük düzeyleri canlılar için oldukça önemlidir. GSH oksidazlar tarafından tercih edilir çünkü protein sülfidril oksidasyonunu önler. Aynı zamanda protein sülfidlerinin oksidasyonunu geriye de çevirebilir. Yüksek GSSG konsantrasyonu protein sülfidleriyle reaksiyona girer ve proteinleri inaktive eden glutasyon-protein sülfidleri oluşturur. Bu GSH – GSSG oranı Glutasyon redüktaz ve glukoz 6 fosfat dehidrojenaz (G6PD) enzimleri ile kontrol edilir (Temiz, 2011).

1.1.4.2. Nonenzimatik Antioksidanlar

Glutasyon, sistein, melatonin, seruloplazmin, transferrin, miyoglobin, hemoglobin, ferritin, bilirubin, metiyonin, ürat, laktoferrin ve albümin endojen antioksidanlar iken; α-tokoferol (vitamin E), β-karoten-retinol (vitamin A), askorbik asit (vitamin C), folik asit (folat), selenyum, bakır, çinko, polifenoller ve flavonoidler ise eksojen antioksidanlardır (Misso ve Ark., 2005).

1.1.4.2.1. Redükte Glutasyon (GSH)

GSH, tiyol grubu taşıyan glutamik asit, sistein ve glisin amino asitlerinden oluşan bir tripeptittir. Hücrede en fazla sitoplazma mitokondri ve çekirdekte bulunur. Glutasyon oksijenli solunum sonucunda açığa çıkan H_2O_2 ve organik peroksitlerin detoksifikasyonunda rol oynamaktadır. Serbest radikallerin zararlı ve yıkıcı etkilerinin ortadan kaldırılmasını sağlayan antioksidan enzimlerin de substratı olarak görev yapmaktadır (Altun Çolak, 2013).

1.1.4.2.2. Melatonin

Hücresinin çekirdeğine ve hemen hemen bütün organellerine lipofilik özelliği sayesinde ulaşır ve çok zehirli hidroksil ($\cdot OH$) radikalini süpürebilen güçlü bir antioksidandır (Yalçın, 1998).

1.1.4.2.3. Bilirubin

Hidroksil ve süperoksit radikallerinin toplayıcısı olarak görev yapar, hem katabolizmasının son ürünüdür (Aycicek ve Ark., 2005).

1.1.4.2.4. Ferritin, Laktoferrin ve Transferrin

Transferrin ve laktoferrin kan dolaşımındaki serbest demiri taşıyan ana proteinlerdir. Bu proteinler serbest demiri bağlar, böylece hidroksil oluşumu veya lipid peroksidasyonu gibi reaksiyonlara katılmaz. Ferritin ise bu olayın dokuda gerçekleşmesini sağlar. Yani dokudaki serbest demiri bağlayarak oksidatif reaksiyonlara katılmasını engeller (Halliwell and Gutteridge, 1990).

1.1.4.2.5. Sistein

Süperoksit ve hidroksil radikallerini süpürücü olarak görev yapar (Akkuş, 1995).

1.1.4.2.6. Seruloplazmin

Ferro demiri (Fe^{2+}) Ferri demire (Fe^{3+}) yükseltgeyerek fenton reaksiyonunu gerçekleştirir, böylelikle hidroksil radikalının oluşumu engellenmiş olur (Akkuş, 1995).

1.1.4.2.7. Vitamin E (α -tokoferol)

Tokoferol yapılıdır ve α -tokoferol en çok bulunan şeklidir. Dokulardaki en önemli peroksidasyon zinciri kırıcı antioksidandır (Akkuş, 1995). Hücre zarlarında bulunan fosfolipitlerdeki yağ asitlerini serbest radikallerin etkisinden koruyan ilk basamak savunma mekanizmasını oluşturur (Tietz, 1995).

1.1.4.2.8. Vitamin C (Askorbik Asit)

Ketolakton yapıda olan askorbik asit suda çözünebilen güçlü bir antioksidandır (Barber and Harris, 1994). Suda eriyen lipid peroksidasyonu ürünlerini ve peroksil radikallerini etkisiz kılmakta öncelikli olan antioksidandır (Martha, 2000; Cowie, 2002).

1.1.4.2.9. Vitamin A (β -karoten)

Vitamin A, peroksil radikallerinin lipid peroksidasyonunu başlatmadan önce peroksil radikalleriyle birleşip hidroperoksit üretimini yaymalarını engeller ve lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonlarını kırıcı işlev görür. Retinol etkili peroksil radikali temizleyici bir antioksidandır (Vince, 1999).

1.1.4.2.10. Fenolik Bileşikler

Bitkilerin ikincil metabolizma ürünleri olup bitkilerde en yaygın grup olarak tanımlanır. Fenolik bileşikler, bitkilerin kök, gövde, tohum ve yapraklarında bulunabilir (Coşkun, 2006; Aydın ve Üstün, 2007). Fenolik bileşikler; fenolik asitler ve flavonoidler olmak üzere ikiye ayrılır. Flavonoidler meyve ve sebzelerin, bitkisel çayların yapılarında bulunan polifenolik antioksidanlardır. Fenolik bileşiklerin bir kısmı meyve ve sebzelerin lezzet anlamında özellikle acı ve burukluk tadının oluşmasında etkilidirler. Meyve ve sebzelerin renk tonlarının oluşmasında da etkili oldukları gibi enzimatik esmerleşme gibi etkileri de vardır. Bu özellikler meyve ve sebzeler ile bunlardan elde edilen gıdalar için de önemlidir (Zor, 2007; Güngör, 2007).

Meyveler içerdikleri fenolik bileşiklerin antioksidatif ve antimikrobiyal etkilerinden dolayı sağlık üzerinde olumlu etkiler yaparlar. Bu yüzden de fonksiyonel gıda olarak değerlendirilmektedir (Pehlivan ve Güleryüz, 2004). Beslenme fizyolojisi açısından olumlu etkileri olduğu için fenolik bileşiklere biyoflavonoid de denilmektedir. Farklı kaynaklarda P faktörü (Permeabilite faktörü) veya P vitamini olarak da adlandırılmaktadır (Saldamlı, 2007; Cemeroğlu, 2004). Gıda bileşeni olarak da fenolik bileşikler enzim

inhibisyonuna neden olmaları ve kalite kontrol için kullanılmaları açısından önem taşımaktadırlar (Saldamlı, 2007).

1.2. Doğu Çitlenbiği (*Celtis tournefortii* L.)

Celtis, her yıl yaprağını döken orta boylu ağaçların oluşturduğu kendirgiller (cannabaceae) familyasına ait bir cinstir (Yaltırık, 1998). Yöresel olarak dağan, dağdağan, dardahan, çitemik veya çitlik olarak da isimlendirilen *celtis*, yakacak odun temininde, tarım alanlarında yem olarak kullanılmakta ve yine meyvelerinin tanensiz lezzetli ve besleyici olması nedeniyle kıtlık dönemlerinde hayvanlar için yem olarak tercih edilmektedir (Subba ve ark., 1996). Ülkemizde doğal olarak yetişen dört çitlenbik türünün içinde adi çitlembik (*Celtis australis*) ve doğu çitlenbiği (*Celtis tournefortii*) geniş yer tutmaktadır. Adi çitlenbik Güney Avrupa, Kuzey Afrika, Batı Asya ve Türkiye'nin güney, kuzeybatı ve batı bölgelerinde yayılış gösterirken doğu çitlenbiği Güneydoğu Avrupa, Batı Asya ve Türkiye'nin hemen her yerinde bir yayılışa sahiptir. Adi çitlenbiğin meyvesi, önce yeşil sonra portakal sarısı; olgunlaştığında ise koyu siyah bir renk alırken doğu çitlenbiğinin meyvesi olgunlaştığında kirli sarı veya portakal sarısı bir renk almaktadır. Her iki türünde meyveleri yaklaşık nohut büyüklüğünde boyutu ortalama 9-12 mm'dir (Yaman, 2005; Yücel, 2005). Doğu çitlenbiğinin meyvesinin tatlı ve besin değerlerince zengin ve de lezzetli olması yenilmesine de imkan sağlamaktadır (Subba ve ark., 1996; Yücedağ ve Gültekin, 2008). Doğu çitlenbiğinin ağacının dayanıklı ve elastik yapıya sahip olmasından dolayı odunu kasnak, yayık sopası, kaşık, baston, kürek, tarım aletleri gibi malzemelerin yapımında, oymacılık ve kağıt yapımında kullanılır (Gültekin 2007; Yücedağ ve Gültekin, 2008). Ayrıca Dağdağan'ın (*Celtis tournefortii*) meyveleri antiseptik etkiye sahip olmakla birlikte mide spazmlarını geçirmedi, kumların dökülmesinde, yaraların iyileşmesini sağlamada etkili olabilmektedir. Tohum yaprak ve meyveleri ayrıca kozmetik sanayisinde kullanılmaktadır (Chevallier, 1996; Tardio ve ark., 2006).



Şekil 1. Doğu Çitlenbiği(*Celtis tournefortii*)

2. BÖLÜM

LİTERATÜR BİLDİRİŞLERİ

Bakır, pek çok hücrel reaksiyonun gerçekleşmesi için gerekli olan eser elementlerden biridir. Bakır, mitokondrinin enerji üretmesinde, demir dengesinde, serbest eser miktarı serbest radikallerin detoksifikasyonunda, kollajen ve elastinin çapraz bağ oluşturması, nörotransmitter madde sentezi gibi hücre fizyolojisi için gerekli olan enzimlerin çalışabilmesi için gerekli bir kofaktördür (Kabak ve Gülbahar, 2013). Vücuda yüksek miktarda bakır alımı karaciğer, böbrek, beyin ve kasların disfonksiyonuna neden olurken, eksikliğinde ise dokuların kendini onaramadığı görülmüştür (Ayaz, 2013). Bakırsülfat inorganik bir pestisittir. Mavi renkli ve kokusuzdur. Piyasada, toz şeklinde, suda çözünebilir, mavi granüller ya da kristalize toz şeklinde bulunur (Yeğin, 2013). Bakırsülfat, kültür balıkçılığında balık hastalıklarında dezenfektan olarak kullanılmaktadır. Ayrıca tarım alanlarında bitkilerin haşerelere karşı korunmasında kanallarda zararlı otların kontrolünde kullanılır (Arda vd., 2002; Sağlam ve Ural, 2003).

İÇERİK	MİKTAR
Rutin	0,55 ± 0,05
Morin	0,05 ± 0,00
Kuersetin	0,05 ± 0,00
Kempferol	0,05 ± 0,00
Naringin	0,35 ± 0,05
Resveratrol	0,05 ± 0,00
Vanilik Asit	0,05 ± 0,00
Gallik Asit	29,10 ± 0,25
Kafeik Asit	5,90 ± 0,20
Ferulik Asit	19,45 ± 0,75
Rosmanirik Asit	1,20 ± 0,05

Şekil 2. *Celtis tournefortii* de ki flavonoid ve fenolik asit içerikleri (Keser ve Ark., 2017)

CUPRAC yöntemi kullanılarak yapılan çalışmada çitlembik meyvesinin antioksidan özelliğinin meyve çekirdeğinde daha yüksek olduğu belirlendi. Ayrıca çitlembik meyvesinin toplam antioksidan kapasitesini çekirdek kısmında 0,0082 mmol TR/g, meyve kısmında ise 0,0374 mmol TR/g olarak belirlendi (Babacan, 1014). *Celtis australis*' in ağrı kesici etkisine bakılan çalışmada Asetik asit uyarısına karşı 500 mg/kg dozunda, kabuk ekstresi %59,28, meyve özü % 63,22 ve yağ asiti % 45,79 oranında koruma gösterdiğini belirledi (Semval, 2012). *Celtis Iguanaea* bitkisinin kalp hastalıklarına ve diyabete etkisi araştırılmıştır. *Ci* nin kullanıldığı tedavi grubunda ratların serumlarında Total Kolesterol, LDL Kolesterol seviyelerinin kontrol grubuna göre önemli ölçüde düştüğünü belirtmiştir (Zanchet, 2017). *Celtis iguanaea* bitkisinin ülserle karşı koruyucu etkisine bakıldığında *Ci* nin yaprak ekstraktının antiülserojenik aktivitesi gözlemlenmiştir. Tedavi grubunda ülserin lezyon etkisinin azaldığını aynı zamanda bu ekstraktın farelerde gastrik asit sekresyonunu ve toplam asiditeyi azalttığı gözlemlendi (Martins, 2014). Başka bir *Celtis* türü olan *durandii* nin antihipertansif etkisi fareler üzerinde incelendi. Ekstraktın uygulanmasından sonra farelerde kan basıncının düştüğü gözlemlendi ve bu etki *Celtis durandii* nin diüretik etkisiyle açıklandı (Ntchapda, 2014).

Doğu anadolu bölgesinde, özellikle Siirt yöresinde, hastalıkların önlenmesinde veya iyileştirilmesinde yaygın olarak kullanılan *Ct* ile ilgili yapılan literatür taramalarında fazla çalışmaya rastlanılamamıştır. Oysa *Celtis australis* ve *Celtis occidentalis* gibi *Celtis*'in diğer türleri ile ilgili çalışmalar yapılmış ve olumlu sonuçlar bulunmuş. Dolayısıyla bölgede yaygın olarak kullanılan bu bitkinin de gerçekte hastalıkları önleyici veya tedavi edici özelliğinin olup olmadığını belirlemek amacıyla böyle bir çalışma planlanmıştır.

3. BÖLÜM

MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. DeneYlerde Kullanılan Materyaller

Bu araştırmanın canlı materyali olan sıçanlar (*Wistar albino*) Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi DeneY Hayvanları Ünitesinden temin edildi. Çalışmalar sırasında kullanılacak olan sarf kimyasallar satın alma yoluyla medikaller aracılığıyla temin edildi. Etkileri araştırılacak olan dağdağan Siirt ili yöresinden toplandı.

3.2. Ekstraksiyon

Ekstraksiyon eldesi için meyvenin etli kısmı alınıp toz haline getirilerek etanol-su (3:1 v/v) karışımına eklendi ve 50°C de 750 rpm de ekstraksiyon işlemi gerçekleştirildi. Daha sonra Watmann no:1 kağıdı ile süzülüp santrifüj edildikten sonra 45 µm'lik filtrelerden geçirilerek küçük partiküllerden arındırıldı. Ekstrakt Telstar freze dreyer da liyofilize edilerek hayvan çalışmasında su ile dilue edilerek kullanıldı.

