



Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü

İlköğretim Anabilim Dalı

Fen Bilgisi Eğitimi Bilim Dalı

**SIÇAN KARACİĞERİNDE KARBON TETRAKLORÜR (CCl<sub>4</sub>)'ÜN  
OLUŞTURDUĞU HASARA KARŞI DOĞU ÇİTLEMBİĞİNİN (*Celtis  
tournefortii*) KORUYUCU ETKİSİ**

Nuri Mustafa SÜRÜCÜ

Yüksek Lisans Tezi

Van, 2018

SIÇAN KARACİĞERİNDE KARBON TETRAKLORÜR (CCl<sub>4</sub>)'ÜN OLUŞTURDUĞU  
HASARA KARŞI DOĞU ÇİTLEMBİĞİNİN (*Celtis tournefortii*) KORUYUCU ETKİSİ

Nuri Mustafa SÜRÜCÜ

Danışman

Prof. Dr. Atilla TEMUR

İkinci Danışman:

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali TEMİZ

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü

İlköğretim Anabilim Dalı

Fen Bilgisi Eğitimi Bilim Dalı

Bu çalışma YYÜ Bilimsel Araştırma Proje Koordinasyon Birimi Tarafından **FYL-2016-5525** No' lu proje ile desteklenmiştir.

Yüksek Lisans Tezi

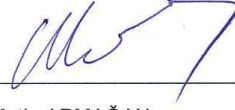
Van, 2018

## KABUL VE ONAY

Nuri Mustafa SÜRÜCÜ tarafından hazırlanan "Sıçan Karaciğerinde Karbon Tetraklorür (CCl<sub>4</sub>)'ün Oluşturduğu Hasara Karşı Doğu Çitlembiğinin (*Celtis tournefortii*) Koruyucu Etkisi" 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 onaylım.

Doç. Dr. Ferit TANHAN

Enstitü Müdürü

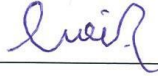


## BİLDİRİM

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

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

12. 07. 2018



Nuri Mustafa SÜRÜCÜ

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli danışman hocam Prof. Dr. Atilla TEMUR'a, çalışmalarımın yönlendirilmesinde bilgileriyle yardımını esirgemeyen değerli yardımcı danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali TEMİZ'e, çalışmam esnasında desteğini gördüğüm Dr. Öğr. Üyesi Metin ARMAĞAN, Dr. Öğr. Üyesi Elif KAVAL OĞUZ, Dr. Öğr. Üyesi Turan YAMAN'a, çalışmam boyunca bana yardımcı olan yüksek lisans arkadaşım M. Yusuf AKGEYİK'e ve ayrıca bütün eğitimim boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen babam Abdullatif SÜRÜCÜ, annem Safiye SÜRÜCÜ ve eşim Ebru SÜRÜCÜ'ye, çalışmamın değişik aşamalarında bana yardımcı olan herkese teşekkür ederim.

## ÖZET

SÜRÜCÜ, Nuri Mustafa. *Sıçan Karaciğerinde Karbon Tetraklorür (CCl<sub>4</sub>)'ün Oluşturduğu Hasara Karşı Doğu Çitlembiğinin (Celtis tournefortii) koruyucu Etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2018.

Bu çalışma, CCl<sub>4</sub> ile oluşturulan karaciğer hasarına karşı *Celtis tournefortii* (Ct)(Doğu Çitlembiği)'nin iyileştirici ve koruyucu etkilerinin araştırılması amacıyla planlanmıştır. Çalışmada 32 adet *Wistar-albino* türü sıçan kullanıldı. Sıçanlar kontrol grubu, CCl<sub>4</sub>, CCl<sub>4</sub>+Ct ve Ct olmak üzere 4 gruba ayrıldı. *Celtis tournefortii* yaprak ekstraktının 28 günlük muamele sonrası; aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH) ve alkalin fosfataz (ALP) enzim seviyeleri, karaciğer dokusu süperoksit dizmutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (KAT) enzim aktiviteleri ile glutatyon (GSH) ve malondialdehit (MDA) içerikleriyle birlikte total antioksidan seviye (TAS) ve total oksidan seviye (TOS) spektrofotometrik yöntemle tespit edilerek değerlendirilmiştir.

Elde edilen bulgular CCl<sub>4</sub> grubunda serum AST, ALT, ALP ve LDH enzim seviyelerinin yükseldiğini, CCl<sub>4</sub>+Ct grubunda ise düştüğünü göstermiştir. Karaciğer dokusunda MDA, TOS ve OSI düzeyleri istatistiki olarak artmakla birlikte, CCl<sub>4</sub>+Ct grubunda azaldı. SOD, GPx, KAT, GSH ve TAS düzeyleri CCl<sub>4</sub> grubunda anlamlı olarak azalırken, CCl<sub>4</sub>+Ct grubunda anlamlı olarak artmıştır. Gruplardaki antioksidan enzim seviyelerindeki bu değişiklik ve iyileşmenin nedeni doğu çitlembiği yaprağının karaciğer koruyucu etkisi ve antioksidan rolünden kaynaklanmaktadır.

### **Anahtar Sözcükler**

Antioksidan, *Celtis tournefortii*, CCl<sub>4</sub>, karaciğer koruyucu, oksidatif stres.

## ABSTRACT

SURUCU, Nuri Mustafa. *The Effect of Celtis tournefortii (Hackberry) on Total Antioxidant and Oxidant Status against CCl<sub>4</sub>-Induced Hepatotoxicity*, Master Thesis, Van, 2018.

In this study investigation of the curative and protective effects of *Celtis tournefortii* (hackberry) against liver injury by CCl<sub>4</sub> was aimed. 32 Wistar-Albino male rats weighing 150-220g were used in the experiment. Rats were divided into 4 groups: control, CCl<sub>4</sub>, CCl<sub>4</sub>+Ct ve Ct. At the end of the 28-day experiment, the hepatopreventive effect and antioxidant role of hackberry leaf supplementation feed were assessed by measuring level of serum liver damage enzymes, aspartame aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH) and alkaline phosphatase (ALP), antioxidant defense systems, superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), catalase (CAT) and reduced glutathione (GSH), total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS) and malondialdehyde (MDA) contents in the liver tissues of rats.

According to the findings of the study, while the levels of AST, ALT, ALP and LDH increased in carbon tetrachloride group, they were decreased in CCl<sub>4</sub>+Ct group. Also, while the value of MDA, TOS and OSI contents increased in the CCl<sub>4</sub> group, they decreased in the liver tissue of the CCl<sub>4</sub>+Ct group. Value of SOD, GPx, KAT, GSH and TAS contents decreased in the CCl<sub>4</sub> group, they increased in the liver tissue of the CCl<sub>4</sub>+Ct group. Moreover, decreases and increases occur in the system of antioxidant enzyme defense because of the liver hepatopreventive effect and antioxidant role in hackberry leaf + carbon tetrachloride group in comparison to those of carbon tetrachloride.

### Key Words

Antioxidant, *Celtis tournefortii*, CCl<sub>4</sub>, hepatoprotective, oxidative stress.

# İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
<b>1. BÖLÜM: GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Serbest Radikaller</b> .....	<b>1</b>
1.1.1. Serbest Radikal Kaynakları:.....	1
1.1.1.1 <i>Ekzojen Kaynaklar</i> .....	1
1.1.1.2 <i>Endojen Kaynaklar:</i> .....	2
1.1.2. Serbest Radikal Türleri: .....	2
1.1.2.1. <i>Singlet (Tekli) Oksijen</i> .....	2
1.1.2.2. <i>Süperoksit Radikali:</i> .....	3
1.1.2.3. <i>Peroksil Radikali:</i> .....	4
1.1.2.4. <i>Hidroksil Radikali:</i> .....	4
1.1.2.5. <i>Hidrojen Peroksit:</i> .....	4
1.1.3. Serbest Radikallerin Biyokimyasal Etkileri: .....	5
1.1.3.1. <i>Lipit Peroksidasyonu:</i> .....	5
1.1.3.2. <i>Proteinlere Etkisi:</i> .....	6
1.1.3.3. <i>Karbonhidratlara Etkisi:</i> .....	6
1.1.3.4. <i>DNA'ya Etkisi:</i> .....	7



<b>1.2. Oksidatif Stres .....</b>	<b>7</b>
<b>1.3. Antioksidan Sistem: .....</b>	<b>8</b>
1.3.1. Endojen Antioksidanlar: .....	8
1.3.1.1. Enzimatik Antioksidanlar:.....	8
1.3.1.1.1. SOD : .....	8
1.3.1.1.2.: KAT: .....	9
1.3.1.1.3. GPx:.....	10
1.3.1.1.4. TAS:.....	10
1.3.1.2. Nonenzimatik Antioksidanlar.: .....	11
1.3.1.2.1. GSH:.....	11
1.3.2. Eksojen Antioksidanlar: .....	11
<b>1.4. Fenolik Bileşikler .....</b>	<b>12</b>
<b>1.5. Karaciğer.....</b>	<b>13</b>
1.5.1. Karaciğerin Yapısı: .....	13
1.5.2. Karaciğerin Görevleri:.....	13
1.5.3. Karaciğer Hasarı:.....	14
<b>1.6. Karbon Tetraklorür Toksisitesi .....</b>	<b>14</b>
<b>1.7. <i>Celtis tournefortii</i> ve özellikleri.....</b>	<b>15</b>
<b>1.8. Literatür Bildirişleri.....</b>	<b>18</b>
<b>2. BÖLÜM: MATERYAL ve YÖNTEM .....</b>	<b>20</b>
<b>2.1. Deneyde Kullanılan Materyaller: .....</b>	<b>20</b>
2.1.1. Deney Hayvanları ve Çitlembik Yaprağı Materyali: .....	20
2.1.2. Analizlerde Kullanılan Cihazlar: .....	20
<b>2.2. LD<sub>50</sub> Uygulaması:.....</b>	<b>21</b>
<b>2.3. <i>Celtis tournefortii</i> Ekstraktlarının Hazırlanması ve Deney Gruplarına Uygulanması:.....</b>	<b>21</b>
<b>2.4. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması: .....</b>	<b>22</b>
<b>2.5. Doku Ekstraksiyonun Hazırlanması: .....</b>	<b>23</b>