3.3. Ekstrakt İçeriğinin Belirlenmesi

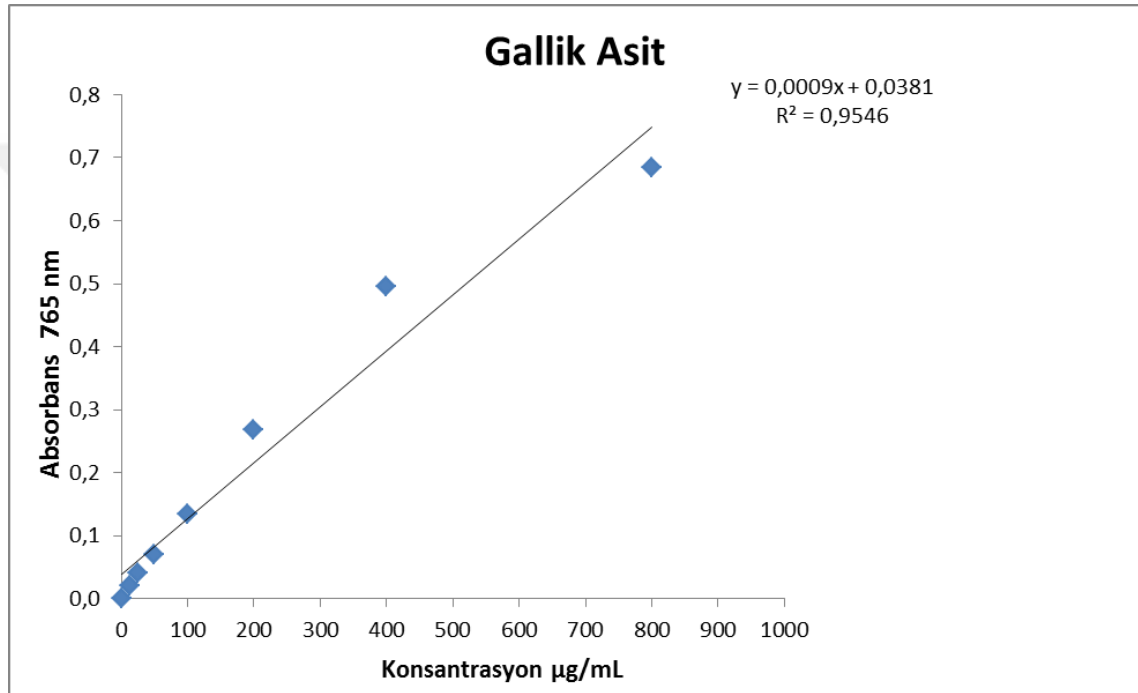
3.3.1. Toplam Fenolik Bileşik Madde İçeriğinin Belirlenmesi

Toplam fenolik bileşik madde tayini Folin-ciocalteau metoduna göre yapıldı (Singleton ve Rossi, 1965). Standart olarak gallik asit kullanıldı. Ct ekstraktındaki toplam fenolik bileşik madde miktarı gallik asite eşdeğer (GAE) olarak hesaplandı.

Toplam fenolik bileşik madde tayini, bazik ortamda fenolik bileşiklerin folin-ciocalteau ayıracını indirgeyerek kendilerini oksitlenmiş hale dönüştüren redoks tepkimesine dayanmaktadır. Folin – ciocalteau bu tepkimede oksitleyici bileşik olarak rol almaktadır. Tepkime sonucunda ortaya çıkan mavi rengin absorbansı ölçülerek bitkinin toplam fenolik bileşik madde tayini yapılmaktadır. Oluşan mavi rengin konsantrasyonu bitkideki toplam fenolik bileşik madde miktarı ile doğru orantılıdır.

Analizde 50 µL gallik asit üzerine 2,5 mL saf su eklendi. Karışım üzerine 0,2 N folin ayırıcından 250 µL eklenip karıştırılarak oda sıcaklığında üç dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra üzerine %10 luk Na₂CO₃ çözeltisinden 750 µL eklenerek oda sıcaklığında karanlık ortamda iki saat inkübe edildi. Daha sonra 765 nm’de absorbansı okundu.

Standart eğrinin hazırlanmasında fenolik bir bileşik olan gallik asit kullanıldı. Aynı işlemler standart olarak kullanılan gallik asit içinde yapıldı ve numunenin 100 gramındaki mg gallik asit eşdeğeri (GAE) (mg GAE/100g numune) hesaplandı.



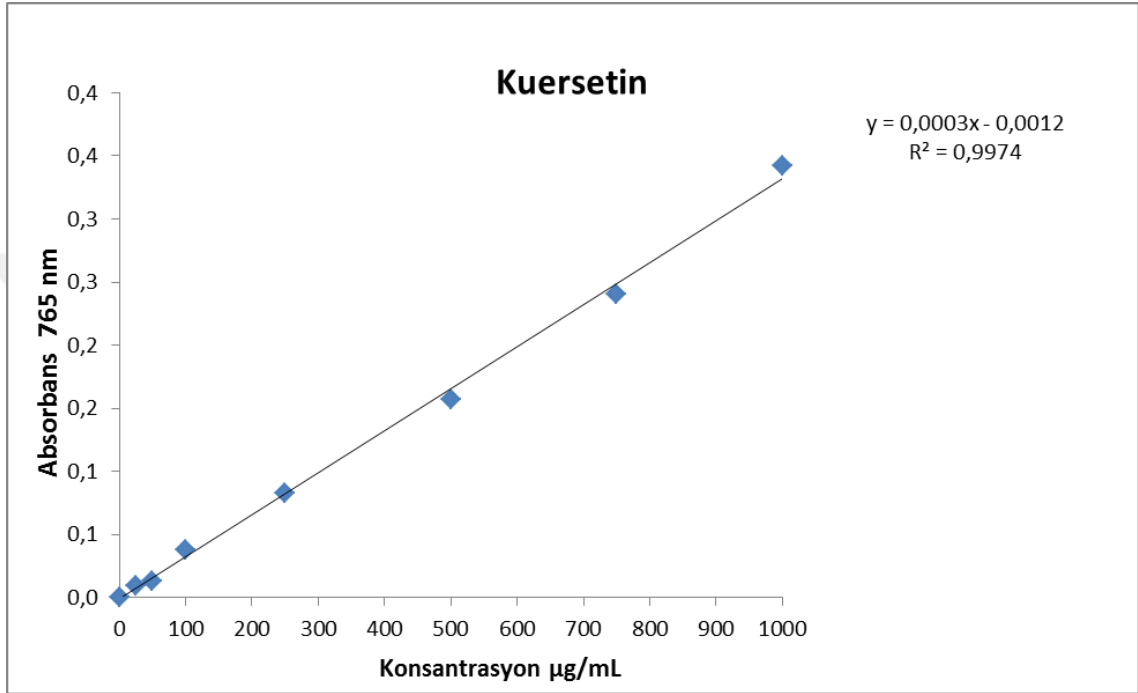
Şekil 3. Toplam fenolik bileşik madde tayini standart eğrisi

3.3.2. Toplam Flavonoid Madde Tayini

Toplam flavonoid maddenin belirlenmesi zhishen ve arkadaşlarının (1999) metoduna göre yapıldı. Çalışmada standart olarak kuersetin kullanıldı. Toplam flavonoid maddenin belirlenmesi AlCl₃ ve NaNO₂ ayıraçlarının alkali ortamda flavonoid – alüminyum bileşiği oluşturarak reaksiyon sonucunda pembe renk meydana gelmesi ile sağlanır. Pembe rengin şiddeti bitkide bulunan toplam flavonoid madde miktarı ile doğru orantılıdır.

Tayinde standart olarak kullanılacak olan 1000 µg/mL kuersetin safsuda çözdürülmesiyle hazırlandı. 1 mL kuersetin çözeltisi üzerine 5 mL saf su eklenip üzerine 0,3 mL %5 lik NaNO₃ çözeltisi eklenerek karışım vortekslenildi. Bu

karişim oda sıcaklığında karanlık ortamda 5 dakika inkübe edildi. Sonra karişim üzerine 0,6 mL %10 luk $AlCl_3$ ilave edilerek kariştırıldı ve oda sıcaklığında karanlıkta 5 dakika inkübe edildi. Sonra karişim üzerine 2 mL NaOH (2M) ekleyip saf su ile 10 mL ye tamamlandı ve 765 nm'de absorbans okundu. Standart için yapılan bu işlem Ct bitkisinin meyvesi için de yapılarak toplam flavonoid madde miktarı belirlendi. Numunenin 100 gramındaki mg kuersetin eşdeğeri (mg QE/100 g numune) hesaplandı.



şekil 4. Toplam Flavonoid Madde Standart Eğrisi

3.4. LD₅₀ Uygulaması

Literatür taramaları sonucu Ct'nin toksisite çalışmalarına rastlanılamamıştır. Bu yüzden biri kontrol olmak üzere 600 mg/kg, 1200 mg/kg ve 2400 mg/kg yüksek dozlarda ekstraksiyonlar hazırlanarak LD₅₀ tespit edilmeye çalışılmıştır. Amaç (eğer varsa) ekstraktın akut toksisitesini göstermektir. Deney uygulaması gerçekteşirilmeden önce Ct ekstraktında 7 günlük LD₅₀ çalışması yapıldı. Her bir grupta 6 sıçan olmak üzere 24 sıçan kullanıldı.

3.5. Deneysel Protokol

Deney hayvanlarından biri kontrol grubu olmak üzere 4 grup oluşturuldu. Her grup 8'er hayvandan oluşmuştur. Hayvanlar *ad libitum* normal sıçan yemi ve su ile beslendi.

Kontrol Grubu; 1ml serum fizyolojik (SF) intragastrik sonda ile her gün 4 hafta boyunca uygulandı.

BS Grubu; 10 mg/kg vücut ağırlığı (bw) bakırsülfat (CuSO_4) çözeltisi pazartesi ve cuma günleri intragastrik sonda ile 4 hafta boyunca uygulandı. Diğer günlerde ise SF uygulandı.

BS+Celtis Grubu; 10 mg/kg bw bakırsülfat çözeltisi 4 hafta boyunca Pazartesi ve Cuma günleri intragastrik sonda ile uygulandı ve hazırlanmış olan ekstrakt 10 mg/kg bw SF ile çözülerek intragastrik sonda ile 4 hafta boyunca hergün uygulandı.

Celtis Grubu; 10 mg/kg bw ekstrakt 4 hafta boyunca hergün SF ile çözülerek intragastrik sonda ile uygulandı.

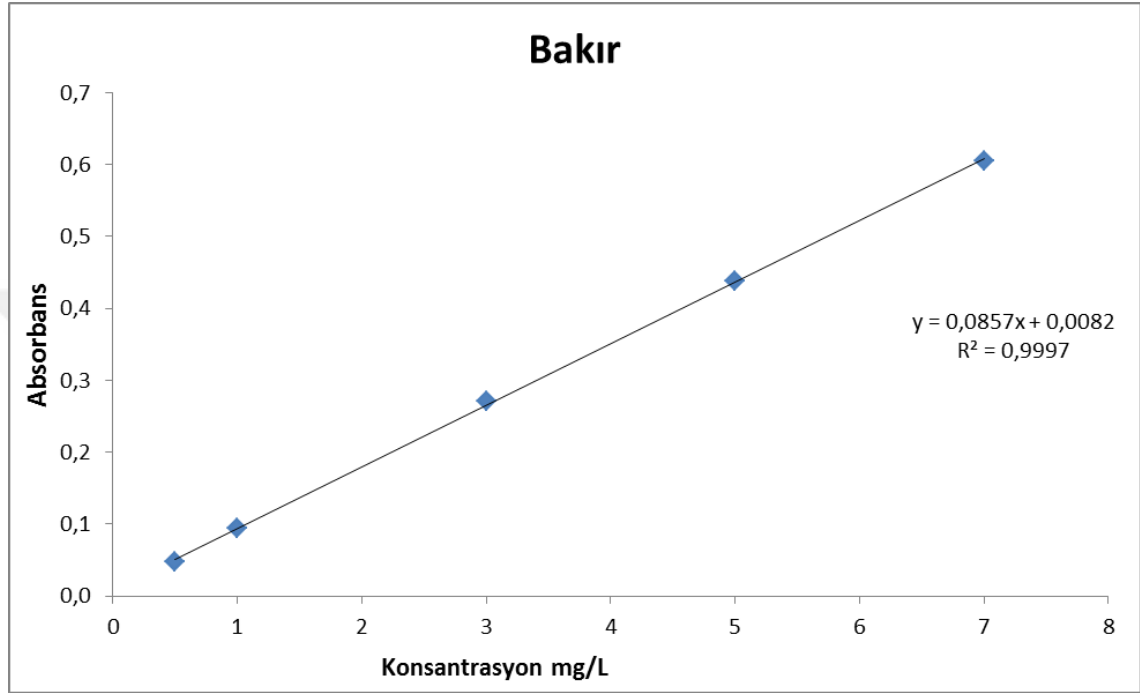
Deney 28 gün devam ettirildi.

3.6. Kan Ve Doku Örneklerinin Alınması

Deneme sonunda sıçanlar ketaminle bayıltılarak diseksiyona alındı. Biyokimya testleri AST, ALT, LDH, ALP için gerekli olan kan enjektörler yardımıyla sıçanların kalbinden alındı ve EDTA'lı tüplere konuldu. Ayrıca alınan kanların serumlarında bakır oranının Thermo marka atomik absorpsiyon spektrometrede (AAS) tayini yapıldı. Sıçanların karaciğer dokusu alınıp fizyolojik suyla yıkanarak kurutuldu ve analizlerin yapılacağı zamana kadar derin dondurucuda (-80°C) saklandı. Analiz esnasında karaciğer dokuları oda sıcaklığına gelinceye kadar kademeli olarak çözdürüldü. Fosfat tuz tamponu (PBS) (pH 7,4) kullanılarak doku homojenatları hazırlandı ve analizlerde kullanılacak olan süpernatant elde edildi. Oksidan dengenin gösterge olarak kullanılacak olan Lipid peroksidasyonu (MDA) ve Total Oksidan Seviye (TOS) tayini yapıldı. Ayrıca antioksidan dengenin göstergesi olarak kullanılacak olan Total Antioksidan Seviye (TAS), Superoksit Dismutaz (SOD), Glutatyon Peroksidaz (GPx) ve Katalaz (KAT) antioksidan enzim aktiviteleri ile GSH düzeyine bakıldı.

3.6.1. Sıçan Serumundaki Bakır Oranı

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında AAS (Atomik Absorbsiyon Spektrometre) cihazında serumlardaki bakır oranı (mg/L) okundu.



Şekil 5. Bakır Standart Eğrisi

3.6.2. Süperoksid Dismutaz (SOD) Aktivite Tayini

Prensip: SOD'un rolü, oksidatif enerji basamağında üretilen toksik süperoksit radikalini (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dismutasyonunu hızlandırmaktadır. Bu metotla ksantin ve ksantin oksidaz kullanılarak süperoksit radikali 2-(4-iodophenyl)-3-(4-nitrophenol)-5-phenyltetrazolium chloride (INT) ile kırmızı boya formuna dönüşür. SOD aktivitesi bu reaksiyonun inhibisyon derecesi ile ölçülür.

Analizin Yapılışı: SOD enzim aktivitesi Randox-Ransod enzim kiti ile üreticinin belirttiği şekilde yapıldı. Kısaca 20 µl örnek 680 µl miks substrat ile karıştırılıp küvete eklenerek Boeco S - 22 UV/VIS spektrofotometrede 505 nm'de 37°C'de ölçüldü (Randox Lab., 1996).

İlk absorbans A_1 30 sn sonra okundu ve eş zamanlı olarak son absorbans A_2 okundu.

3.6.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx) Enzim Tayini

Prensip: Glutasyon peroksidaz (GPx), kumen hidroksidin ile indirgenmiş glutasyonu (GSH) okside eden reaksiyonunu katalizler. Ortamda glutasyon redüktaz (GR) ve nikotin adenin dinükleotid fosfat hidrojen (NADPH) var ise yükseltgenmiş glutasyon (GSSG), NADPH'ın NADP'ye oksidasyonu ile GSH'a indirgenir.

Analizin Yapılışı: Glutasyon peroksidaz enzim aktivitesi, Randox-Ransel enzim kitleri ile üreticinin belirttiği şekilde yapıldı. Kısaca 15 µl örnek 750 µl ayıraç ve 30 µl kümen ile karıştırılarak Boeco S - 22 UV/VIS spektrofotometrede 340 nm'de 37 °C'de ölçüldü (Randox Lab., 1996).

Küvetler karıştırılarak ilk absorbans ve son absorbans değişimi kaydedildi.

3.6.4. Katalaz (KAT) Enzim Tayini

Katalaz (KAT, EC 1.11.1.6) aktivitesi Aebi'nin (1984) metoduna göre çalışıldı. Hidrojen peroksit (H_2O_2) 240 nm 'de maksimum absorbans verir. Deney ortamına ilave edilen H_2O_2 katalaz tarafından su ve oksijene parçalanmakta, bu ise kendini ultraviyole spektrumda absorbans azalması şeklinde göstermektedir. Absorbanstaki bu azalma KAT enziminin aktivitesi ile doğru orantılıdır.

3.6.5. Glutasyon (GSH) Tayini

Hazırlanan doku süpernatantlarında Sülfidril grubu bulundurmayan bütün proteinler çöktürücü çözelti ile çöktürüldü. Oluşan berrak sıvıda indirgenmiş glutasyon elde edildi ve sıvıdaki Sülfidril gruplarının DTNB (5,5-ditio-bis(2-nitrobenzoik asit)) ile reaksiyonu sonucunda sarı renk oluşumunun miktarı ile ölçüldü (Beutler ve Ark., 1963; Rizzi ve Ark., 1988)

Analizin Yapılışı: Hazırlanan süpernatanttan 200 µl alınarak ayrı bir ependorfa aktarıldı. Üzerine 300 µl çöktürücü çözelti eklenerek 5-10 sn vortekslandı. Daha sonra bu çözelti 3500 rpm 4 °C' de 10 dk santrifüj edildi. Santrifüj edilen sıvının 200 µl' si başka bir ependorfa aktarıldı. Üzerine 800 µl fosfat tamponu 100 µl DTNB ayırıcı eklendi. Hazırlanan örnek spektrofotometrede 412 nm dalga boyunda okundu.

3.6.6. Lipid Peroksidasyonu (MDA) Tayini

Prensip: Yağ asitlerinin serbest radikallerle reaksiyonu sonucu oluşan peroksidasyon ürünlerinden malondialdehit, tiyobarbitürik asit ile renkli forma girmesi ile ölçülür (Slater, 1984).

Analizin Yapılışı: Lipid peroksidasyon ürünü malondialdehit seviyesi tiyobarbitürik asit (TBA) reaktifi ile renk reaksiyonu sonucu Boeco S – 22 UV/VIS spektrofotometrede maksimum 532 nm’de absorbanlar ölçüldü. Bir tüpe doku süpernatantlarından 200 µl alınarak üzerine 800 µl fosfat tamponu ve 25 µl bütillenmiş hidroksi toluen (BHT) ile süspanse edildi. Sonra 500 µl %30’luk trikloro asetik asit (TCA) eklendi. Tüpler vorteksle karıştırılarak iki saat -20°C’de buzdolabında tutuldu. Daha sonra çözdürülerek 15 dk 2000 rpm’de santrifüj edildi. Süpernatantın 1 ml’si alınarak başka tüpe aktarıldı. Üzerine 75 µl EDTA Na₂H₂O, 250 µl TBA eklendi. Tüpler vorteksle karıştırılıp ve 15 dk sıcak su banyosunda (90°C) tutuldu. Sonra oda ısısına getirilerek 532 nm’de optik dansiteleri okundu (Slater, 1984;).

3.6.7. Total Antioksidan Seviye (TAS) Tayini

Ölçüm Erel’in (2004) geliştirdiği metoda göre, numune ve ayıraçlar karıştırıldıktan 5 dk sonra spektrofotometrede kinetik okuma yapılarak gerçekleştirildi. Metot, numunede bulunan antioksidanların, kullanılan ayıraçlardaki koyu yeşil renkli ABTS+ (2,2-azinobis-3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit) radikal katyonunu indirgeyerek ABTS molekülüne dönüştürmesi esasına dayanmaktadır. Numunede bulunan antioksidan miktarına bağlı olarak değişebilen ABTS+ radikalinin ABTS’ye indirgenme oranı arttıkça, koyu yeşil olan renk açılmaya, beyazlaşmaya başlamakta; spektrofotometrede 660 nm’de okunan absorban değerlerinin değişimi numunede bulunan total antioksidan düzeyleri ile ilişkilendirilmektedir. Ölçüm Trolox Equivalent standart antioksidan solüsyonu kullanılarak kalibre edildi. Ölçülen TAS düzeyleri mmol Trolox Equivalent olarak ifade edildi.

3.6.8. Total Oksidan Seviye (TOS) Tayini

Ölçüm Erel’in (2005) geliştirdiği metoda göre, numune ve ayıraçlar karıştırıldıktan 3-4 dk sonra spektrofotometrede end-point okuma yapılarak gerçekleştirildi. Metot, numunede bulunan oksidanların analizde kullanılan ayıraçtaki ferrous (Fe⁺²) iyon komplekslerini ferrik (Fe⁺³) forma okside ederek dönüştürme esasına dayanmaktadır. Oksidasyon reaksiyonu sonucu miktarı artan ferrik iyonlar reaksiyonun asidik ortamında bulunan kromojen ile renkli bir

kompleks oluşturmaktadır. Oluşan rengin yoğunluğu numunede bulunan oksidan maddelerin toplam miktarına bağlı olarak değişmektedir. Bu değişimler spektrofotometrede 560 nm'de okuma yapılarak belirlenmektedir. TOS analizi hidrojen peroksit (H_2O_2) ile kalibre edildi ve sonuçlar hidrojen peroksit equivalent litre ($\mu\text{mol } H_2O_2 \text{ Equiv./L}$) olarak ifade edildi.

3.6. OSİ Hesaplama

Toplam peroksitlerin toplam antioksidanlara bölümüyle elde edilen indeks OSİ olarak adlandırılır. OSİ' nin yüksek olması oksidatif stresin arttığını belirtir (Harma ve Erel, 2005).

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) = Total Oksidan Statü (TOS) / Total Antioksidan Statü (TAS) × 100

3.7. Protein Tayini

Protein tayini Lowry ve Arkadaşlarının (1951) metoduna göre yapıldı. Bu metoda göre proteinlerin Cu^{+2} ile reaksiyona girerek Bakır- protein bileşimini oluşturur. Bu bileşiğe Folin-ciocalteau reaktifi eklendiğinde bakır-protein bileşiklerindeki tirozin ve triptofana bağlanarak mavi bir renk oluşturması şeklinde gerçekleşir. Enzim aktiviteleri mg protein şeklinde spesifik aktivite olarak ifade edildi.

3.8 İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilerden ortalama ve standart sapma ($X \pm SD$) hesaplandı. SPSS programı kullanılarak grup ortalamaları arasındaki fark One Way Anova uygulanarak belirlendi. İkili grup karşılaştırmalarında ise POST HOC testlerden Tukey testi yapıldı. Önem derecesi bütün testler için ($p < 0.05$) olarak kabul edildi.

4. BÖLÜM

BULGULAR

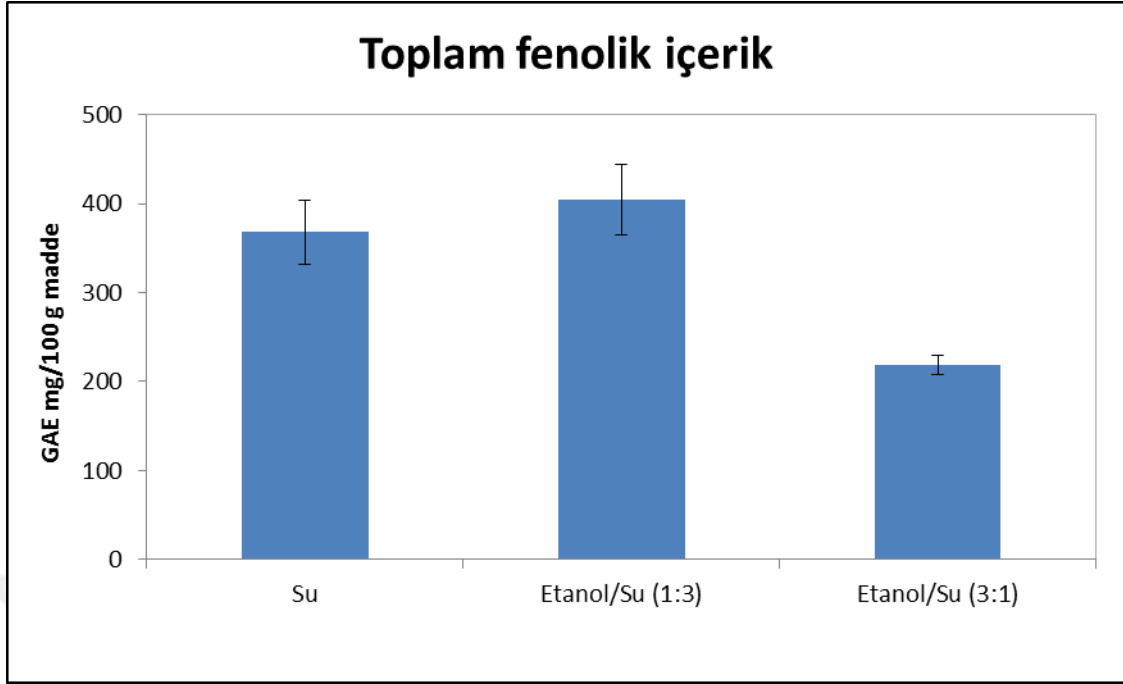
Bu çalışmada *Celtis tournefortii* meyvesinin, bakır sülfat ile sıçan karaciğerinde oluşturulan hasar üzerindeki koruyucu etkisi ve bu bitkinin antioksidan özelliği araştırılmış olup sonuçlar aşağıdaki çizelgelerde ve şekillerde verilmiştir.

Yapılan toksik doz (LD₅₀) uygulaması sonucu doz gruplarında ölüm gerçekleşmemiştir. Sıçanların fiziksel aktivitelerinde bir azalma olmadığı ayrıca dış görünüşlerinde, tüy dökme, tüy rengi ve parlaklığında bir değişim gözlenmemiştir. Ayrıca göz rengi, idrar ve dışkıda olağan dışı bir değişim gözlenmedi.

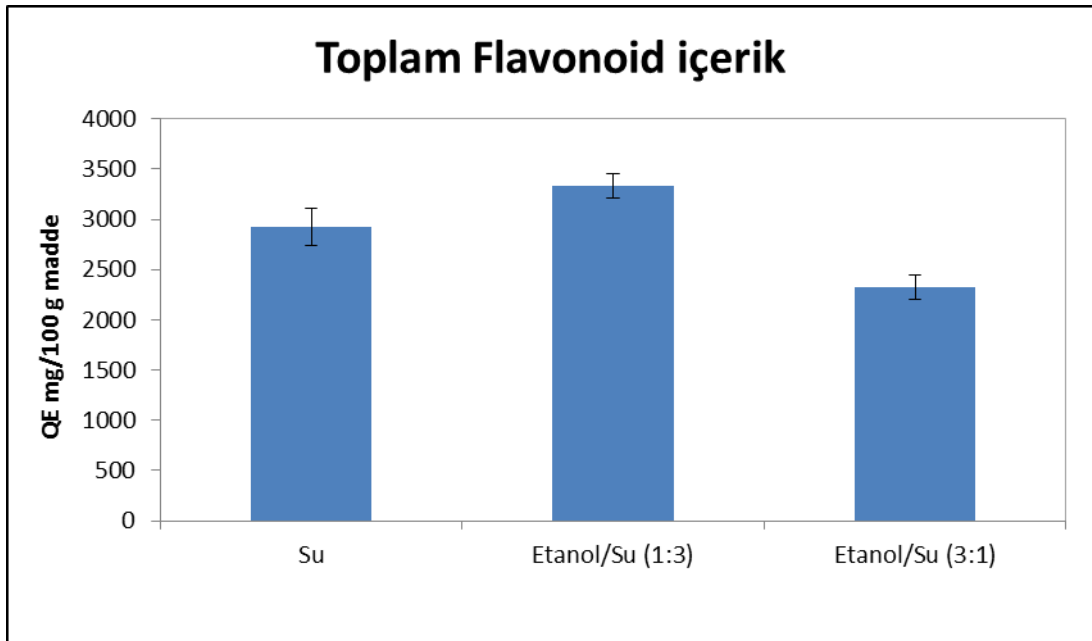
Tablo 1. Farklı Oranlardaki solventlerin Ct Toplam Fenolik İçerik Miktarı ve toplam flavonoid miktarı

Analiz	Su	Etanol:Su(1:3)	Etanol: Su(3:1)
	X ± SD	X ± SD	X ± SD
TFEB	368,3 ± 35,9	404,4 ± 39,5	218,3 ± 11,0
TFLB	2922,0 ± 185,9	3329,0 ± 121,5	2322,0 ± 121,0

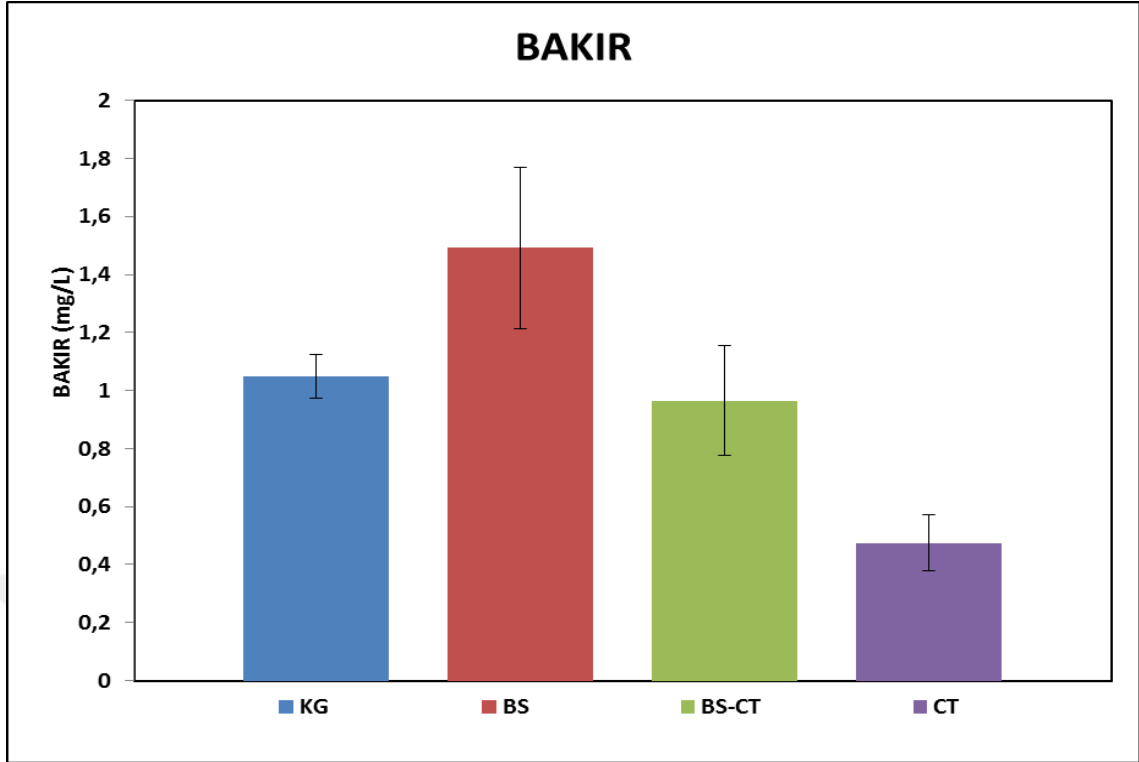
Tablo 1. deki bulgulara göre Toplam fenolik içerik miktarının en düşük değeri Etanol-Su (3:1 v/v) karışımında olduğu, en yüksek miktarın ise 1:3 (v/v) oranında olduğu görülmektedir. Yine tablo 1. de verilen bulgulara göre Toplam flavonoid madde miktarının en düşük olduğu çözelti 3:1 Etanol-Su, en yüksek olduğu karışım ise sudur. Bu nedenle sıçanlara uygulanacak olan ekstrakt 1:3 Etanol-Su karışımıyla hazırlandı.