<b>2.6. Analizlerin Yapılması:</b> .....	<b>23</b>
2.6.1. Toplam Fenolik İçerik Tayini: .....	23
2.6.2. Toplam Flavonoid İçerik Tayini: .....	25
2.6.3. SOD Enzim Tayini: .....	26
2.6.4. GPx Enzim Tayini: .....	27
2.6.5. KAT Enzim Tayini: .....	28
2.6.6. MDA Tayini:.....	29
2.6.7. GSH Tayini: .....	29
2.6.7. TAS Tayini:.....	30
2.6.8. TOS Tayini: .....	31
2.6.9. OSİ Hesaplama: .....	31
2.6.10. Protein Miktar Tayini:.....	32
<b>2.7. İstatiksel Analizler:</b> .....	<b>32</b>
<b>3. BÖLÜM: BULGULAR</b> .....	<b>33</b>
<b>4. BÖLÜM: TARTIŞMA</b> .....	<b>50</b>
<b>KAYNAKÇA</b> .....	<b>59</b>
<b>ÖZ GEÇMİŞ</b> .....	<b>69</b>

## KISALTMALAR DİZİNİ

CCl <sub>4</sub>	: Karbon tetraklorür
Ct	: <i>Celtis tournefortii</i>
AST	: Aspartat amino transferaz
ALT	: Alanin amino transferaz
ALP	: Alkalen fosfataz
LDH	: Laktat dehidrojenaz
SOD	: Süperoksit dismutaz
KAT	: Katalaz
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GSH	: Glutasyon
MDA	: Malondialdehit
TAS	: Total antioksidan statü
TOS	: Total oksidan statü
OSI	: Oksidatif stres indeksi
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrojen peroksit
OH·	: Hidroksil radikali
NO	: Nitrik oksit
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	: Süperoksit anyonu
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
GST	: Glutasyon-s transferaz
O <sub>2</sub>	: Moleküler Oksijen

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. <i>Celtis tournefortii</i> fenolik ve flavonoid içerik miktarları.....	17
Tablo 1. <i>Celtis tournefortii</i> yaprağı toplam fenolik ve flavonoid içerik miktarı...	33
Tablo 2. Deney grubu sıçanların serum enzim düzeyleri.....	35
Tablo 3. sıçanların karaciğer oksidan ve antioksidan parametreleri.....	40
Tablo 4. Deney grubu sıçanların karaciğer TAS, TOS, OSI düzeyleri.....	46



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Oksidatif stresin oluşumunu gösteren denge.....	7
Şekil 2. <i>Celtis tournefortii</i> yaprak ve meyvesi.....	17
Şekil 3. Toplam Fenolik Tayini Kalibrasyon Grafiği.....	25
Şekil 4. Toplam Flavonoid Tayini Kalibrasyon Grafiği.....	26
Şekil 5. Farklı oranlarda çözücü ile hazırlanan <i>Celtis tournefortii</i> yaprağı TFI miktarlarının karşılaştırılması.....	34
Şekil 6. Farklı oranlarda çözücü ile hazırlanan <i>Celtis tournefortii</i> yaprağı TFI miktarlarının karşılaştırılması.....	34
Şekil 7. Deney gruplarının serum AST düzeylerinin karşılaştırılması.....	36
Şekil 8. Deney gruplarının serum ALT düzeylerinin karşılaştırılması.....	37
Şekil 9. Deney gruplarının serum LDH düzeylerinin karşılaştırılması.....	38
Şekil 10. Deney gruplarının serum ALP düzeylerinin karşılaştırılması.....	39
Şekil 11. CCl <sub>4</sub> ve <i>Celtis tournefortii</i> yaprağı uygulanan sıçanların karaciğer MDA düzeyleri.....	41
Şekil 12. CCl <sub>4</sub> ve <i>Celtis tournefortii</i> yaprağı uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki GSH düzeyleri.....	42
Şekil 13. CCl <sub>4</sub> ve <i>Celtis tournefortii</i> yaprağı uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki SOD aktiviteleri.....	43
Şekil 14. CCl <sub>4</sub> ve <i>Celtis tournefortii</i> yaprağı uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki KAT aktiviteleri.....	44

Şekil 15. CCl<sub>4</sub> ve *Celtis tournefortii* yaprağı uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki GPx aktiviteleri.....45

Şekil 16. CCl<sub>4</sub> ve *Celtis tournefortii* yaprağı uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki TAS düzeyleri.....47

Şekil 17. CCl<sub>4</sub> ve *Celtis tournefortii* yaprağı uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki TOS düzeyleri.....48

Şekil 18. CCl<sub>4</sub> ve *Celtis tournefortii* yaprağı uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki OSI düzeyleri.....49



# 1. BÖLÜM

## GİRİŞ

### 1.1. Serbest Radikaller

Genellikle kararsız ve çok reaktif olan serbest radikaller, dış yörüngelerinde eşlenmemiş bir elektron bulunduran moleküller olarak tanımlanırlar. Kararsız olduklarından çevrelerindeki atom ve moleküllere saldırırlar ve böylece tepkimeye girdikleri molekülleri farklı tip radikallere dönüşmesine neden olarak hücredeki hasarın yayılmasına öncülük ederler (Crawford, 2015).

Oksijen kaynaklı olan radikaller reaktif oksijen türleri (ROT) olarak bilinmektedir. Birçok farklı ROT tipi bulunmaktadır. Bütün hücrelerde gerçekleşen mitokondri solunumu ve enerji üretimi esnasında redoks tepkimeleri sonucu çok az da olsa ROT üretilebilmektedir. Kısa ömürlü ve yüksek reaktif özellikli süperoksit ( $O_2^-$ ) radikali bu ara ürünlerden biridir (Crawford, 2015).

#### 1.1.1. Serbest Radikal Kaynakları:

Serbest radikal oluşumu normal metabolizma esnasında oluşabildiği gibi çeşitli dış etkenlerin organizmaya etkisiyle de oluşabilir. Dolayısıyla serbest radikal kaynakları endojen ve ekzojen olmak üzere iki gruba ayrılır. (Dündar ve Arslan, 2000).

##### 1.1.1.1. Ekzojen Kaynaklar:

Serbest radikal üretimi organizmada yabancı toksik maddeler tarafından artırılabilir. Serbest radikallerin ekzojen kaynakları; endüstriyel kirleticiler, diyet,

ilaçlar, ultraviyole (UV), ışık, radyasyon, sigara dumanı, metal iyonları, ozon ve ksenobiyotiklerdir. Metal iyonları  $H_2O_2$  (hidrojen peroksit) ile tepkimeye girerek oldukça reaktif olan hidroksil ( $OH^{\cdot-}$ ) radikalini üretirler ve oksidatif strese neden olurlar. (Çaylak, 2011).

Pestisitler serbest radikal üretimi yaparak oksidatif stres ve sonucunda lipid peroksidasyona neden olabilirler. Alkol kullanımı reaktif oksijen türlerinin oluşumuna neden olarak hücrelerde oksidatif stresin indüklenmesine ve hücre hasarına öncülük edebilmektedir (Temiz ve ark., 2015). Benzer şekilde ozona maruz kalmak peroksidasyon indikatörü olan tiobarbitürik asit (TBA) oranında artışa neden olur (Mercan, 2004).

#### 1.1.1.2. *Endojen Kaynaklar:*

Hücre içinde serbest radikal üretimine neden olan farklı endojen kaynaklar vardır. Bunlar mitokondriyal elektron transport zinciri (ETZ), redoks döngüleri, araşidonik asit metabolizması, ksantin oksidaz ve NADPH oksidaz gibi enzimlerdir. (Çaylak, 2011).

#### 1.1.2. Serbest Radikal Türleri:

En önemli serbest radikaller oksijenden oluşan radikallerdir. Kimyasal yapısına bakıldığında oksijenin son yörüngesinde iki eşlenmemiş elektrona sahip olduğu görülmektedir. Biyolojik sistemlerde meydana gelen kimyasal tepkimelerde en çok kullanılan elementlerin başında oksijen olduğu için genelde serbest radikale dönüşmeye yatkın olarak görülür. Oksijen içeren radikallere Reaktif Oksijen Türleri denilmektedir (Halliwell, 1991).

##### 1.1.2.1. *Singlet (Tekli) Oksijen:*

Singlet oksijen ( $^1O_2$ ), yapısında eşlenmemiş elektron bulunmayan ancak serbest radikal tepkimelerini başlatabilme özelliğine sahip olduğundan dolayı

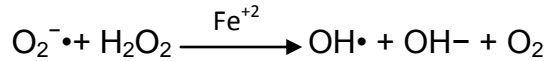


serbest radikal sınıfına dâhil edilmiştir (Gutteridge, 1995). Singlet oksijenin üretilmesi farklı reaksiyonlarla gerçekleşebilir. Bunlar, süperoksit radikalının dismutasyonu sonucu, dışarıdan enerji alan oksijen elektronlarından birinin kendi dönüş yönünün tersine dönen yörüngeye geçmesi sonucu, hidrojen peroksitin hipohalit ile reaksiyonu sonucunda üretilmesi gösterilebilir (Singleton ve Sainsbury, 2006). Singlet oksijen, bitki hücrelerinin ışığa maruz kalmış kloroplastlarında, memelilerin de retina ve lenslerinde oluşur (Halliwell ve Gutteridge, 1984).