Şekil 6. Ct Bitkisinin Farklı Oranlarda Solventlerindeki Toplam Fenolik Bileşik Madde Miktarı



Şekil 7. Ct bitkisinin Farklı Oranlarda Solventlerindeki Toplam Flavonoid Madde Miktarı



Şekil 8. Sıçanların Serumlarındaki Bakır Miktarı

Kontrol grubundaki sıçanların serumlarında bulunan bakır miktarı değerleri $1,0477 \pm 0,076$, BS grubunda $1,4912 \pm 0,277$, BS+Ct grubunda $0,9645 \pm 0,188$ ve Ct grubunda $0,4747 \pm 0,097$ olarak bulundu. BS grubunun serumlarında bulunan bakır miktarı diğer gruplardaki sıçanların serumlarında bulunan bakır miktarlarından daha yüksek bulundu. Serumlarında bakır miktarının en az olduğu grup ise Ct grubu olarak gözlemlendi.

Tablo 2. Grupların serum enzim Seviyeleri

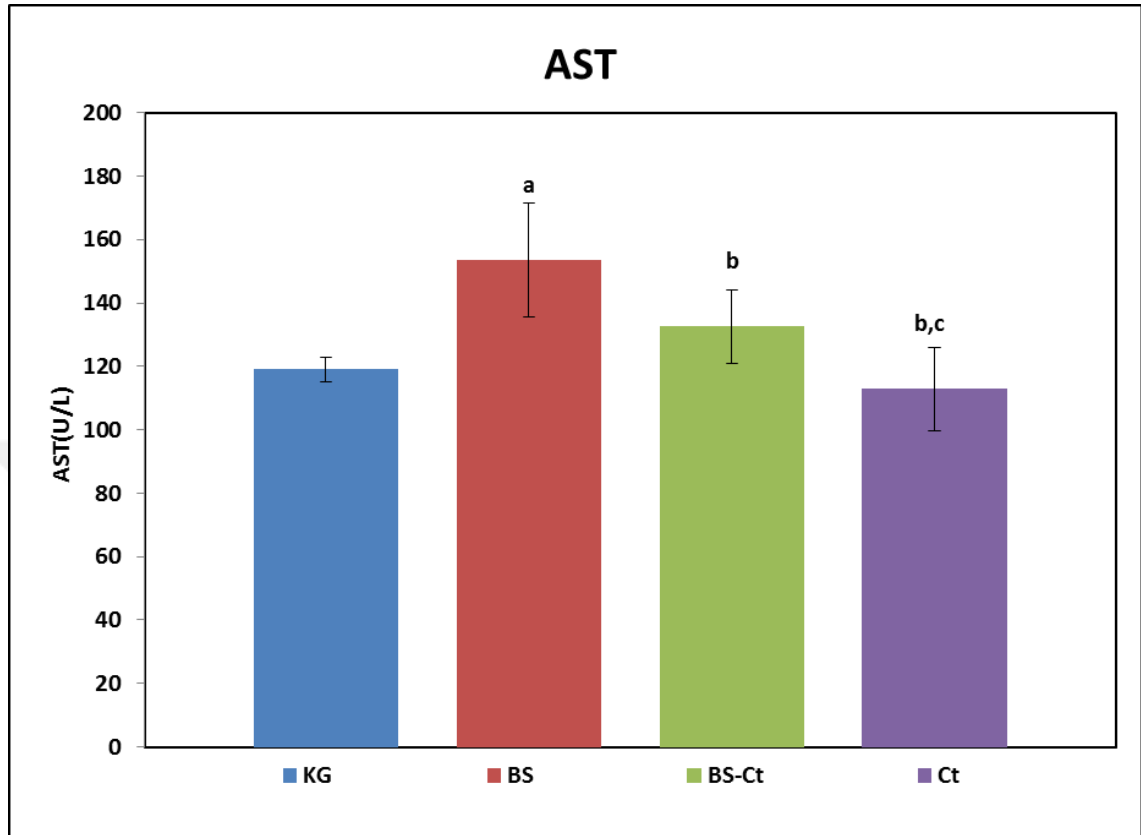
SERUM ENZİMLERİ

SERUM	Kontrol	BS	BS+Ct	Ct
	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD
AST (U/L)	119±3,9	153,4±18 ^a	132,5±11,5 ^b	112,9±13,2 ^{b,c}
ALT (U/L)	34,6±2,4	41±1,5 ^a	35,9±4,5 ^b	34,5±2,6 ^b
LDH (U/L)	1445±318,4	1783,5±268,6 ^a	1589,3±145,2	1227±129,8 ^{b,c}
ALP (U/L)	272,5±26,4	295±69,4	273,4±56,3	219,3±27,1 ^a

a: Kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$).

b: Bs grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.05$).

c: Bs+Ct grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.05$).



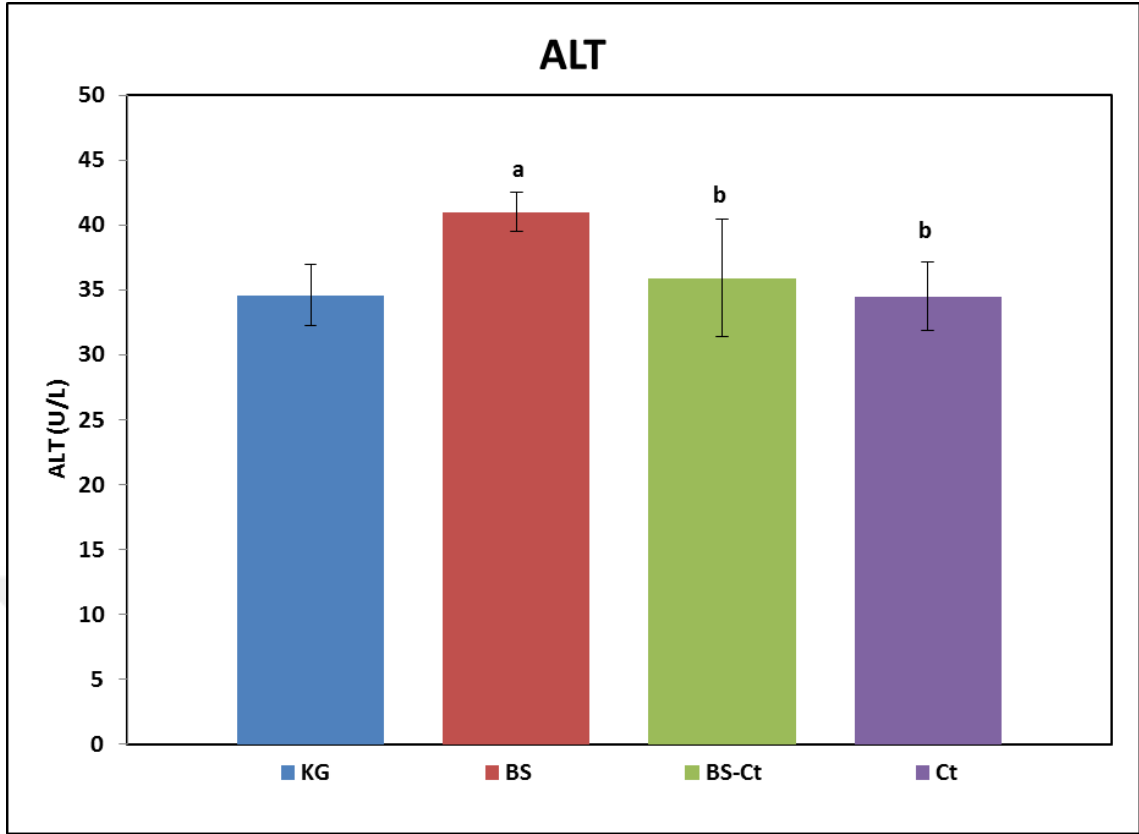
Şekil 9. Bakırsulfat ve Ct uygulanan grupların serumlarında bulunan AST seviyeleri

a: Kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.05$).

b: Bs grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.05$).

c: Bs+Ct grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.05$).

Tablo 2.'deki bulgulara göre, AST seviyelerinde Bs grubunda Kontrol grubuna göre anlamlı bir artma görüldü. Bs+Ct grubunda Bs grubuna göre anlamlı bir azalma gözlemlendi. Ct grubunda Bs ve Bs+Ct grubuna göre anlamlı bir azalma meydana geldi.



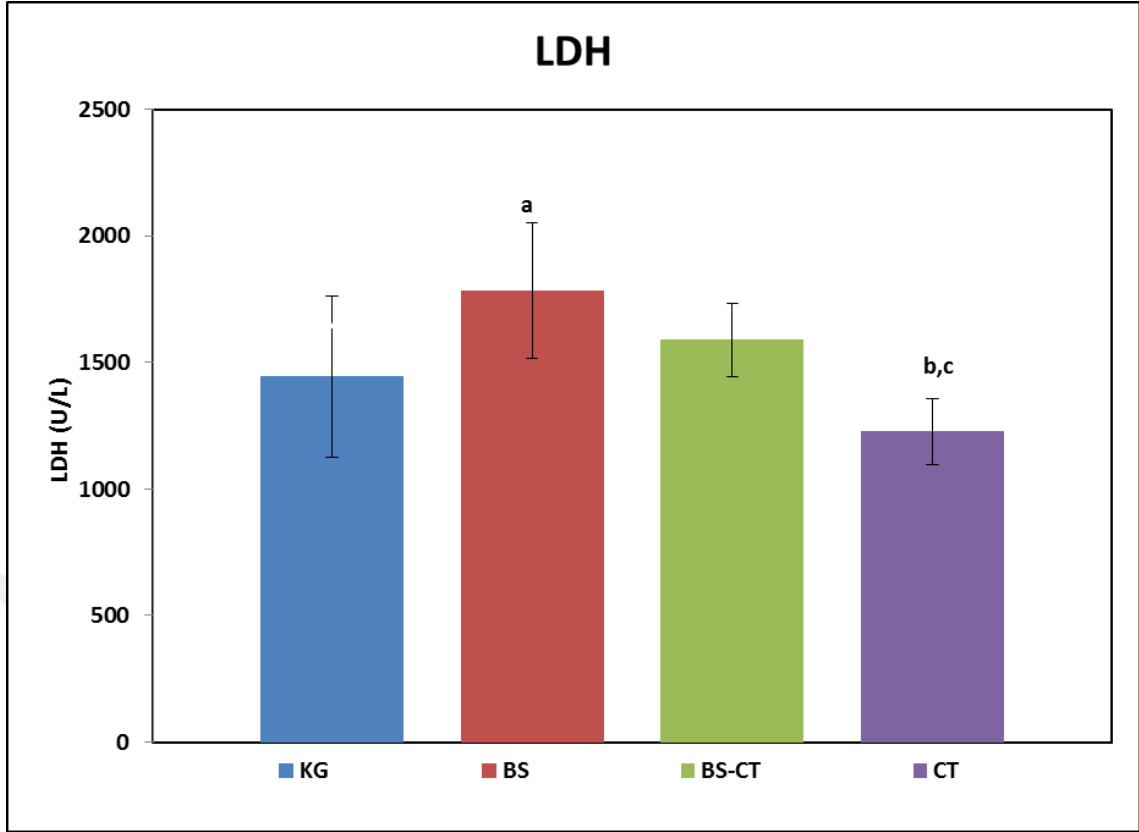
Şekil 10. Bakırsülfat ve Ct uygulanan grupların serumlarında bulunan ALT seviyeleri

a: Kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$).

b: Bs grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$).

c: Bs+Ct grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$).

Tablo 2.' de verilen bulgulara göre, grupların serumlarında bulunan ALT seviyelerinde Bs grubunda Kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı bir artma gözlemlendi. Bs+Ct Grubunda ise Bs grubuna göre anlamlı bir azalma meydana gelirken, Ct grubunda Bs grubuna göre anlamlı bir azalma gözlemlendi.



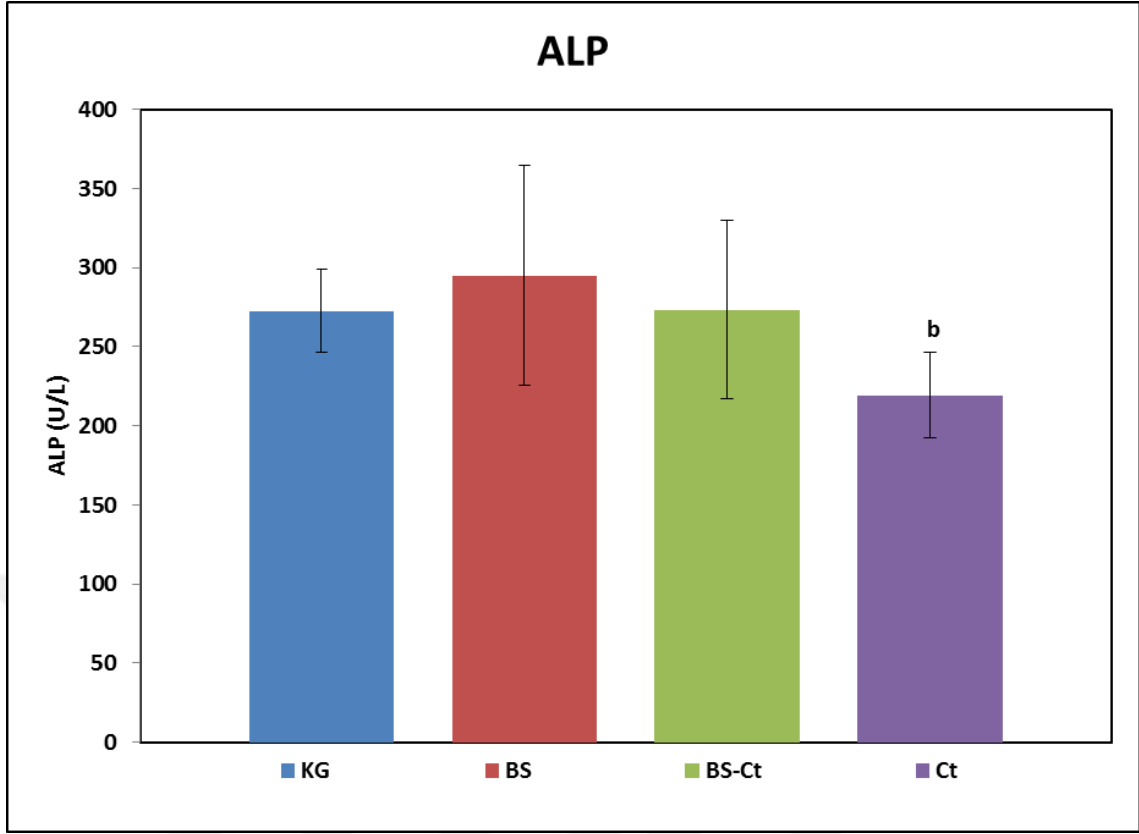
Şekil 11. Bakırsülfat ve Ct uygulanan grupların serumlarında bulunan LDH seviyeleri

a: Kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$).

b: Bs grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$).

c: Bs+Ct grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$).

Tablo 2.' de verilen LDH değerlerine bakıldığında Bs grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir artma gözlemlendi. LDH seviyesi Bs+Ct grubunda Bs grubuna göre azalmasına rağmen istatistiki açıdan bir fark bulunamamıştır. Diğer taraftan Ct grubunda LDH seviyesi BS grubuna göre istatistiki olarak anlamlı azaldı.



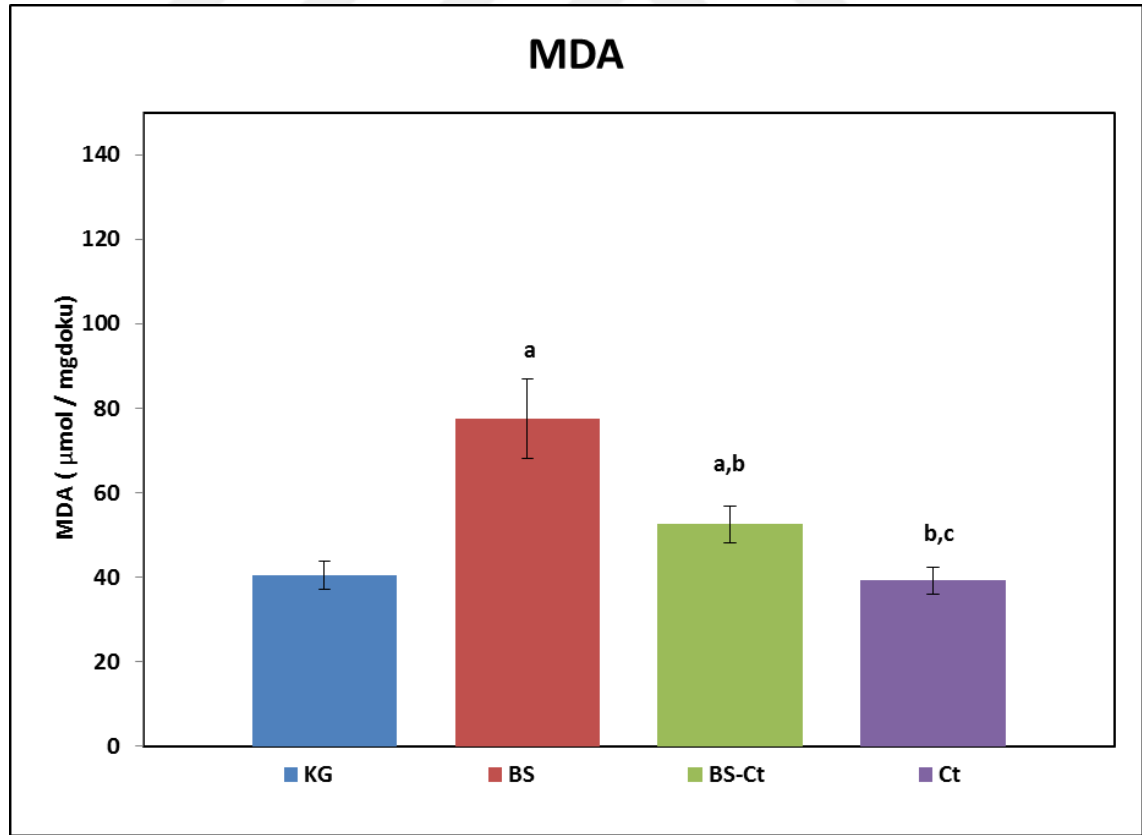
Şekil 12. Bakır sülfat ve Ct uygulanan grupların serumlarında bulunan ALP seviyeleri

b: Bs grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$).

Tablo 2.' de verilen ALP seviyesine bakıldığında Ct grubunda Bs grubuna göre anlamlı bir azalma gözlemlendi. Ancak diğer deney grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo 3. Sıçan Karaciğerindeki MDA, GSH, SOD, KAT ve GPx Değerleri

Oksidan ve Antioksidan Parametreler				
	Kontrol	BS	BS+Ct	Ct
	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD
MDA(μ mol/g)	40,39 \pm 3,24	77,55 \pm 9,43 ^a	52,53 \pm 4,38 ^{a,b}	39,18 \pm 3,19 ^{b,c}
GSH(nmol/mg)	5,68 \pm 0,74	4,43 \pm 0,24 ^a	5,11 \pm 0,49 ^b	6,97 \pm 0,3 ^{a,b,c}
SOD(Eu/mgprotein)	42,946 \pm 2,31	34,161 \pm 3,51 ^a	38,127 \pm 2,77	46,791 \pm 5,36 ^{b,c}
KAT(Eu/mgprotein)	3,57 \pm 0,160	2,6 \pm 0,261 ^a	3,11 \pm 0,214 ^{a,b}	3,74 \pm 0,497 ^{b,c}
GPx(Eu/mgprotein)	5,698 \pm 0,53	3,758 \pm 0,48 ^a	4,722 \pm 0,63 ^{a,b}	6,680 \pm 0,81 ^{a,b,c}

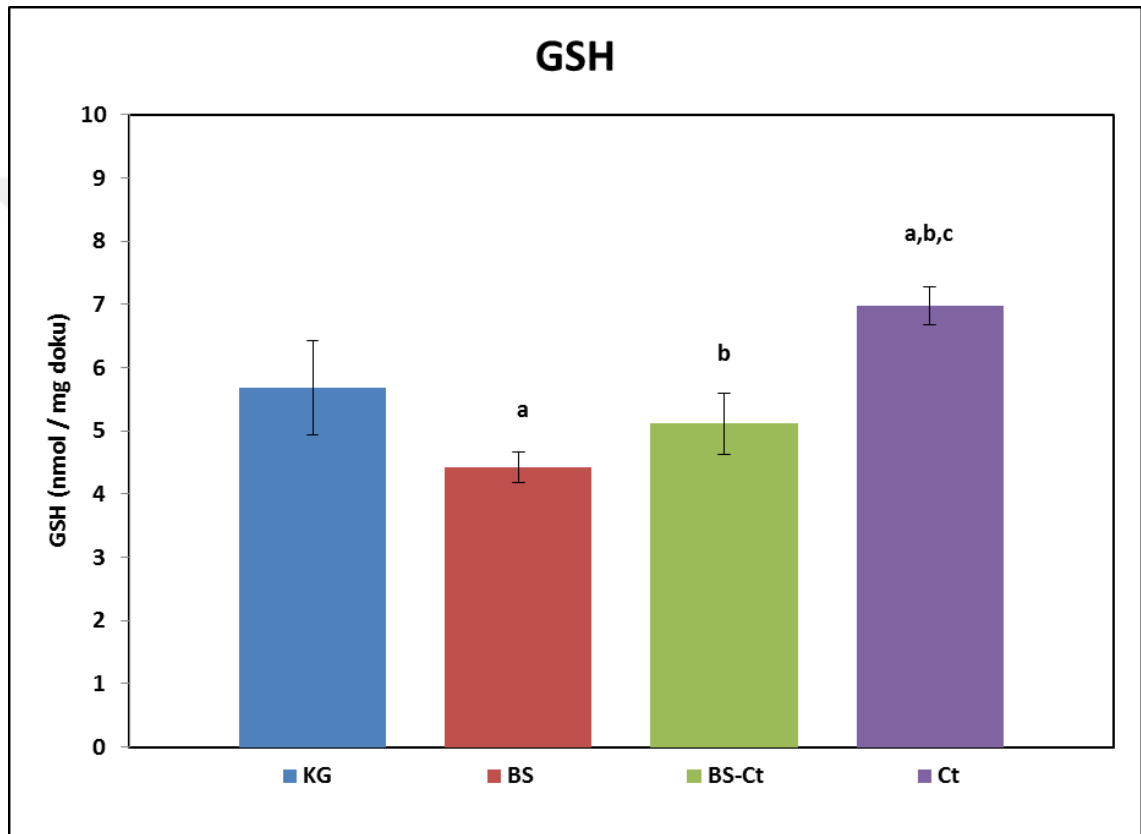
**Şekil 13.** Bakırsülfat ve Ct uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki MDA düzeylerinin karşılaştırılması

a: Kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.05$).

b: Bs grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.05$).

c: Bs+Ct grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.05$).

Tablo 3.' de verilen MDA sonuçlarına göre Bs grubunda Kontrol grubuna göre anlamlı bir artma gözlemlendi. Bs+Ct grubunda MDA düzeyi Bs grubuna göre istatistiki olarak anlamlı azalmadı. Ct grubunda MDA düzeyi kontrol grubu seviyesinde seyrederek Bs+Ct ve Bs gruplarına göre anlamlı azaldı.



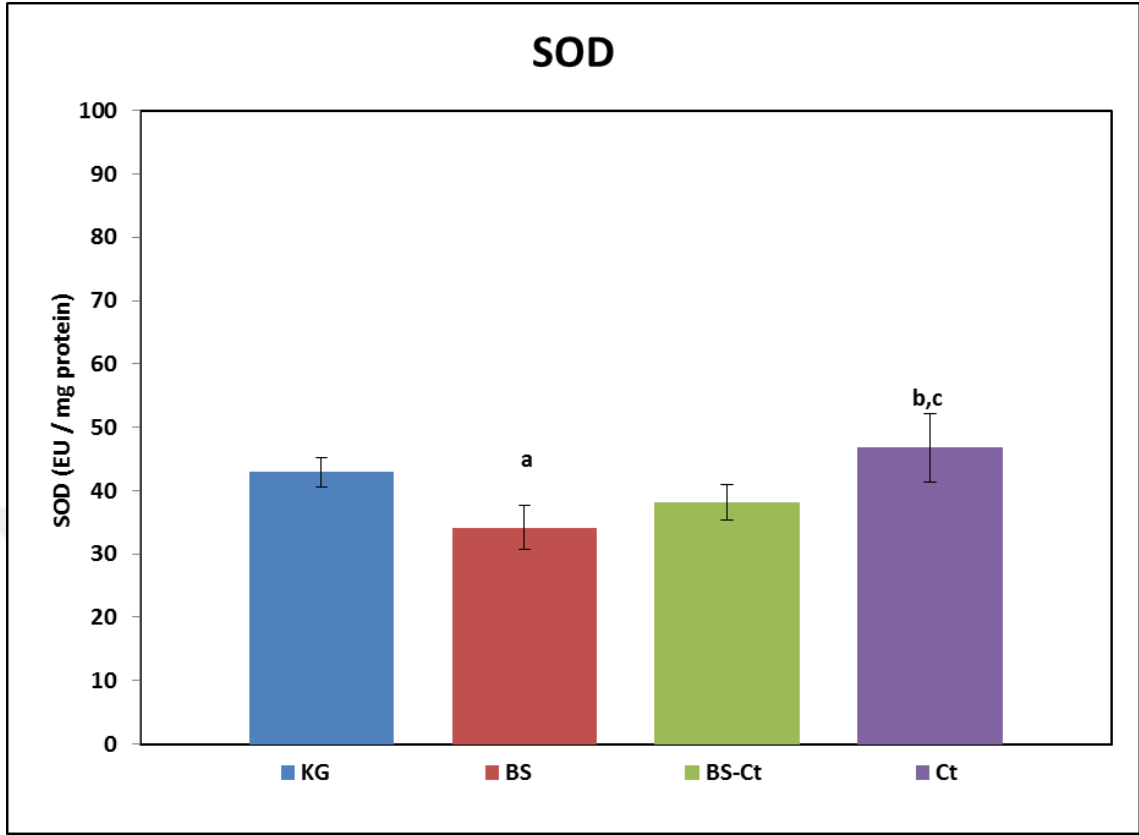
Şekil 14. Bakırsülfat ve Ct uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki GSH düzeylerinin karşılaştırılması

a: Kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.05$).

b: Bs grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.05$).

c: Bs+Ct grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.05$).

Tablo 3.' de elde edilen bulgulara göre GSH seviyesi, Bs grubunda Kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalma gösterdi. Diğer taraftan Bs+Ct grubunda Bs grubuna göre istatistiki olarak anlamlı arttı. Ct grubunda ise GSH, kontrol grubu dahil tüm gruplardan anlamlı olarak daha yüksek seviyede bulundu.



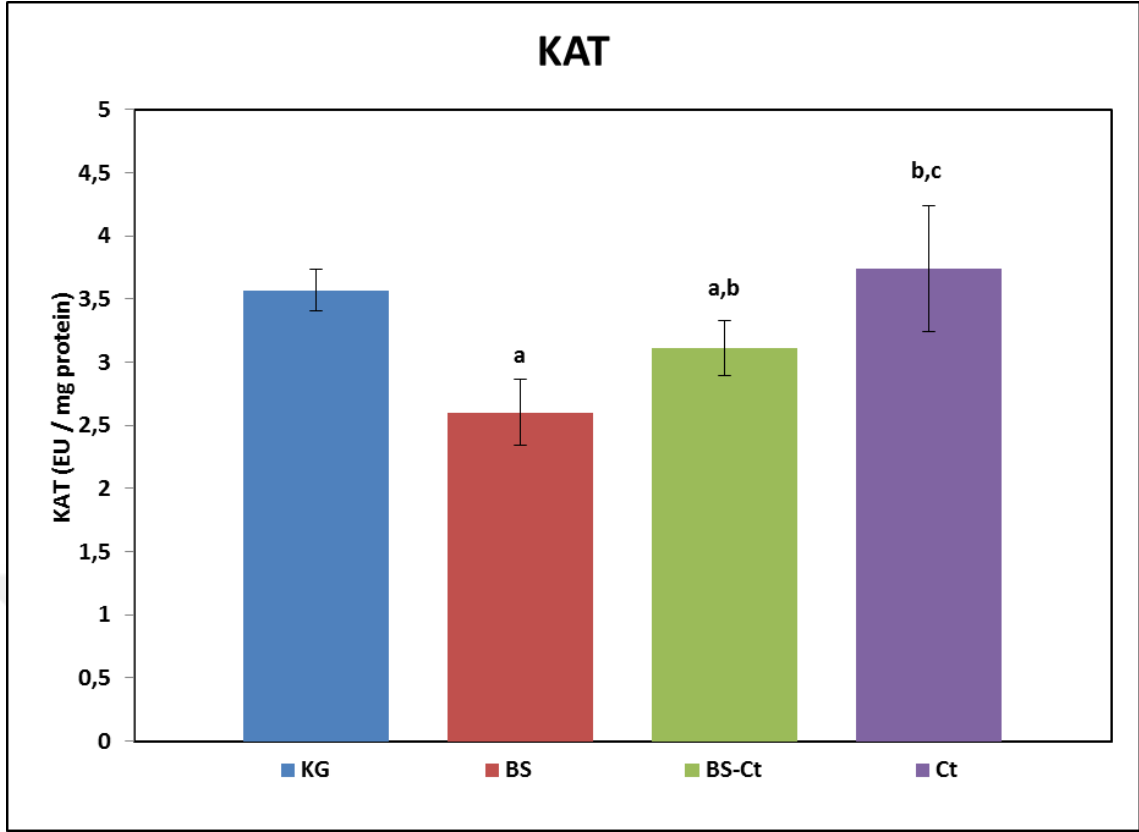
Şekil 15. Bakırsulfat ve Ct uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki SOD aktivitelerinin karşılaştırılması

a: Kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$).

b: Bs grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$).

c: Bs+Ct grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$).