#### 1.1.2.2. Süperoksit Radikali

Oksijen, yaşamsal faaliyetlerin gerçekleşmesi (ATP üretimi, oksidatif fosforilasyon) için önemli iken bazı olumsuzlukları da beraberinde getirebilmektedir. Moleküler yapıdaki oksijen ( $O_2$ ), bir elektron alarak zayıf reaktif bir serbest radikal olan süperoksit radikalini ( $O_2^{\cdot-}$ ) oluşturur. (Fridovich, 1975). Aerobik hücrelerin mitokondrilerinde oksijenin suya dönüşümü sırasında bazen kendiliğinden elektron kaçağı sonucu süperoksit radikali oluşabilir.

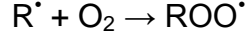
Süperoksit radikali yüksek reaktif özelliği olmayan bir serbest radikaldir (Koca ve Karadeniz, 2003). Süperoksit radikali Haber-Weiss reaksiyonunda  $Fe^{+2}$  veya  $Cu^+$  katyonlarının katalizörlüğünde su ile tepkimeye girdiğinde yüksek reaktif özellikte olan hidroksil radikallerini ( $OH^{\cdot}$ ) meydana getirir.



Ürünlerde oluşan hidroksil radikali hızlı bir şekilde lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonlarını başlatarak hücrede ciddi hasarlara neden olmaktadır (Koca ve Karadeniz, 2003).

### 1.1.2.3. *Peroksil Radikali:*

Alkil radikalinin ( $R^*$ ) oksijenle tepkimeye girmesi sonucu peroksil radikali ( $ROO^*$ ) oluşur. Tepkime oldukça hızlıdır. Peroksil radikali organizmada lipid peroksidasyonu esnasında açığa çıkmaktadır (Kıbrıslıoğlu, 2013).



### 1.1.2.4. *Hidroksil Radikali:*

Son orbitalinde eşlenmemiş elektron olan hidroksil radikali ( $OH^*$ )'nin elektron ilgisi çok yüksektir. Bundan dolayı hidroksil radikali, oksijen radikalleri arasında en aktif ve en toksik etkiye sahiptir. Rastladığı her molekül ile reaksiyona giren hidroksil radikali bulunduğu yerde büyük hasara neden olur. Bilinen en iyi hasarı lipid peroksidasyonudur (Halliwell ve Gutteridge, 1984).

Hidroksil radikali, hidrojen peroksitin süperoksit radikali ile reaksiyona girmesi (Haber-Weiss Reaksiyonu) ve hidrojen peroksitin geçiş elementleri varlığında indirgenmesi sonucu (Fenton Reaksiyonu) oluşur (Matés ve ark., 1999).

### 1.1.2.5. *Hidrojen Peroksit*

Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )'in yapısında eşleşmemiş elektron olmadığından radikal özellik göstermez ancak bilinen en aktif serbest radikal olan hidroksil radikalının ( $OH^*$ ) kaynağı olmasından dolayı serbest radikal biyokimyasında önemli rol oynar. Çünkü Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları sonucu en aktif ve zarar verici radikal olan hidroksil radikalini oluşturur.

Hidrojen peroksit, peroksit molekülünün iki hidrojen atomu almasıyla oluşur. Ayrıca, organizmada bir dismutasyon reaksiyonu gerçekleştiren süperoksit dismutaz (SOD) tarafından katalizlenmesi ile oluşur (Gutteridge, 1995).

### 1.1.3. Serbest Radikallerin Biyokimyasal Etkileri:

#### 1.1.3.1. *Lipit Peroksidasyonu:*

Serbest radikallerin organizmadaki doymamış yağ asitlerine etkisi lipit peroksidasyonu olarak bilinir ve kendiliğinden devam eden zincirleme reaksiyondur (Akkuş, 1995). Çoklu doymamış yağ asitlerinin malondialdehit (MDA), alkoller, peroksitler, pentan ve etan gibi ürünleri oluşturma tepkimelerine serbest radikaller neden olmaktadır (Halliwell ve Gutteridge, 1989).

Hücre zarlarının yapısında doymamış yağ asitleri bulunduğundan dolayı lipid peroksidasyonu hücre zarı geçirgenliğine ve esnekliğine hasar verir ve bu hasar geri dönüşümsüzdür (Kurutaş ve ark., 2004). Hücre zarında lipit peroksidasyonu sonucu; hücre iyon dengesi bozulur, hücre zarı taşıma işlevi bozulur, litik enzimlerin salgılanması sonucu hücre hasarı oluşur.

Lipit peroksidasyonun başlamasında hidroksil radikalının (OH<sup>•</sup>) etkili olduğu bilinmektedir. Hidrojen atomu bir molekülden ayrıldıktan sonra geride kalan molekülden eşlenmemiş elektron bırakır. Hidroksil radikali yağ asidinden bir hidrojen kopararak yağ asidi ile etkileşime girer (Halliwell ve Gutteridge, 1984). Böylelikle dört basamaktan oluşan lipit peroksidasyonu meydana gelir.

**1. Basamak:** Hidroksil radikali yağ asidinin metilen kısmından bir hidrojen koparıp lipit radikalini oluşturur (Southorn, 1988).

**2. Basamak:** Lipit radikaline oksijen (O<sub>2</sub>) eklenerek lipit peroksi radikali (LOO<sup>•</sup>) ve lipit hidroperoksidi (LOOH<sup>•</sup>) oluşur (Freeman ve Crapo, 1982).

**3. Basamak:** Lipit parçalanması sonucu yeniden yapılanma oluşur. Oluşan ürünlerden biri de malondialdehit (MDA)'tir.

**4. Basamak:** Zincirleme reaksiyon şeklinde devam eden bu tepkimeler genellikle endojen ya da eksojen bir antioksidan bileşik tarafından sonlandırılabilir.

#### 1.1.3.2. *Proteinlere Etkisi:*

Proteinlerin serbest radikallerden etkilenme hassasiyetleri çoklu doymamış yağ asitlerine göre daha azdır (Temiz, 2011). Serbest radikallerin proteinlerde harabiyet dereceleri içerdikleri aminoasit bileşimlerine bağlıdır. Doymamış bağ ve kükürt içeren aminoasitlerin serbest radikallere ilgisi yüksek olduğundan; triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, methionin, sistein gibi aminoasitlere sahip proteinler serbest radikallerden daha kolay etkilenebilmektedirler (Çolak, 2011). Bu etki sonucunda özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller meydana gelir. Reaksiyon sonucunda yağlarında fazla sayıda disülfid bağı bulunan immünoglobülin G ve albümin gibi proteinlerin tersiyer yapıları ve fonksiyonları bozulur (Temiz, 2011). Sadece çekirdek DNA'sı değil aynı zamanda mitokondriyal DNA (mtDNA)'da serbest radikallerden etkilenebilir. mtDNA'da çekirdek DNA'sından daha fazla oksidatif hasara uğramasının nedeni, mtDNA'nın serbest radikal bölgelerine daha yakın olmasından kaynaklanır (Lim ve ark., 2005).

#### 1.1.3.3. *Karbonhidratlara Etkisi*

Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerine etkisiyle, monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler oluşur. Okzoaldehitler DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağ oluşturma özelliklerinden dolayı kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar (Akkuş, 1995).

### 1.1.3.4. DNA'ya Etkisi:

İyonize edici radyasyon (UV, görünür ışık, X ışınları, ısı ve ışık gibi) sonucu oluşan serbest radikaller, mutajenik etkilerinden dolayı DNA'ya hasar verir. Bu hasarlara reaktif oksijen türleri ve özellikle de hidroksil radikali neden olur. Serbest radikallerin DNA ile etkileşmesi sonucunda; DNA zincirlerinin kırılması, nükleotidlerin kayması, DNA bazlarının parçalanması ve DNA denatürasyonu oluşabilir (Halliwell, 2006). Nötrofillerden kaynaklı oluşan hidrojen peroksit, hücre zarından geçip hücre çekirdeğine ulaşarak DNA'da hasara yol açabilir (Halliwell, 1994).

## 1.2. Oksidatif Stres

Serbest radikallerin hücre içerisinde artışı ve patolojik nedenlerden dolayı antioksidanların azalmasına bağlı olarak oksidan/antioksidan denge bozulur. Fizyolojik aktivite sonucu oluşan serbest radikal ürünleri ve bu ürünlere karşı süpürücü etki gösteren antioksidanların dengesinin bozulması sonucu oksidatif stres oluşur. Oksidatif stres oluşumu hücre membranında hasar, lipid peroksidasyonu, protein fonksiyonlarında bozukluk ve DNA'da yapısal harabiyete neden olarak hücre hasarına yol açmaktadır (Özcan ve ark., 2015). Oksidatif stres başta kanser olmak üzere, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıkların oluşumundan sorumludur (Şahin ve ark., 2012).



Şekil 1. Oksidatif stresin oluşumunu gösteren denge

### 1.3. Antioksidan Sistem:

Organizmada serbest radikallerin hücrel yapılar vereceği hasarı engellemek için antioksidan savunma mekanizmaları mevcuttur. Antioksidanlar endojen (antioksidan enzimler v.b.) ve Ekzojen (vitaminler v.b.) olmak üzere iki sınıfta incelenir (Özcan ve ark., 2015).

#### 1.3.1. Endojen Antioksidanlar:

Antioksidanlar; serbest radikal üreten tepkimeleri sonlandırmak, radikal oluşturan reaksiyonları sınırlandırmak, serbest radikal zincirlerini kırmak veya onarım yapmak şeklinde etki gösterirler (Benzie, 2000). Endojen kaynaklı antioksidanlar enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılır.

#### 1.3.1.1. Enzimatik Antioksidanlar:

##### 1.3.1.1.1. SOD:

Son derece reaktif olan süperoksit radikalinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dismutate eden, süperoksit dismutaz (SOD) metalloenzimidir. SOD'un katalize ettiği süperoksit spontan reaksiyon şeklinde de gerçekleşmektedir, ancak SOD'un katıldığı dismutasyon reaksiyonu 4000 kat artmaktadır (Flohe ve Ötting, 1984).



Süperoksit radikalinin yıkımı SOD tarafından hızlı ve etkili bir reaksiyon ile gerçekleştirilmektedir. SOD hücrel reaksiyonlarda süperoksit radikal düzeyini kontrol eder ve hücreyi oksidatif hasara karşı korur (Temiz, 2011).

Oksijen kullanımının çok olduğu organizmalarda SOD aktivitesi de artmaktadır. Hücrel metabolizma esnasında süperoksit radikalinin üretimi

yüksek olmasına rağmen SOD enzim sistemi sayesinde süperoksit radikal düzeyi düşük tutulmaktadır (Akkuş, 1995). Reaktif oksijen radikallerinin detoksifikasyonunun ilk basamağını SOD enzimi oluşturur. İkinci basamağı ise, SOD'un süperoksit radikalini dismutasyonu sonucu açığa çıkan hidrojen peroksiti suya indirgeyen katalaz (KAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) oluşturur.

#### 1.3.1.1.2. KAT:

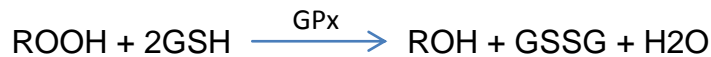
Katalaz enzimi glikoprotein yapısında bir hemoproteindir (Von Sonntag, 2006). Katalaz, süperoksit dismutaz (SOD) enziminin oluşturduğu hidrojen peroksiti, su ve oksijene metabolize eden bir antioksidan enzimdir (Chistiakov, ve ark., 2004). Bu enzim hidrojen peroksiti parçalamazsa, Fenton reaksiyonuyla çok tehlikeli olan hidrosit ( $\text{OH}^\cdot$ ) serbest radikali oluşabilir (Toyokuni ve ark., 1995).



Katalaz enzimi hepatosit ve eritrositlerde çok yüksek yoğunlukta bulunurken böbreklerde yüksek yoğunlukta, beyin, kalp ve iskelet kasında ise az yoğunlukta bulunur (Temiz, 2011). Yüksek yoğunluktaki hidrojen peroksit katalaz enzimi tarafından katalize edilir fakat hidrojen peroksidin yüksek yoğunluğu lipid peroksidasyonuna ve DNA hasarına neden olur (Chistiakov ve ark., 2004).

#### 1.3.1.1.3. GPx:

Glutatyon peroksidaz (GPx) yüksek hidrojen peroksit yoğunluğunda glutatyon (GSH)'u okside glutatyona (GSSG, glutatyon disülfür) katalize ederken, aynı zamanda hidrojen peroksiti de suya dönüştürür (Drevet, 2006). GPx maksimum etkinlik için selenyuma ihtiyaç duyarken katalaz demir gibi geçiş metallerinin kofaktörlüğüne etkilidir.



GPx enziminin en fazla aktivite gösterdiği dokular eritrosit ve karaciğerdir (Tekkes, 2006).

GPx, katalazın aksine düşük hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) yoğunluğunda etkili bir şekilde çalışmaktadır (Temiz, 2015). Bu reaksiyon sayesinde GPx lipid peroksidasyonunun önlenmesinde büyük bir rol oynamaktadır (Temiz, 2011).

#### 1.3.1.1.4. TAS:

Reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı savunmayı antioksidanlar yapmaktadır. Serbest radikallerle antioksidan savunma sistemi sağlıklı bireylerde hemen hemen dengededir. Antioksidanların azalması ya da serbest radikallerin artmasıyla bu denge bozulur ve oksidatif stres ortaya çıkar. Bu nedenle antioksidanlar vücutta savunmaya katılarak organizmayı oksidatif stresten korur.

Antioksidanların tek tek ölçümü laboratuvarında gerçekleştirilebilir ancak bu işlem zaman alıcı, masraflı ve yoğun emek gerektirir. Total antioksidan seviyenin ölçümü ayrı ayrı ölçümden daha değerli bilgiler verebilir. Aynı zamanda plazmada bulunan antioksidanlar birbirleriyle etkileşim içerisinde oldukları için, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha çok etki oluşturmaktadırlar (Engin, 2016). Bundan dolayı bireysel antioksidanların ölçümü yerine total antioksidan seviye (TAS) ölçümü yaygınlaşmaktadır. (Erel, 2004).

Total antioksidan seviye, membranları oksidatif strese karşı koruma kapasitesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Kwak ve Sun Yoon, 2007).



### 1.3.1.2. *Nonenzimatik Antioksidanlar:*

#### 1.3.1.2.1. *GSH:*

Glutasyon (GSH) neredeyse bütün ökaryotik hücrelerde sentezlenir. GSH hücrenin redoks durumunu korur, detoksifikasyon sistemini çalıştırır ve bir antioksidan olarak hareket eder (Karabulut ve Gülay, 2016). Glutasyon hücreyi serbest radikallerin oluşturacağı hasara karşı koruyan güçlü bir antioksidan olup vitamin E ve C'nin yenilenmesini sağlar. Böylelikle daha önce kullanılmış antioksidanlar tekrar aktif hale gelir (Uzun, 2014).

GSH'in çoğunluğu sitoplazma da bulunur ama bazı durumlarda GSH sitoplazmada sentezlendikten sonra mitokondri, çekirdek, peroksizom ve endoplazmik retikulumda da bulunabilir (Karabulut ve Gülay, 2016). Glutasyon proteinlerdeki sülfidril (-SH) gruplarını indirgenmiş halde tutar ve bu grupları oksidasyona karşı korur. Ayrıca süperoksit, hidroksil ve Singlet oksijen radikalleri ile tepkimeye girerek onları nötralize eder (Temiz, 2011).

### 1.3.2. Eksojen Antioksidanlar:

Biyolojik sistemlerde oksidan ve antioksidanlar arasında bir denge vardır. Bu dengenin sağlanmasında süperoksit dismutas (SOD), katalaz (CAT), glutasyon peroksidaz (GPx) ve glutasyon (GSH) gibi endojen antioksidanlar reaktif oksijen türlerini (ROS) nötralize ederler. C vitamini, E vitamini, karotenoidler ve polifenoller gibi eksojen antioksidanlar olmadan endojen antioksidanlar reaktif oksijen türlerini nötralize etmede yetersiz kalırlar. Bundan dolayı biyolojik sistemin oksidatif stresi önlemesi için eksojen antioksidanlara ihtiyaç duyulur. Dolayısıyla oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengede eksojen antioksidanlar anahtar rol oynarlar (Koçyiğit ve Selek, 2016).

E vitamininin ( $\alpha$ -tokoferol) serbest radikal zincir reaksiyonunu durdurmak için lipit peroksil radikallerini temizlemesi ve C vitamininin (askorbik asit) lipit

peroksidasyonunu önlemesi gibi durumlarda endojen ve eksojen antioksidanlar birlikte çalışırlar. E vitamini ( $\alpha$ -tokoferol), A vitamini ( $\beta$ -karoten-retinol), C vitamini (askorbik asit), folik asit, bakır, çinko, selenyum gibi mineraller eksojen antioksidanlardır (Temiz, 2011).

#### **1.4. Fenolik Bileşikler**

Fenolik bileşikler, bitkilerin normal gelişimi esnasında sentezlenen sekonder metabolitlerdir. Bitkilerin kendilerini bazı zararlılara karşı savunmada rolleri olduğu düşünülen farklı özellik ve miktarlarda fenolik bileşikler bulunmaktadır. Bitkilerin meyve, sebze, kök, yaprak, gövde ve tohumlarında fenolik bileşikler bulunabilirler (Nizamlıoğlu ve Nas, 2010). Ayrıca aynı türdeki fenolik madde içeriğini, iklimsel koşullar, toprak çeşidi, bitki hastalıkları, coğrafi bölge gibi çevresel şartlar etkilemektedir (Sellapan ve ark., 2004). Fenolik bileşiklerin en yaygın grubu flavanoidlerdir.

Flavonoidler; sarı renkli olmalarından dolayı Latince sarı anlamına gelen 'flavus' kelimesinden türetilmiştir. Serbest radikallerle reaksiyona giren flavonoidler onları etkisiz hale getirerek antioksidan özelliklerini gösterirler.

Süperoksit, hidroksil, singlet oksijen radikallerini temizlemesi, peroksil radikalini yakalaması, lipid peroksil zincirini kırması ve geçiş metallerini (bakır ve demir gibi) indirgemesi flavonoidlerin antioksidan etki mekanizmalarındandır. (Kahraman ve ark., 2002).

Fenolik bileşikler antioksidan özelliklerinden dolayı, kanser, kalp rahatsızlığı, göz hastalıkları ve yaşlılıkla birlikte ortaya çıkan pek çok hastalığın önlenmesinde etkin rol oynayabilmektedir (Nizamlıoğlu ve Nas, 2010).

## 1.5. Karaciğer

### 1.5.1. Karaciğerin Yapısı:

Karaciğer, diyaframın altında abdominal boşlukta yer alır ve deriden sonra vücudun en büyük organıdır. Yetişkinlerde ortalama ağırlığı 1500 gram olup vücut ağırlığının ortalama %2'sini oluşturur. Karaciğer hücreleri olan hepatositler bazı metabolik bileşiklerin üretilmesinde ve depo edilmesinde, bazı maddelerinde detoksifiye edilmesinde ve taşınmasında görev alır (Danjoli, 2016).