Tablo 3.' de verilen SOD aktivitelerine göre, Bs grubunda Kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalma gözlemlendi. Bs+Ct grubunda ise SOD aktivitesi Bs grubuna göre anlamlı olmamakla birlikte az da olsa artış gösterdi. Diğer taraftan Ct grubunda Bs+Ct ve Bs gruplarına göre anlamlı bir artma gözlemlendi.



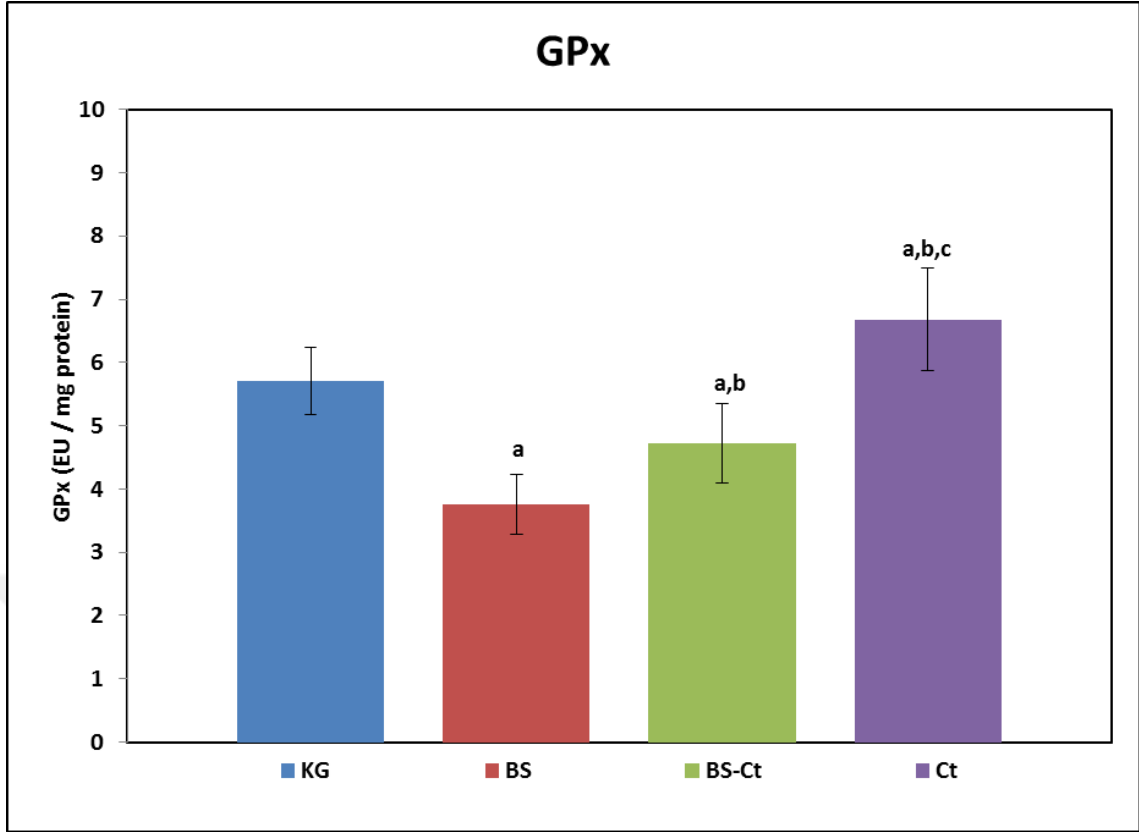
Şekil 16. Bakırsülfat ve Ct uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki KAT aktivitelerinin karşılaştırılması

a: Kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$).

b: Bs grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$).

c: Bs+Ct grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$).

Tablo 3.' de verilen KAT aktivitelerine göre, Bs grubunda Kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma gözlemlendi. Bs+Ct grubunda ise KAT aktivitesi Bs grubuna göre istatistiki açıdan anlamlı arttı. Ct grubunda da Bs+Ct ve Bs gruplarına göre anlamlı bir artma tespit edildi.



Şekil 17. Bakırsülfat ve Ct uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki KAT aktivitelerinin karşılaştırılması

a: Kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$).

b: Bs grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$).

c: Bs+Ct grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$).

Tablo 3.' de elde edilen bulgular değerlendirildiğinde, Bs grubunda kontrol grubuna göre GPx aktivitesindeki düşüş istatistik olarak manidardır. Buna karşın Bs+Ct grubunda Bs grubuna göre GPx aktivitesi anlamlı olarak artma göstermiştir. Ayrıca Ct grubunda tüm gruplara göre tespit edilen GPx aktivite yüksekliği istatistik olarak anlamlıdır.

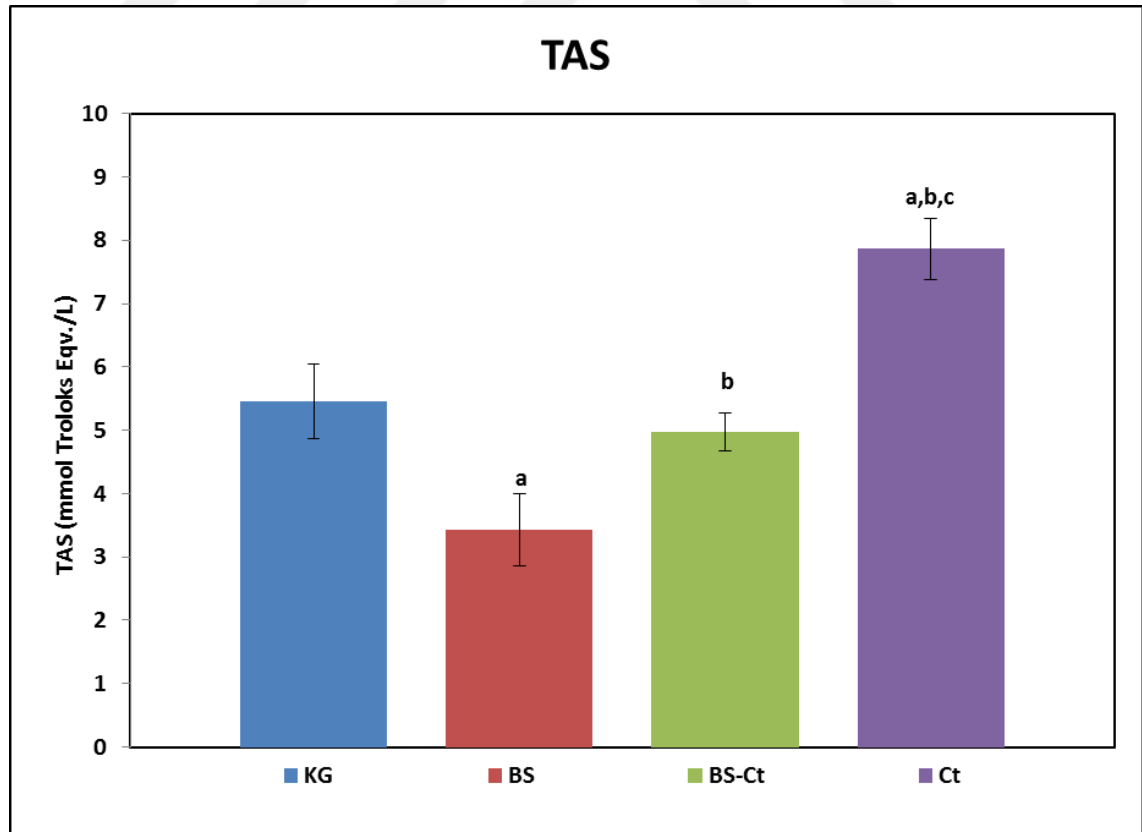
Tablo 4. Bakırsülfat ve Ct meyvesi uygulanan grupların karaciğer dokularındaki TAS, TOS ve OSİ düzeyleri

TOPLAM OKSİDAN ve ANTİOKSİDAN PARAMETRELER				
ANALİZLER	Kontrol	BS	BS+Ct	Ct
	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD
TAS	5,45±0,59	3,42±0,57 ^a	4,98±0,3 ^b	7,86±0,48 ^{a,b,c}
TOS	40,18±4,26	54,39±4,11 ^a	47,37±3,38 ^{a,b}	36,32±3,39 ^{b,c}
OSİ	749,74±144,03	1629,5±294,38 ^a	943,63±59,3 ^b	475,49±57,17 ^{b,c}

a: Kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlıdır (p<0.05).

b: Bs grubu ile arasındaki fark anlamlıdır (p<0.05).

c: Bs+Ct grubu ile arasındaki fark anlamlıdır (p<0.05).



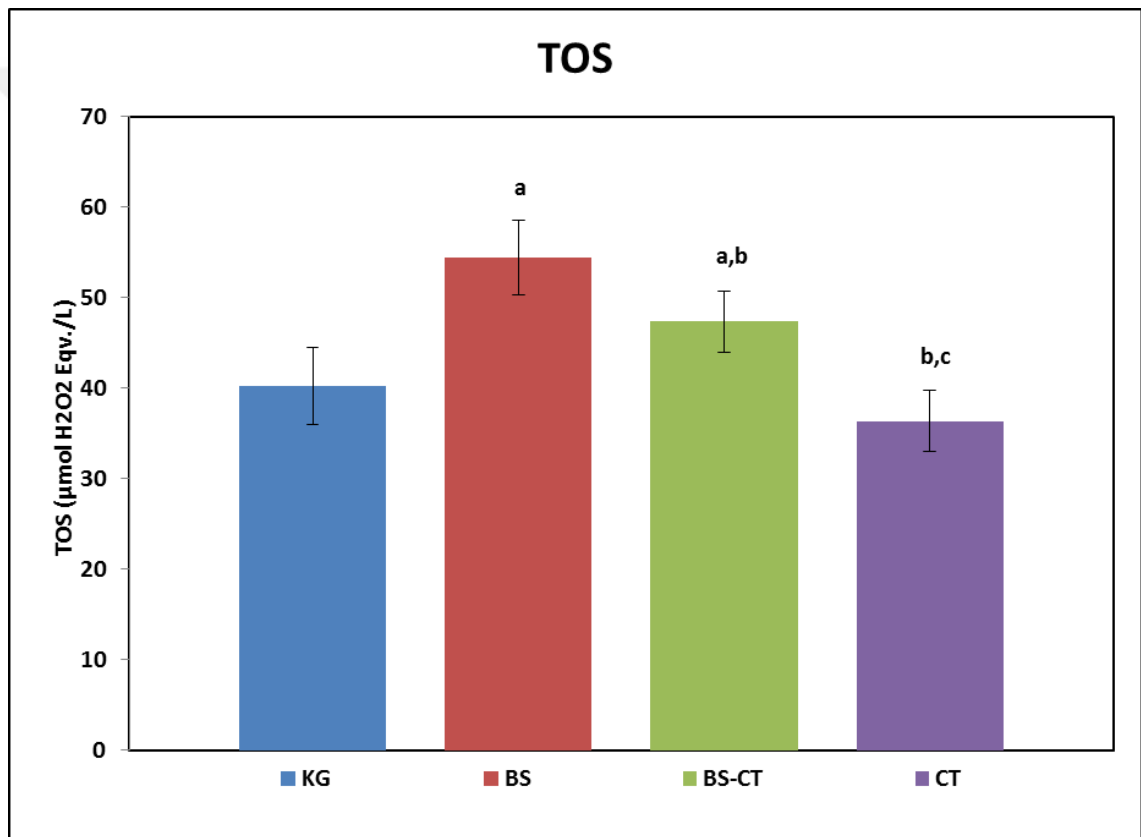
Şekil 18. Bakırsülfat ve Ct uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki TAS düzeylerinin karşılaştırılması

a: Kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.05$).

b: Bs grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.05$).

c: Bs+Ct grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.05$).

Tablo 4.' deki bulgulara göre karaciğer dokusunda TAS düzeyi, Bs grubunda Kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma göstermiştir. Bs+Ct grubunda Bs Grubuna göre TAS anlamlı olarak artmıştır. Ayrıca Ct grubundaki TAS düzeyinin tüm gruplara göre yüksek çıkması istatistik olarak anlamlıdır.



Şekil 19. Bakırsülfat ve Ct uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki TOS düzeylerinin karşılaştırılması

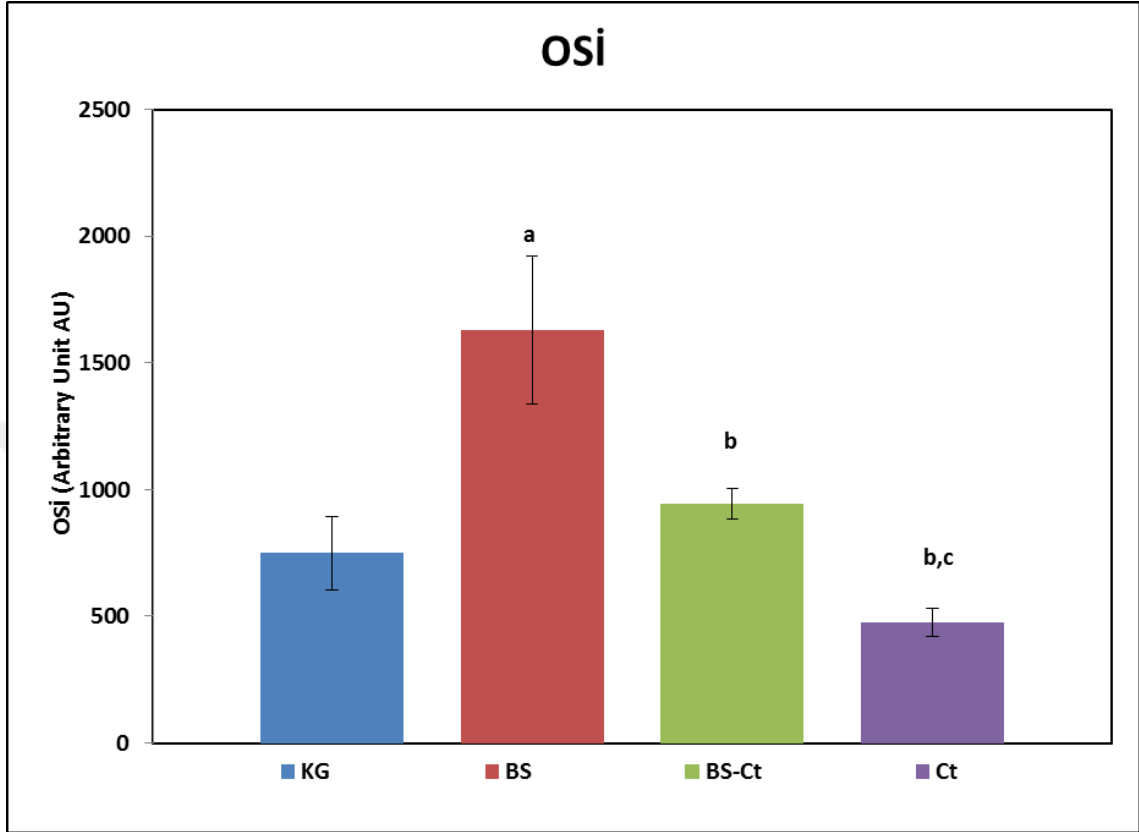
a: Kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.05$).

b: Bs grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.05$).

c: Bs+Ct grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.05$).