### 1.5.2. Karaciğerin Görevleri:

Karaciğerin endokrin ve ekzokrin olarak birçok görevi bulunmaktadır. Genişleme özelliği olan karaciğer kendi kan damarlarında kan depolayabilir. Bir karaciğer hücresi olan kupffer, portal kan ile karaciğere gelen yabancı parçacıkların ve bakterilerin çoğunu çok kısa bir süre içerisinde ortadan kaldıracaktır (Guyton ve Hall, 2013).

Karaciğerin en önemli görevlerinden biri de safra üretilmesidir. Safra salgısında elektrolitleri, su, fosfolipid, billuribin kolesterol ve safra asitleri bulunur. Karaciğerde üretilen kolesterolün çoğunluğu safra tuzlarına dönüştürülür.

Karaciğer protein sentezinde görev alır. Aminoasitlerin enerji metabolizmasında kullanılabilmesi için karbonhidrat ve yağlara dönüştürülmesi (aminoasit deaminasyonu), amonyağın uzaklaştırılması ve üre oluşumu karaciğerin proteinler üzerine etkisinin sonucudur (Guyton ve Hall, 2006).

Karaciğer kan glikozunun fazlasını kandan alıp glikojen olarak depolar ve kan glikoz seviyesi düşmeye başladığında daha önceden depo edilen glikojen tekrar kana glikoz olarak verir. Bu dönüşüm karaciğerin karbonhidrat metabolizmasındaki etkisinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca karaciğer başta A

vitamini olmak üzere, D ve B12 vitaminlerinin de en büyük depo yeridir (Guyton ve Hall, 2006).

### 1.5.3. Karaciğer Hasarı:

İnsan vücudunun metabolik faaliyetlerinin önemli bir kısmını düzenleyen organ karaciğerdir. Dünyada karaciğer hastalıkları ciddi bir sağlık problemi olarak devam etmektedir. Hastalıklara karşı kullanılan ilaçlar karaciğerde yan etkilere neden olabilmektedir (Shallan ve Sabh, 2008).

Karaciğer; fizyolojik ve biyokimyasal görevlerinden dolayı zararlı madde ve ilaçlara karşı maruz kaldığından karaciğerde ciddi patolojik sorunlar oluşmaktadır. Serbest radikallerin neden olduğu oksidatif strese bu patolojik sorunlar yol açabilir.  $CCl_4$  serbest radikal oluşumuna neden olarak oksidatif stres oluşturan toksik bir maddedir ve karaciğer hasarı modellerinde çalışmalarda seçilebilecek en etkili ajanlardan birisidir.  $CCl_4$ , karaciğerde lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır (Parola ve ark., 1996).  $CCl_4$ , karaciğerde sitokrom  $P_{450}$  tarafından  $CCl_3$ 'e dönüşür.  $CCl_3$  radikali oksijen elementi ile reaksiyona girip yüksek reaktifliğe sahip  $CCl_3OO^-$  (Triklorometilperoksil) radikalini oluşturur. Hücrede bulunan mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma membranındaki yağların bozulmasına neden olan bu durum hücre geçirgenliğini etkiler. Böylelikle hücre içinde kalsiyum birikmesinden dolayı homeostazi bozularak hücre hasar oluşmaktadır (Weber ve ark., 2003).  $CCl_4$  vücuda oral ya da deri yoluyla alınabilir (Şişmanoğlu, 1995). Vücuda giren maddenin hepatotoksisiteye neden olduğu bir kaç gün sonra ortaya çıkar. Bu olay sonucunda karaciğerde bulunan AST(aspartataminotransferaz) ve aldolaz enzim seviyelerinde artış gözlenir (Mayer ve Hemmens, 1997).

### 1.6. Karbon Tetraklorür Toksisitesi

Karbon tetraklorür ( $CCl_4$ ) bir ksenobiyotik olmasının yanı sıra renksiz, saydam, berrak, yanıcı olmayan, yoğun, iletken olmayan uçucu bir sıvıdır.

Donma noktası  $-23^{\circ}\text{C}$  ve kaynama noktası ise  $77^{\circ}\text{C}$ 'dir. Düzgün tetrahedron molekül yapısına sahip olan  $\text{CCl}_4$ 'ün merkezinde karbon (C) atomu bulunur. İyi bir kimyasal çözücü olduğu için günümüzde çeşitli yağlar, vernik, cila, petrol ürünleri ve organik bileşiklerin imalatında kullanılır. (Şahin, 2011).

Kuru temizleme, otomobil tamiri, böcek öldürücü ve tahılların buharlanmasında kullanılan ve vücuda solunum, sindirim ve deri yoluyla alınabilen  $\text{CCl}_4$ , başta karaciğer olmak üzere böbrek, beyin, kas, akciğer ve testis gibi dokulara dağılarak bu dokularda hasarlara neden olur (Çetin ve Çetin, 2011).

Karbon tetraklorür zehirlenmesinin başlıca belirtileri; baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, görme bulanıklığı ve bilinç kaybıdır.  $\text{CCl}_4$ 'ün sitokrom P-450 vasıtasıyla  $\text{CCl}_3^{\cdot}$  (triklorometil) serbest radikallerine dönüşümü toksisitenin başladığını göstermektedir.  $\text{CCl}_3^{\cdot}$  serbest radikali çok aktif olup çoklu doymamış yağ asidine bağlanarak hücre zarına hasar veren lipit peroksidasyonuna neden olur. Bunun sonucunda hücre zarının yapısı bozulur ve hücrenin enerji kaynakları azalır (Can, 2014).  $\text{CCl}_3^{\cdot}$  serbest radikali oksijen ( $\text{O}_2$ ) varlığında oldukça reaktif olan triklorometilperoksi ( $\text{CCl}_3\text{OO}^{\cdot}$ ) radikaline dönüşür. Yarı ömrü  $\text{CCl}_3^{\cdot}$  radikalinden kısa olan bu radikal daha reaktiftir.

$\text{CCl}_4$ , lipit peroksidasyonunu başlatarak oksidatif strese neden olur ve bunun sonucunda lipit peroksidasyonunun belirlenmesinde belirteç olarak kullanılan MDA seviyesinde artış gerçekleşir (Lin ve ark., 2008).  $\text{CCl}_4$  yağda çözünebildiğinden dolayı hücre membranından geçebilme özelliğine sahiptir. Karaciğerde aşırı lipit birikimi sonucunda karaciğer özelliklerinde bozulmalar ve siroza hatta kansere neden olan değişimler ortaya çıkar.

### 1.7. *Celtis tournefortii* ve özellikleri

Doğal olarak yetişen celtis bitkisinin ülkemizde yetişen iki türü adı çitlembik (*Celtis australis* L.) ve doğu çitlembiği (*Celtis tournefortii*)'dir. Karaağaçgiller (Ulmaceae) familyasından orta boylu ağaç olan *Celtis* her yıl

yaprağını döker. *Celtis* lezzetli ve besleyici olduğundan dolayı kıtlık dönemlerinde besi hayvanlarına yem olarak verilmekte ve yakacak odun olarak farklı amaçlarda yetiştirilmektedir (Yücedağ ve Gültekin, 2008).

Tarihi 9.000 yıl öncesine dayanan Âşıklı Höyük kazılarında *Celtis tournefortii* (*Ct*) çekirdeklerinin bulunması (Ertuğ, 2000) *Ct* bitkisinin varlığının ülkemizde çok eskiye dayandığını kanıtlamaktadır. Fransa kralının desteği ile 1700-1702 yılları arasında Doğu Akdeniz ülkelerini gezen Fransız hekim ve botanikçi Tournefort 1717'de Paris'te yayımlanan seyahatnamesinde önemli bulduğu bitkileri kitabında yayımlamıştır. Bu bitkiler arasında Doğu Anadolu Bölgesinde toplayıp adlandırdığı *Celtis tournefortii* (*Ct*) cinside vardır (Satıl ve ark., 2012). *Ct* bitkisinin yöresel olarak birçok ismi bulunmaktadır. Bunlardan bazıları; dağdağan, dağan, dardahan, doğu melengiç, merlengeç, meneviş ve bittimdir (Yücedağ ve Gültekin, 2008).

*Celtis tournefortii* (*Ct*)'i olgunlaştığında sarımtırak kırmızı, portakal sarısı ve kirli sarı renklerindedir ve çekirdekli olup meyvesi ise suludur (Polat, 2012). Mart-Nisan aylarında çiçek açan ve kışın yapraklarını döken *Ct* meyvesi nohut büyüklüğünde olup fıstık tadındadır. Antiseptik özellikte olan meyveleri mide ağrılarını gidermede, yaraları iyileştirmede ve böbrek kumu dökmede etkili olabilmektedir (Özrenk ve ark., 2012).

*Ct* diğer *Celtis* türlerine kıyasla kuraklığa, parazitlere karşı daha dayanıklı ve kazık kökünün olmasından dolayı kurak bölgelerin ağaçlandırılmasında kullanılabilirler. Mızrak yaprağı ve zarif taçları olması onları kent alanlarının park ve bahçelerinde süs bitkisi olarak kullanılmalarını sağlar. Etili sulu meyveleri kuş ve çeşitli hayvanlardan tarafından tüketilir. Yüksek çimlenme oranının elde edilmesi için toprağa ekim zamanları en uygun kasım, aralık ve ocak aylarıdır. (Yücedağ ve Gültekin, 2008).