Tablo 4.' de Bs grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında TOS düzeyinin yüksek çıkması istatistiki olarak manidar bulunmuştur. Diğer taraftan Bs+Ct

grubu BS grubuna göre TOS düzeyi bakımından anlamlı olarak düşüktür. Ayrıca Ct grubunda TOS düzeyi Bs ve BS+Ct gruplarına göre anlamlı, kontrol grubuna göre de anlamlı fark olmayacak şekilde düşük bulunmuştur.



Şekil 20. Bakırsülfat ve Ct uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki OSİ düzeylerinin karşılaştırılması

a: Kontrol grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$).

b: Bs grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$).

c: Bs+Ct grubu ile arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.05$).

Tablo 4.' de elde edilen bulgular OSİ düzeyi bakımından Bs grubunda Kontrol grubuna göre iki kattan daha fazla olduğu görülmektedir. Bs+Ct grubunda Bs grubuna göre stres indeksi anlamlı olarak azalmıştır. Ayrıca en düşük oksidatif stres indeksi olan Ct grubunun BS ve BS+Ct gruplarıyla olan anlamlılığı dikkat çekicidir.

5. BÖLÜM

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmada kullanılan *Celtis tourneforti* bitkisinin fenolik ve flavonoid madde miktarları tayin edilmiştir. Toplam fenolik bileşik madde miktarının en yüksek içeriğini EtOH:Su 1:3 ekstraktında 404,4 mg GAE/g, toplam flavonoid madde içeriğinin de en yüksek yine EtOH:Su 1:3 ekstraktında 3329,0 QE mg/g olarak belirlendi. Toplam fenolik bileşik madde miktarı ve toplam flavonoid madde miktarının en yüksek içeriklerin EtOH:Su 1:3 ekstraktında açığa çıktığından dolayı çalışmada da bu oranlar tercih edilmiştir.

El Abbouyi ve ark., (2015) yaptığı bir çalışmada toplam fenol, flavonoid ve *Celtis australis*'in çekirdeklerinden çıkarılmış olan etil asetat ekstraktının yoğunlaştırılmış tanenlerinin içeriklerini bu bileşiklerden yüksek seviyede olduğunu belirtmişlerdir. Aynı zamanda, yoğunlaştırılmış tanen içeren en önemli grup (%58,1) olduğunu ve bunu fenollerin (%41,4), flavonoidlerin (%0,5) takip ettiğini belirtmişlerdir. Özrenk ve ark., (2011) ise Ct meyve kabuğunu incelemişler ve linoleik asit miktarının yüksek olduğunu ve bunun ardından oleik asidin geldiğini belirlemişlerdir. Yine Özrenk ve Ark. (2011) meyve ve kabuk arasındaki kısımda Palmitik asit miktarı %5,42, Palmitoleik asit miktarı %0,14, stearik asit miktarı %2,95, oleik asit miktarı %17,18, linoleik asit miktarı %72,72, linolenik asit miktarı %0,50 ve arakhidik asit miktarı %0,27 olarak bulmuştur. Kabuktan sonraki kısımda yüksek yoğunlukta linoleik asit bulunmakla birlikte ardından oleik asit gelmektedir. Polat (2012) Ct meyvesinin EtOH:Su 1:1 solventi ile yaptığı çalışmada, total fenolik bileşik madde miktarını 5,33 mg GAE/g olarak tespit etmiştir. Geçibesler (2016) Ct' nin metanolik ekstraktında yaptığı çalışmada toplam fenolik bileşik madde miktarını yaprakta 284,67 mg GAE/g, meyvede 143,52 mg GAE/g, dallarda ise 178,61 mg GAE/g olarak belirlemiştir. Böylece en yüksek toplam fenolik bileşik madde miktarının yaprakta olduğu sonucuna varmıştır. Yıldırım ve ark., (2017) *Celtis tournefortii* meyvesinin metanol ile hazırladıkları ekstraktında fenolik içeriğinin 6,67 mg GAE/g flavonoid içeriğini ise 1,93 mg/g QE olarak tespit etmişlerdir.

Ekstraksiyon sonucu *Celtis tournefortii* meyvesinin herhangi bir toksik etkisinin olup olmadığını tespit etmek için yapılan letal doz (LD₅₀) uygulaması sonucu hiçbir doz grubunda ölüm gerçekleşmediği görüldü. Letal doz, bir maddenin tek seferde verildiğinde test grubundaki hayvanların % 50'sini öldüren doz olarak tanımlanmaktadır. Yapılan LD₅₀ çalışmasında elde edilen bulgular doğrultusunda Ct'nin yüksek dozlarının güvenilir ve non-toksik olabileceği kanısına varılmıştır. Fakat *Celtis*'in farklı bir türü olan *Celtis iguanaea* üzerinde Gonçalves ve ark., (2015) yaptığı LD₅₀ çalışmasında tuzlu suda çözdürülmüş

olan *Celtis iguanaea* yapraklarını 1 kg'lık rat ve farelere 2000 mg ve 5000 mg dozlarında gavaj yoluyla vermişlerdir. Bunun sonucunda histopatolojik bulgularda nefrotoksisite ve kardiyotoksisite görüldüğünü beyan etmişlerdir. Bu bulgular Ct' nin nontoksik, buna karşın Ci'nin toksik olduğu anlaşılmaktadır. Bu farklı sonucun nedeni muhtemelen bitki ailelerinin aynı, fakat alt türlerinin farklı olmasından kaynaklanmış olabilir.

Yapılan çalışmada sadece bakır verilen gruptaki sıçanların serumlarında AST, ALT, ALP ve LDH aktivitelerinin yükseldiği gözlemlendi. Ancak bakır ve Ct ile beslenen gruptaki sıçanların serumlarında istatistiki olarak anlamlı bir azalma görüldü. Bunun yanında istatistiksel olarak Ct ile beslenen grupta kontrol grubuna göre önemli bir azalma gözlemlendi. Bu bulgu, Ct'nin bakırın oluşturduğu hasarı durdurduğunu ve önemli ölçüde enzim aktivitelerini düşürdüğünü göstermektedir. Benzer şekilde, Hwang ve Ark.(1998)'da yaptıkları bir çalışmada bakır ile beslenen sıçanların ALT ve AST aktivitelerinde artış olduğunu belirlediler. Canlı ve Canlı (2017)'da yaptıkları başka bir çalışmada CuO nanopartiküllerinin (0.5 ve 5 mg / kg bw) ALT düzeylerini artırdığını belirtmişlerdir. Geidam (2014) *Celtis*' in bir başka türü olan *integrifolia* ile yaptığı çalışma sonucunda albino ratlar üzerinde ALP ve LDH serum enzimlerinde önemli bir değişim gözlenmediğini belirtmiştir. Ancak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında AST seviyesinin tedavi (Ct nin kullanıldığı grup) grubunda normalden yüksek olduğunu belirtmiştir. Literatür ve yapılan çalışma sonuçlarına bakıldığında, *Celtis* uygulaması sonucunda serum enzimlerinin yüksek aktivitelerinin düştüğü gözlemlenmiştir.

Bakırsülfat verilen grupta GSH düzeyinde anlamlı bir azalma olduğu gözlemlendi. Bakırsülfat+Ct verilen grupta, bakır sülfat grubuna göre anlamlı bir artış olduğu ve değerlerin kontrol grubu düzeyine yükseldiği, Ct ile beslenen grupta GSH düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yükseldiği görülmektedir. Benzer şekilde, Uzel (1988) yaptığı çalışmada, GSH'in hücrelerde bulunan önemli bir antioksidan bileşik olduğundan ve bu bileşiğin hücre içinde herhangi bir oksidatif stresin yaşanması durumunda hızla tükeneceğinden bahsetmiştir. Arnal (2014) beyindeki iki ana antioksidan molekül α -tokoferol ve GSH seviyelerinin bakır alımından sonra azaldığını, ancak Taurine tedavisinin ardından GSH düzeylerinin yükseldiğini belirtmektedir. GSH antioksidan bir bileşik olup normal canlı yapısında normal miktarda üretilmektedir. Fakat herhangi bir toksisite durumunda miktarı azalmaktadır. Bakır uygulaması sonucu düşen GSH miktarının Bakırla birlikte verilen *Celtis tournefortii* ile yükseltilebildiği belirlendi. Aynı zamanda GSH seviyesi Ct ile beslenen grupta kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Dolayısıyla Ct bitkisinin GSH düzeyini yükseltici ve buna bağlı olarak da antioksidan bir bitki olduğu söylenebilir.

Lipid peroksidasyonu ürünü olan MDA değerlerine bakıldığında, Bs+Ct grubunda Bs grubuna göre anlamlı bir azalma, kontrol grubuna göre de anlamlı bir artış gözlemlendi. Ct grubunda da Bs+Ct grubuna ve Bs grubuna göre anlamlı bir azalma belirlendi. Filali – Ensari (2016) *Celtis australis* bitkisinin antioksidan özelliğini inceleyerek Tbars testinde bu bitkinin insan ve hayvanlar üzerinde antioksidan olarak kullanılabileceğini söylemiştir. Canlı ve Canlı (2017) Ct bitkisinin tedavi grubunda kullanılması sonucunda MDA düzeyinin düştüğünü belirtmektedir. MDA vücutta lipid peroksidasyonu gerçekleştiğini dolayısıyla toksisitenin ya da oksidatif stresin oluştuğunu gösterir. Bu çalışmada da görüldüğü üzere bakırın kullanıldığı grupta oluşan yüksek MDA düzeyleri bakırla birlikte verilen Ct bitkisi sayesinde düşmüştür. Ct grubunda ise daha da düştüğü gözlemlendi. Buna bakılarak Ct bitkisinin lipid peroksidasyonunu önlediğini söyleyebiliriz.

Karaciğerde bulunan antioksidan enzimlerden olan SOD değerlerine bakıldığında, Ct grubunda Bs+Ct grubuna göre anlamlı bir artış belirlendi. Zanchet (2017) *Celtis iguana* bitkisinin ratların karaciğerdeki SOD enzimi aktivitesini yükselttiğini vurgulamıştır. Canlı ve Canlı (2017) CuO partiküllerinin düşürdüğü SOD aktivitesinin Ct tedavisine bağlı olarak yükseldiğini belirtmiştir. Bu çalışma ve literatür sonuçlarına bakıldığında *Celtis*'in SOD aktivitesini yükseltici bir etki gösterdiği anlaşılmaktadır.

Sunulan çalışmada KAT aktivitesi Bs grubunda Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi. Fakat Bs+Ct grubunda, Bs grubuna göre, anlamlı bir artış olduğu görüldü. Ct grubunda da Bs+Ct grubuna göre anlamlı bir artış olduğu kaydedildi. Gedik ve ark., (2017) Krosin uygulaması sonucunda KAT aktivitesinin yükseldiğini gözlemladiler. Zanchet (2017) Katalaz aktivitesinin *Celtis iguana* bitkisinin tedavi grubunda kullanılması sonucu yükseldiğini belirtmiştir. Literatür ve bu çalışma sonuçları *Celtis* bitkisinin KAT aktivitesini yükselttiğini göstermektedir.

GPx aktivitesinde; kontrol grubuyla mukayese edildiğinde, Bs grubunda anlamlı bir azalma, Bs+Ct grubunda anlamlı bir şekilde gerileme kaydedildi. Bs+Ct grubunda Bs grubuna göre anlamlı bir yükseliş olduğu belirlendi. Ct grubunda diğer bütün gruplara göre anlamlı bir artış tespit edildi. Buda Ct'nin GPx üzerine olumlu bir etki yaptığını göstermektedir.

GPx karaciğerde bulunan önemli antioksidan enzimlerdendir. GPx aktivitesinin artması vücutta toksisitenin önlenmesi için çalışıldığının göstergesidir. GPx aktivitesinin normal seviyelerin altına düşmesi vücudun oksidatif stres altında olduğunu gösterir. Sunulan çalışmada tedavi grubunda ve *Celtis* grubunda GPx aktivitesinde görülen artış bakırın bozucu etkisine karşı bir koruyucu etkisinin olduğunu göstermektedir.

TAS değerleri incelendiğinde, kontrol grubu ile mukayese edildiğinde, Bs grubunda anlamlı olarak azaldığı, Bs+Ct grubunda kontrol grubu değerlerine yükseldiğı ve Ct grubunda ise anlamlı şekilde arttığı tespit edildi. Bu sonuçlar, Ct uygulandığı her iki grupta TAS değerlerini anlamlı bir şekilde yükselttiğı belirlendi. TOS değerleri açısından değerlendirildiğinde de, Bs grubunda, kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. Bs+Ct grubu, Bs grubuyla kıyaslandığında anlamlı bir azalma gözlemlendi fakat bu azalma kontrol grubu değerlerine inmemiştir. Ct grubunda bu değerler kontrol grubunun da altında bir değere gerilemiştir. Fakat bu gerileme de anlamlı değildir. Aynı şekilde Karademir ve ark., (2015)'nin yaptıkları çalışmanın analiz sonuçlarına bakıldığında bakırın uygulanması, plazmadaki TOS seviyesini önemli düzeyde ($p<0.05$) artırdığı anlaşılmaktadır. Fakat aynı çalışmada plazmada ki TAS seviyesinde kayda değer bir değişikliğe neden olmadığı ($p>0.05$) bildirilmektedir. Bakır dozunun 2 mg/kg olarak uygulandığı grupta AST düzeyinde önemli bir artış gözlenmezken, ($p>0.05$) 6mg/kg olarak uygulandığı grupta ise istatistiksel olarak anlamlı bir artma gözlemlendiğini belirtmişlerdir($p<0.05$). Aynı zamanda TOS ve AST dışındaki diğer tüm (TAS, ALT) biyokimyasal parametrelerin istatistiksel olarak önemli bir değişim göstermediğini belirtmişlerdir. Canlı ve Canlı (2017) CuO partiküllerine maruz bırakılan sıçanların TAS değerlerinin düştüğünü ve Ct'nin kullanıldığı tedavi grubunda ise TAS değerlerinin yükseldiğini ifade etmişlerdir. Bu sonuçlara bakıldığında bakırın TAS değerini önemli ölçüde düşürürken, TOS seviyesini önemli ölçüde artırdığı görülmektedir. Bununla birlikte Ct bitkisinin TAS seviyesini yükselttiğı TOS seviyesini ise düşürdüğü gözlenmiştir. Oksidatif stres indeksi (OSİ) TOS' un TAS' a bölünerek 100 ile çarpımıyla elde edilen indekstir. OSİ' nin sayısal değerinin küçük çıkması organizma açısından iyi bir sonuçtur. Çalışmamızda osi sonuçlarına bakıldığında istatistiksel olarak BS+Ct grubunda BS grubuna göre anlamlı bir azalma görülmektedir. Aynı şekilde Ct grubunda BS ve BS+Ct grubuna göre anlamlı bir azalma görülmektedir.

Çalışmamızda yapmış olduğumuz analizlerin sonuçlarına bakıldığında istatistiksel olarak olumlu değişimler gözlemlendi. Bu sonuçlar göz önüne alındığında Ct meyvesinin antioksidan özelliğı olduğı ve hepatotoksisiteye karşı koruyucu etkisinin olduğunu oksidatif stresi önleyici bir etki gösterdiğini söyleyebiliriz.