**Şekil 2.** *Celtis tournefortii* yaprak ve meyvesi

**Tablo 1.** *Celtis tournefortii* fenolik ve flavonoid içerik miktarları (Keser ve ark., 2017)

İçerik	Miktar
Rutin	0.55±0.05
Morin	0.05±0.00
Kuersetin	0.05±0.00
Kamferol	0.05±0.00
Naringin	0.35±0.05
Naringenin	0.05±0.00
Resveratrol	0.05±0.00
Vanilik Asit	29.10±0.25
Gallik Asit	32.95±0.50
Kafeik Asit	5.90±0.20
Ferulik Asit	19.45±0.75
Rosmanirik Asit	1.20±0.05

## 1.8. Literatür Bildirişleri

İnsan vücudunun metabolik faaliyetlerinin önemli bir kısmını düzenleyen organ karaciğerdir. Dünyada karaciğer hastalıkları ciddi bir sağlık problemi olarak devam etmektedir. Hastalıklara karşı kullanılan ilaçlar karaciğerde yan etkilere neden olabilmektedir. Bundan dolayı dünya genelinde pek çok insan alternatif tıba yönelmektedir (Shallan ve Sabh, 2008).

Karaciğer; fizyolojik ve biyokimyasal görevlerinden dolayı zararlı madde ve ilaçlara karşı maruz kaldığından karaciğerde ciddi patolojik sorunlar oluşmaktadır. Bu hasara yol açarlardan biri de  $CCl_4$ 'dür (Robbins ve ark., 2004). Bu hasarlar serbest radikallerin neden olduğu oksidatif strese yol açar.  $CCl_4$ , karaciğer de lipit peroksidasyonuna neden olmaktadır (Parola ve ark., 1996).  $CCl_4$ , karaciğerde sitokrom  $P_{450}$  tarafından  $CCl_3$ 'e dönüşür.  $CCl_3$  radikali oksijen elementi ile reaksiyona girip yüksek reaktifliğe sahip  $CCl_3OO^-$  (Trikolometilperoksil) radikalini oluşturur. Hücrede bulunan mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma membranındaki yağların bozulmasına neden olan bu durum hücre geçirgenliğini etkiler. Böylelikle hücre içinde kalsiyum birikmesinden homeostazi bozulmasıyla büyük hücrenel hasara neden olacaktır (Weber ve ark., 2003).  $CCl_4$  vücuda oral ya da deri yoluyla alınabilir (Şişmanoğlu, 1995). Vücuda giren maddenin hepatotoksisiteye neden olduğu bir kaç gün sonra ortaya çıkar. Bu olay sonucunda karaciğerde bulunan AST (aspartataminotransferaz) ve aldolaz enzim seviyelerinde artış gözlenir (Mayer ve Hemmens, 1997).

Çekirdekli, boyutu nohut kadar olup, sulu ve olgunlaştığında portakal sarısı renginde olan Ct meyvesi; ülkemizin hemen hemen her yerinde doğal olarak yetişmekte olan dört çitlembik türünden biridir (Yücedağ ve Gültekin, 2008). Ct meyveleri; böbreklerde kum dökmede, yaraların onarılmasında ve mide ağrılarında dezenfektan olarak kullanılmaktadır (Bermejo ve Sanchez, 1998). Celtis türlerinin; yaprak, kök ve meyveleri sağlık alanı dışında bir de kozmetik alanında güzel koku verdiğiinden kullanılmaktadır.



Bu çalışma, bölgede hastalıklara karşı önleyici veya tedavi edici olarak yaygın şekilde kullanılan, halk arasında bittim denilen *Celtis tournefortii* bitkisinin gerçekte böyle bir özelliğinin olup olmadığını araştırmak ve bilimsel bir tabana oturtmak için planlanmıştır.

Adedapo ve ark. (2009) ve Geçibesler (2016) *Celtis africana* ve *Celtis tournefortii* bitkilerinin fenolik içeriklerinin yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Gonçalves ve ark. (2015) *Celtis iguanaea* yaprağının öldürücü toksik etkisinin olmadığını bildirmiştir.

El-Alfy ve ark., (2011) *C. Australis* ve *C. Occidentalis* yaprak ekstraktlarının lipid peroksidasyonunu önemli ölçüde azalttığını rapor etmişlerdir. *Celtis australis* ve *Celtis occidentalis* gibi *Celtis*'in diğer türleri ile ilgili çalışmalar yapılmış ve olumlu sonuçlar bulunmuş (Zanchet ve ark., 2017; Filali-Ansari ve ark., 2016). Dolayısıyla bölgede yaygın olarak kullanılan bu bitkinin de gerçekte hastalıkları önleyici veya tedavi edici özelliğinin olup olmadığını belirlemek amacıyla böyle bir çalışma planlanmıştır.

## 2. BÖLÜM

### MATERYAL ve YÖNTEM

#### 2.1. Deneyde Kullanılan Materyaller:

##### 2.1.1. Deney Hayvanları ve Çitlembik Yaprığı Materyali:

Bu araştırmanın canlı materyali olan 150-250 gram ağırlığında, 2-3 aylık, 56 adet sağlıklı (Wistar albino) ırkı sıçanlar Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinden temin edilerek standart plastik sıçan kafeslerine yerleştirildi. Parametrelere olumsuz etki edecek faktörlerin en aza indirilmesi için yapılan çalışmada gerekli bütün önlemler alındı. Bu amaçla kontrol ve deney gruplarında sıçanlar eşit ortamlarda tutuldular. Ortam sıcaklığı  $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ , nem %50 ve 12 saat gece/gündüz döngüsünde barındırıldılar. Deney çalışması öncesinde 24 adet sıçan LD<sub>50</sub> toksik doz çalışmasında kullanıldı.

Etkileri araştırılacak bitki materyali olan çitlembik (*Celtis tournefortii*) yaprağı Siirt ili yöresinden 2016 Ağustos ayında toplanarak gölgede ve açık havada kurutuldu. Çitlembik yaprakları öğütücüde toz haline getirilerek  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de kullanılacağı zamana kadar hava almayan kilitli poşetlerde saklandı.

##### 2.1.2. Analizlerde Kullanılan Cihazlar:

IKA T25 digital ultrasonic homojenizatör, WiseStir çalkalayıcı, hassas terazi, sıcak su sanyosu BM 101 Nüve, otomatik pipet Socorex Swiss, derin dondurucu, Orion pH metre 420 A, Hettich Universal 320r soğutmalı santrifüj, BOECO S-22 UV/Vis spektrofotometre, Harris derin dondurucu ( $-80^{\circ}\text{C}$ ), makas, neşter, plastik tepsilere, Whatman süzgeç kağıdı No.42.

## 2.2. LD<sub>50</sub> Uygulaması:

Literatür taramaları sonucu *Ct*'nin toksisite çalışmalarına rastlanılamamıştır. Bu yüzden biri kontrol grubu olmak üzere 250, 500, 1000 ve 2000 mg/kg yüksek dozlarda ekstraksiyonlar hazırlanarak letal doz (LD<sub>50</sub>) tespit edilmeye çalışılmıştır. Amaç *Ct* yaprak ekstraktının akut toksisitesini göstermektir. Deney uygulaması gerçekleştirilmeden önce *Ct* yaprak ekstraktının 7 günlük LD<sub>50</sub> çalışması yapıldı. Her bir grupta 6 sıçan olmak üzere toplamda 30 sıçan LD<sub>50</sub> çalışması için kullanıldı.

## 2.3. *Celtis tournefortii* Ekstraktlarının Hazırlanması ve Deney Gruplarına Uygulanması:

*Celtis tournefortii* yaprağı laboratuvar öğütücünde toz haline getirildikten sonra ekstraksiyon eldesi için etanol-su(3:1 v/v) karışımına eklendi. Erlenin etrafı alüminyum folyo ile kaplanarak hotplate'de 750 rpm, 50°C ve 3 saat boyunca ekstre edildi. Daha sonra süzüntü katı partiküllerden ayrıştırılarak falkon tüplerde +4°C, 5000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi ve ekstrakt eldesi sağlandı. Daha sonra deneklere uygulanacak ekstraksiyon için döner evaporatörde 40°C ve 80 rpm'de uçurma işlemi gerçekleştirildi.

Ekstrakt +4°C'lik dolapta muhafaza edilerek Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinde sıçan gruplarına kütleleriyle orantılı olarak gavaj ile uygulandı. Deney 28 gün devam etti. 32 adet sıçan; kontrol grubu, karbon tetraklorür (CCl<sub>4</sub>) grubu, karbon tetraklorür+*Celtis tournefortii* (CCl<sub>4</sub>+*Ct*) grubu ve *Celtis tournefortii* (*Ct*) grupları olmak üzere 4 (n=8) gruba ayrıldı.

Kontrol Grubu: 1 ml serum fizyolojik intragastrik yolla verildi.

CCl<sub>4</sub> Grubu: Çalışma başlangıcında Sıçanlara tek doz 2 ml/kg vücut ağırlığı (bw) CCl<sub>4</sub> ayçiçek yağında çözülerek i.p yolla uygulandı.

CCl<sub>4</sub>+*Celtis tournefortii* grubu: Çalışma başlangıcında Sıçanlara tek doz 2 ml/kg bw CCl<sub>4</sub> ayçiçek yağında çözülerek i.p yolla uygulandı. 1 saat sonra ve 28 gün boyunca hergün *Ct* ekstraktından 1 mL/kg gavaj yoluyla uygulandı.

*Celtis tournefortii* grubu: Çalışma başlangıcından itibaren 28 gün boyunca hergün *Ct* ekstraktından 1 mL/kg gavaj yoluyla uygulandı.