KAYNAKÇA

- Adedapo, A., Jimoh, O., Afolayan, J., Masika, J. (2009). Antioxidant properties of the methanol extracts of the leaves and stems of *Celtis africana*. *Rec. Nat. Prod.*, 3 (1). 23-31.
- Akkuş, İ., (1995). *Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri*. Konya: Mimoza Basım, Yayım ve Dağıtım A.Ş. Yay.
- Akpolat, M. (2000). *Alkolün oluşturduğu serbest radikaller üzerine ibuprofen ve erusik asidin etkileri*. Trakya Üniversitesi: Yüksek lisans tezi.
- Al-Abrash, A. S., Al-Quobaili, F. A., Al-Akhras, G. N. (2000). Catalase evaluation in different human diseases associated with oxidative stres. *Saudi Med. J.*, 21,826-830.
- Aleynik, I. S., Leo, A. M., Ma, Y., Aleynik, K. M., Lieber, S. C. (1997). Polyenylphosphatidylcholine prevents carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation while it attenuates liver fibrosis. *J.Hepatol*, 27, 554-561.
- Altun Çolak, D. (2013). *Dioksinlerin toksik etkilerinin Drosophila kanat benek testi ve biyokimyasal yöntemlerle belirlenmesi ve bu etkilerin farklı antioksidanlar ile giderilmesi üzerine araştırmalar*. Atatürk Üniversitesi: Yüksek lisans tezi.
- Aruoma, O. I. (1998). Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *American Oil Chemists Society*, 75,199-212.
- Arnal, D., Dominici, L., Tacconi, M., Marra, C. A. (2014). Copper-induced alterations in Rat brain depends on route of overload and basal copper levels. *Nutrition*,30,96-106.
- Ayaz, S. (2013). *Bakırsülfatın Physa acuta' nın histopatolojisi üzerine etkileri*. Dicle Üniversitesi: Yüksek lisans tezi.
- Aycicek, A., Erel, O., Kocyigit, A. (2005). Increased oxidative stress in infants exposed to passive smoking. *Eur J Pediatr*, 164,775-778.
- Beutler, E., Duron, O., Kelly, B.M., (1963). Improved method for the determination of blood glutathione. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 61(5), 882-888.
- Canlı, EG., Canlı, M. (2017). Effects of aluminum, copper, and titanium nanoparticles on some blood parameters in Wistar Rats. *Turk J Zool*, 41, 259-266.

- Cemeroğlu, B. (2004). Meyve ve sebze işleme teknolojisi.. Ankara: Gıda Teknolojisi Yayınları. 1. Cilt, 77-88
- Coşkun, F. (2006). Gıdalarda bulunan doğal koruyucular. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, (2) 27-33.
- Cowie, M.R. (2002). Coronary risk-time for a more sophisticated approach. *Eur.Heart J.*, 23,589-591.
- Demple, B. (1990). Oxidative dna damage: repair and inducible cellular responses. *Progress in Clinical & Biological Research*, 340,155-167.
- El Abbouyi, A., Echarrafi, S., filali Ansari, N., El Khyari, S. (2015). Wound healing potential of ethyl acetateof seeds extract from *Celtis australis*. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*, 5(4),759-764.
- Erel, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable abts radical cation. *Clinical Biochemistry*, 37, 277-285.
- Erel, O. (2005). a new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*, 47, 119-129.
- Flohe, L., Ötting, F. (1984). SOD assays. *Methods in Enzimology*, 105,93-101.
- Freeman, B., A., Crapo, J., D., (1982). Biology of disease. Free Radicals and Tissue Injury. *Lab Invest.*, 47(5), 412-426.
- Garcia Sampaio, F.G., Bojjink, C.L., Oba, E.T., Santos, L.R.B., Kalinin, A.L., Rantin, F.T. (2008). Antioxidant defenses and biochemical changes in pacu (*Piaractus mesopotamicus*) in response to single and combined copper and hypoxia exposure. determination of superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities in blood of healthy pediatric subject. *Clinica Chimica Acta*, 322 (1),117-120.
- Geçibesler, İ.H. (2016). Total phenol content and antioxidant activity of methanolic extracts from different parts of Turkish oriental hackberry (*Celtis tournefortii* Lam.). *Symposium on Euroasian Biodiversity SEAB-2016*, 23-27 May 2016, Antalya, Türkiye.
- Gedik, S., Erdemli, M. E., Gül, M., Yiğitcan, B., Bağ, H., Aksungur, Z., Altınöz, E. (2017). Hepatoprotective effects of Crocin on biochemical and histopathological alterations following acrylamide-induced liver injury in wistar Rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 95, 764-770.

- Geidam, M. A. & Adole, O. S. (2014). Effects of the aqueous ethanolic leaves extract of celtis *integrifolia* on liver function of Wister Strain Albino Rats. *International Journal of scientific research and management*, 2(4), 713-718.
- Gilbert, D. L., Colton, C. A. (1999). *Reactive Oxygen Species in Biological Systems: An Inter Disciplinary Approach*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers
- Gonçaves, N. Z., Lino Junior, R. S., Rodrigues, C. R., Rodrigues, A. R., Cunha, L. C. (2015). Acute oral toxicity of Celtis *iguanaea* sargent leaf extract (Ulmaceae) in Rats and Mice. *Rev. Bras. Pl. Med., Campinas*, 17(4), 1118-1124.
- Gutteridge, J. M. C., Rowley, D. A., Halliwell, B. (1981). Superoxide-dependent formation of hydroxyl radical in the presence of iron salts: detection of free iron in biological system by bleomycin-dependent geradation of DNA. *Biochem. J.*, 199,263-265.
- Güngör, N. (2007). *Dut pekmezinin bazı kimyasal ve fiziksel özellikleri ile antioksidan aktivitesi üzerine depolamanın etkisi*. Atatürk Üniversitesi: Yüksek Lisans Tezi.
- Halliwell, B. (1974). Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase: solutions to the problem of lung with oxygen. *New Phyto*, 73,1075-1086.
- Harma, M., Erel, O. (2005). Oxidative stres in women with preeclapsia. *Am J Obstet Gynecol*, 192(2), 656-57.
- Harris, E. (2003). Basic and clinical aspects of Copper. *Crit Rev C1 Lab Sci*, 40, 547-586.
- Hwang, D. F., Wang, L.C., Cheng, H. M. Efect of Taurine on toxicity of Copper in Rats. *Food and Chemical Toxicology*,36,239-244.
- İkiz, F., Püskülcü, H., Eren, Ş., (1996). *İstatistiğe Giriş*. İzmir: Geliştirilmiş 4. Baskı
- Jain, K., Kataria, S., Guruprased, K., 2004. Oxcradicals under UV – B stress and their quenching by antioxidants. *Indian J Exp Biol*. 42, 884-892.
- Kabak,Y. & Gülbahar, M. (2012). Sıçanlarda deneysel bakır zehirlenmesinde Karaciğer ve Böbrek dokularında apoptozisin belirlenmesi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 60, 39-45.

- Karademir, B., Koç, E., Ersan, Y., Yılmaz, M., Uslu, H. (2015). The effect of Copper (II) Sulphate toxication on the liver histopathology, liver protein electrophoresis and plasma biochemistry of Mice (*Mus musculus*). *Van Veterinary Journal*, 26(1),25-30.
- Karihtala, P., Soini, Y. (2007). Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *APMIS*, 115,81-103.
- Keser, S., Keser, F., Kaygılı, Ö., Tekin, S., Türkoğlu, İ., Demir, E. (2017). Phytochemical compounds and biological activities of *Celtis tournefortii* fruits. *TACL* 7(3), 344-355.
- Krahenbuhl, S., Talos, C., Lauterburg, B. H., Reichen, J.(1995). Reduced antioxidative capacity in liver mitochondria from bile duct ligated Rats. *Hepatology*, 22,607-612.
- Lowry, O. H., Rosebrough, W. I., Farr, A. L., Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*,193,265-275.
- Lutsenko, S., Barnes, NL., Bartee, MY., Dmitriev, OY. (2007). Function and regulation of human copper – transporting atpases. *Physiol Rev*, 87, 1011-1046.
- Mari, M., Cederbaum, A. I. (2001). Induction of catalase, alpha and microsomal glutathione s-transferase in Cyp2e1 overexpressing Hepg2 cells and protection against short-term oxidative stress. *Hepatology*, 33,652-661.
- Matés, J. M., Pérez-Gómez, C., Núñez de Castro, I. (1999). Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical Biochemistry*, 32 (8),595-603
- Maxwell, S. R. J. (1995). Prospect for use of antioxidant therapies. *Drugs*, 49 (3),345-361.
- McCord, J. M., Fridovich, I. (1969). Superoxide Dismutase. An Enzymic function for Erythrocytorein (Hemocytorein). *J. Biol Chem.*, 244,6049-6055.
- Memişoğulları, R. (2005). Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 3, 30-39.
- Misso, N. L. Brooks-Wildhaber, J. Ray, S. Vally, H. Thompson, P., J. (2005) Plasma concentrations of dietary and nondietary antioxidants are low in severe asthma. *Eur Respir J.*, 26, 257-264.

- Nair, V., Cooper, C. S., Vietti, D., Turner, G. A. (1986). The chemistry of lipid peroxidation metabolites: crosslinking reactions of malondialdehyde. *Lipids*, 21 (1), 6-10.
- Niwa, Y., Ishimoto, K., Kanoh, T. (1990). Induction of superoxide dismutase in leukocytes by paraquat: correlation with age and possible predictor of longevity. *Blood*, 76,835-841.
- Ono, M., Sekiya, C., Ohhira, M., Namiki, M., Endo, Y., Suzuki, K., Matsuda, Y. And Taniguchi N. (1991). Elevated level of serum mn-sod in patients with primary biliary cirrhosis: possible involvement of free radicals in the pathogenesis in primary biliary cirrhosis. *J. Lab. Clin. Med.*, 118 (5),477-483.
- Özrenk, K., Gündoğdu, M., Türkoğlu, N., Gazioğlu, R. (2011). erzincan yöresinde doğal olarak yetişen Doğu Çitlembiği (*Celtis Tournefortii* Lam.) meyvelerinin bazı kimyasal özellikleri. *Yyü Tar. Bil. Derg.*, 22(1), 26-32.
- Pehlivan, M. & Güteryüz, M. (2004). Ahududu ve Böğürtlenlerin insan sağlığı açısından önemi. *Bahçe*, 33(1-2). 51-57.
- Polat, B. (2012). Kayseri ve çevresinde yetişen bazı yabancı meyvelerin biyoaktif özelliklerinin araştırılması. Erciyes Üniversitesi. Yüksek Lisans Tezi.
- Rice-Evans, C. A., Diplock, A. T., Symons, M. C. R. (1991). Investigation of the consequences of free radical attack on lipids, 5. vol. 22. *Techniques in Free Radicals Research*. Amsterdam: Elsevier.
- Saldamlı, İ (2007). Gıda Kimyası. *Hacettepe Üniversitesi Yayınları*, 463-492.
- Sankarapandi, S., Zweier, J. L. (1999). Evidence against the generation of free Hydroxyl radicals from the Interaction of Copper, Zinc-SOD and Hydrogen Peroxide. *J. Biol. Chem*, 274 (49),34576-34583.
- Singleton, V.L. & Rossi, J. A. (1965). Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents. *American Journal of Enology and Viticulture*, 16, 144-58.
- Slater, T.F., 1984. Overview of methods used of detecting lipid peroxidation. *Methods in Enzymology*, 105, 283-305.
- Southorn, P. A., (1988). Free radicals in medicine. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc.*, 63, 381-389.

- Sun, Y., Oberley, L. W., Li, Y. (1988). a simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical Chemistry*, 34 (3),497-500.
- Şahin, E., Gümüşlü, S. (2004). Alterations in brain antioxidant status, protein oxidation and lipid peroxidation in response to different stress model. *Behav. Brain. Res.*, 155 (2),241-248.
- Tachon, P. (1995). Ferric and Cupric Ions requirement for DNA Single-stranded breakage by H₂O₂. *Free Radical Biology and Medicine*, 25,228-237.
- Temiz, M. A. (2011). *Etil alkol ile oluşturulan oksidatif stresli sıçanlarda Keçiboynuzu Çekirdeği'nin (Ceratonia siliqua L.) karaciğer koruyucu ve antioksidan etkisi*. Yüzüncü Yıl Üniversitesi. Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi.
- Toplan, S., Darıyerli, N., Özçelik, D., Akyolcu, M. C. (2008). Sıçanlarda deneysel bakır uygulamasının oksidan ve antioksidan sistemler üzerine etkileri. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 34(4),185-187.
- Uzel, N. (1988). *Karbon tetraklorür uygulanan sıçanlarda lipit peroksitlerinin plazma lesitin- kolesterol açıl transferaz enzim aktivitesi üzerine etkisinin incelenmesi*. İstanbul Üniversitesi: Yüksek Lisans Tezi.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39,44–84.
- Vince, P. (1999). Antioxidant potential of vitamin a and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Radical Biology & Medicine*, 26,746-761.
- Yaltırık, F. 1998. *Dendroloji Ders Kitabı II*, Angiospermae (Kapalı Tohumlular), İÜ Orman Fak. Yayın No: 4104/420, İstanbul.
- Yeğin, Y. (2013). *Farklı dozlarda uygulanan Bakırsülfat pentahidrat ın Gökkuşaağı alabalığının kritik yüzme hızı ve hematolojik parametreleri üzerine etkilerinin araştırılması*. Atatürk Üniversitesi: Yüksek lisans tezi.
- Yıldırım, I., Uğur, Y., Kutlu, T. (2017). Investigation of antioxidant activity and phytochemical compositions of *Celtis tournefortii*. *Free Radicals and Antioxidants*, 7(2), 160-165.
- Yücedağ, C. & Gültekin, H. (2008). Adi Çitlembik (*Celtis australis* L.) ve Doğu Çitlenbiği (*Celtis tournefortii* Lam.) tohumlarının çimlenmesi üzerine

araştırmalar. *Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Dergisi*, 12(3),238-251.

Zhishen, J. ve Ark. (1999). The determination of flavonoid contents in mulberry and their scavenging effects on superoxide radicals. *Food Chemistry*, 64,555-559.

Zor, M. (2007). *Depolamanın ayva reçelinin bazı fiziksel ve kimyasal özellikleri ile antioksidan aktivitesi üzerine etkisi*. Atatürk Üniversitesi: Yüksek Lisans Tezi.



ÖZ GEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Muhammed Yusuf AKGEYİK

Doğum Yeri ve Tarihi : Batman 23.02.1990

Eğitim Durumu

Lisans Öğrenimi : Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilgisi
Öğretmenliği

Yüksek Lisans Öğrenimi : Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilgisi Eğitimi

Bildiği Yabancı Diller : İngilizce

Bilimsel Faaliyetleri :

İş Deneyimi

Stajlar : Van İpekyolu Zaferler Ortaokulu, İstanbul
Küçükçekmece Taştepe Ortaokulu

Projeler : TÜBİTAK 4006 Bilim Fuarı Proje Yürütücülüğü

Çalıştığı Kurumlar : Van Tuşba İstasyon Ortaokulu, Van Tuşba
Güzin DİNÇKÖK Ortaokulu, VAN İpekyolu Fevzi
ÇAKMAK Ortaokulu

İletişim

E-Posta Adresi : akgeyikyusuf@gmail.com