Sıçanların net ağırlıkları deney başlangıcından itibaren haftalık olarak 28 gün boyunca tartılarak kaydedildi. Deney boyunca sıçanlar standart sıçan yemi ve su ile ad libitum olarak beslendi.

#### **2.4. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması:**

28 günlük deney sonucunda sıçanlar %10'luk ketamin ile bayıltılıp diseksiyona alındı. Biyokimya testleri olan ALT, AST, ALP ve LDH için gerekli olan kan enjektör yardımıyla hayvanların kalbinden alındı. Alınan kanlar serum enzim analizleri için biyokimya tüplerine aktarıldı. Diğer yandan sıçanların karaciğer dokuları alınarak fizyolojik su ile yıkanıp kurutma kâğıdıyla kurutulduktan sonra analizlerin yapılacağı tarihe kadar -80°C'lik derin dondurucuda muhafaza edildi.

CCl<sub>4</sub>'ün oluşturduğu hepatoksisiteye karşı *Celtis tournefortii* yaprağının kullanıldığı bu çalışmada sıçanların karaciğer hasar biyobelirteç göstergeleri olan serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), alkalin fosfat (ALP) enzim seviyeleri ile antioksidan durumun göstergesi olan antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT) aktiviteleri ve glutatyon (GSH) ve total antioksidan seviye (TAS) analizi gerçekleştirildi. Ayrıca oksidan durumun ortaya konması amacıyla total oksidan seviye (TOS) ve malondialdehit (MDA) seviyesine bakıldı.

## 2.5. Doku Ekstraksiyonun Hazırlanması:

Muamele sonrası  $-80^{\circ}\text{C}$ 'lik derin dondurucuda bekletilen sıçanların karaciğer dokuları oda sıcaklığına gelinceye kadar kademeli olarak çözdürüldü. Karaciğer dokularında antioksidan enzim, glutatyon, total antioksidan seviye ve total oksidan seviye tayinleri için doku ekstraksiyon işlemi aşağıdaki şekilde gerçekleştirildi. Ekstraksiyon işlemi için homojenat tamponu olarak fosfat tuz tamponu (PBS) (pH 7,4) hazırlandı. Dokular hassas dijital terazilerde 0.5 gram tartıldı. Dokular buz akü üzerine konulan petri kabı içerisinde bistüri ucu yardımıyla ezilerek fincan kroze içine konuldu ve üzerine 5 ml soğuk tampon (PBS) eklendi. Dokular buz soğukluğundaki banyoda Ultrasonic homojenizatörde 3 dakika boyunca homojenize edildi. Ekstrakt 15 dakika 8500 rpm'de soğutmalı santrifüj cihazında (Hettich Universal 320r)  $+4^{\circ}\text{C}$ ' de santrifüj edildi (Xia ve ark., 1995). Karaciğer dokularından elde edilen berrak süpernatantlar ependorf tüplere aktararak analizlere hazır hale getirildi.

## 2.6. Analizlerin Yapılması:

### 2.6.1. Toplam Fenolik İçerik Tayini:

Toplam fenolik bileşik belirleme tayini spektrofotometre cihazı ile Singleton ve Rossi (1965)'nin Folin-Ciocaltaeu yöntemine göre tayin edildi. Standart olarak gallik asit kullanıldı. Bitki ekstraktı içinde bulunan toplam fenolik madde miktarı gallik asite eşdeğer olarak hesaplandı.

**0,2N Folin Reaktifi:** 2N stok şişeden 1mL Folin reaktifi alındı ve saf su ile 10 mL'ye tamamlandı. Sonuç olarak 0,2N Folin elde edildi.

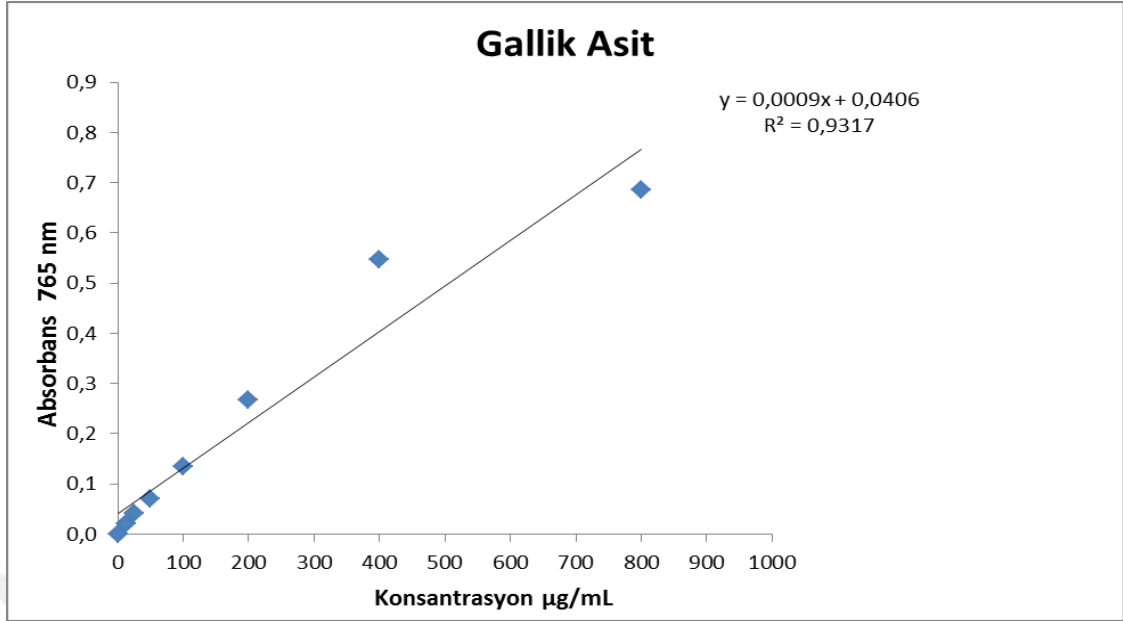
**800 µg/mL Standart Gallik Asit:** 800 µg gallik asit hassas terazi ile tartıldı ve 1 mL metanolde çözülerek stok standart hazırlandı.

**%10'luk Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:** Katı olan Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile çözelti hazırlayabilmek için kütlece yüzde hesaplandı. 2 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 18 g saf su içerisinde çözdürülerek %10'luk (w/v) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözeltisi hazırlandı.

**Deneyin Yapılışı:** Toplam fenolik madde tayinin esası fenolik bileşiklerin bazik ortamda Folin-Ciocaltaeu ayracını indirgeyip kendilerinin oksitlenmiş forma dönüştüğü redoks reaksiyonuna dayanmaktadır. Folin ayracı oksitleyici bileşik olarak rol almaktadır. Reaksiyon sonucu oluşan mavi rengin absorbansının ölçülmesi sonucu analizi yapılan bitkinin fenolik bileşiklerin toplam miktarlarının hesaplanması mümkündür. Oluşan çözeltinin renk şiddeti fenolik maddelerin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

50 µL gallik asit üzerine 2.5 mL saf su eklendi. Karışım üzerine 0,2N Folin'den 250 µL eklenip karıştırıldı ve 3 dakika oda koşullarında inkübe edildikten sonra üzerine %10'luk Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>'den 750 µL eklenip 2 saat oda koşullarında inkübe edilerek 765 nm'de absorbansı okundu

Standart grafiğin hazırlanmasında fenolik bir bileşik olan gallik asit kullanıldı. Gallik asitin metanolle farklı konsantrasyonları hazırlandı ve spektrofotometre cihazında absorbansı 765 nm'de okundu. Numunenin 100 gramındaki mg gallik asit eşdeğeri (mg GAE/100g numune) fenolik madde miktarı hesaplandı.



**Şekil 3.** Toplam Fenolik Tayini Kalibrasyon Grafiği

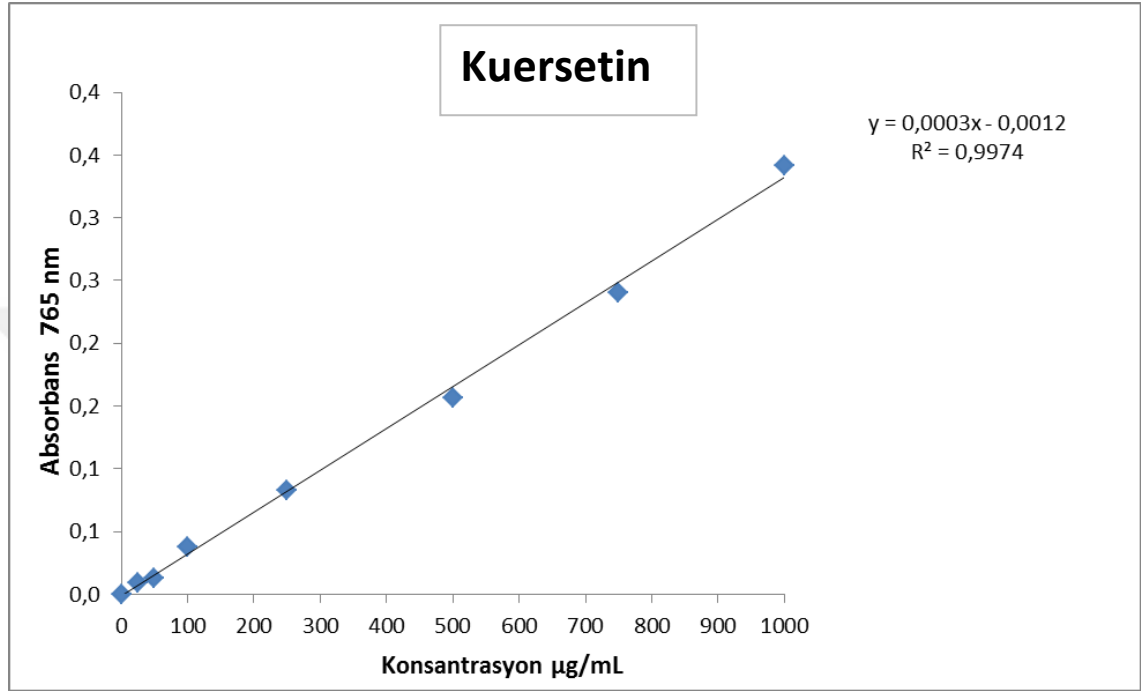
#### 2.6.2. Toplam Flavonoid İçerik Tayini:

Toplam flavonoid içeriği Zhishen ve ark. (1999)'nın metoduna göre tayin edildi. Çalışmada standart olarak kuercetin kullanıldı. Toplam flavonoid içeriği tayinin esası,  $AlCl_3$  ve  $NaNO_2$  ayraçları kullanılarak alkali ortamda flavonoid-alüminyum kompleksinin meydana gelmesi ile belirlenmiştir. Reaksiyon sonucu oluşan pembe rengin absorbansının ölçülmesi sonucu analizi yapılan bitkinin flavonoid içeriğinin toplam miktarlarının hesaplanması mümkündür. Oluşan çözeltinin renk şiddeti fenolik maddelerin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

**1000 µg/mL Standart Quercetin:** 1000 µg kuercetin hassas terazide ölçüldü ve 10 mL saf suda çözülerek stok standart hazırlandı.

**Deneyin Yapılışı:** 1 mL kuercetin üzerine 5 mL saf su eklendi. Karışım üzerine 0,3 mL %5'lik  $NaNO_2$  ilave edilip vortekslendi ve 5 dakika oda koşullarında inkübe edildi. Sonra 0,6 mL %10'luk  $AlCl_3$  ilave edilip karıştırılarak 5 dakika oda koşullarında inkübe edildi. Daha sonra 2 mL 2M'lık  $NaOH$  eklenip saf suyla 10 mL'ye tamamlandı. Aynı işlem *Ct* yaprak örneği için de yapıldı.

Standart grafiğın hazırlanmasında kuercetin kullanıldı. Kuercetin farklı konsantrasyonları hazırlandı ve spektrofotometre cihazında absorbansı 510 nm'de okundu. Numunenin 100 gramındaki mg kuercetin eşdeğeri (QE/100 g numune) flavonoid madde miktarı hesaplandı.



**Şekil 4.** Toplam Flavonoid Tayini Kalibrasyon Grafiğı

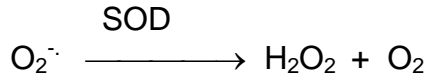
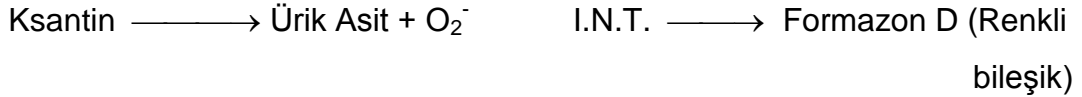
### 2.6.3. SOD Enzim Tayini:

**Prensip:** Süperoksid dismutazın rolü, oksidatif enerji basamağında üretilen toksik süperoksid radikalini ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve moleküler oksijene ( $O_2$ ) dismutasyonunu hızlandırmaktır.

Bu metotla aşağıdaki formülde görüldüğü gibi ksantin ve ksantin oksidaz kullanılarak süperoksid radikali, 2-(2-iodophenyl)-3-(4-nitrophenol)-5-phenyltetrazolium chloride (INT) ile kırmızı boya formuna dönüşür. SOD aktivitesi, bu reaksiyonun inhibisyon derecesi ile ölçülür (McCord ve Fridovich, 1969).







**Deneyin yapılışı:** SOD enzim aktivitesi Randox-Ransod enzim kiti ile Perkin Elmer Lambda 1A UV/VIS spektrofotometrede 505 nm'de 37°C'de ölçüldü (Randox Lab., 1996). Analiz materyali olarak daha önce hazırlanan ve analiz zamanına kadar -80°C'de derin dondurucuda muhafaza edilen doku süpernatantları kullanıldı.

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

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

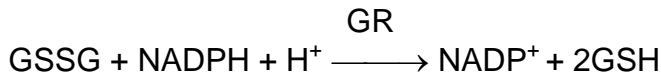
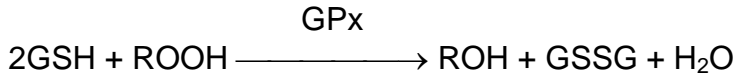
$$\text{Inhibisyon} = 100 - \frac{(\Delta A_{\text{StdDk}} \cdot x100)}{(\Delta A_{\text{Blank Dk.}})} = \% \text{ Inhibisyon} \quad 100 - \frac{(\Delta A_{\text{ÖrnekDk}} \cdot x100)}{(\Delta A_{\text{Blank Dk.}})} = \%$$

SOD enzim aktivitesinin hesaplanması için, standart grafiği elde edilerek, Standart grafikten elde edilen eğim formülü ile sulandırma faktörü de hesaba katılarak SOD aktivitesi U/g tüm doku olarak hesaplandı.

#### 2.6.4. GPx Enzim Tayini:

**Prensip:** Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), formülde görülen kumen hidroksidin ile indirgenmiş glutasyonu (GSH) okside eden reaksiyonunu

katalizler. Ortamda glutatyon redüktaz (GR) ve nikotin adenin dinükleotid fosfat hidrojen (NADPH) var ise yükseltgenmiş glutatyon (GSSG), NADPH'ın NADP'ye oksidasyonu ile GSH'a indirgenir (Paglia ve Valentine, 1967).



**Analizin yapılışı:** Glutatyon peroksidaz enzim aktivitesi, Randox-Ransel enzim kitleri ile Perkin Elmer Lambda 1A UV/VIS spektrofotometrede 340 nm'de ultraviyole metotla 37 °C'de ölçüldü (Randox Lab., 1996). Analiz materyali olarak, daha önce hazırlanan ve analiz zamanına kadar -80°C'de derin dondurucuda muhafaza edilen doku süpernatantları kullanıldı.

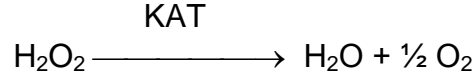
Küvetler karıştırılarak, örnek ve körün absorbanları 1 dakika sonra okunarak zaman başlatılmasından, 1 ve 2 dakika sonra absorbanlar tekrar okunarak dakika absorban değişimi hesaplandı.

**Hesaplama:** U/g doku = 8412 x DA 340 nm / dakika. Örnek ve körün U/g tüm doku sonuçları için, örnek değerden (U/g), kör değeri (U/g) çıkarıldı. Sulandırma faktörünüde hesaba katılarak sonuçlar U/g tüm doku cinsinden hesaplandı.

#### 2.6.5. KAT Enzim Tayini:

Katalaz (KAT, EC 1.11.1.6) aktivitesi Aebi'nin metoduna göre çalışıldı. Hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 240 nm 'de maksimum absorban verir. Deney ortamına ilave edilen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> katalaz tarafından su ve oksijene parçalanmakta, bu ise kendini ultraviyole spektrumda absorban azalması şeklinde göstermektedir.

Absorbanstaki bu azalma KAT enziminin aktivitesi ile doğru orantılıdır. Reaksiyon şu şekildedir:



**Kullanılan reaktifler;** Fosfat tamponu (pH 7 ve 50 mM), absorbansı 0.500 nm'ye H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile ayarlanmış olan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 'li fosfat tamponu (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> çözeltisi).

#### 2.6.6. 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 spektrofotometre cihazında maksimum 532 nm'de absorbanlar ölçüldü. Bir tüpe ekstraksiyon işlemleri gerçekleştirilmiş doku süpernatantlarından 200 µl alınarak üzerine 800 µl fosfat tamponu ve 25 µl BHT ile süspansiyon edildi. Sonra 500 µl %30'luk TCA eklendi. Tüpler vorteksle karıştırılarak iki saat -20<sup>0</sup>C'de buzdolabında tutuldu. Sonra 15 dk 2000 rpm'de santrifüj edildi. Süpernatantın 1 ml'si alınarak başka tüplere aktarıldı. Bunların üzerine 75 µl EDTA Na<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O, 250 µl TBA eklendi. Tüpler vorteksle karıştırıldı ve 15 dk sıcak su banyosunda (90<sup>0</sup>C) tutuldu. Sonra oda ısısına getirilerek 532 nm'de optik dansiteleri yapılarak okundu (Slater, 1984).

#### 2.6.7. GSH Tayini:

**Prensip:** Ekstraksiyon işlemleri gerçekleştirilmiş dokulardan hazırlanan hemolizat ve süpernatantlarında, sülfidril (SH) taşımayan tüm proteinler, çöktürücü çözelti ile çöktürüldü. İndirgenmiş glutatyon (GSH), elde edilen berrak sıvıda sülfidril gruplarının DTNB (5,5'-2-ditiobis nitrobenzoik asit) ile reaksiyonu

sonucu oluşan sarı rengin miktarı ile ölçüldü (Beutler ve ark., 1963; Rizzi ve ark., 1988).

### **Ayıraçlar:**

**1. Çöktürücü Çözelti:** 1.67 g metafosforik asit, 0.2 g EDTA (disodyum etilen diamin tetraasetik asit), 30 g NaCl 100 ml'ye distile suda eritilerek tamamlandı.

**2. Fosfat Çözeltisi:** 0.3 M disodyum fosfat distile su ile hazırlandı.

**3. DTNB (Ellman's Ayıracı):** 40 mg DTNB (5,5'-(2-ditiobis) nitrobenzoik asit), %1 sodyum sitrat, 100 ml'ye distile su ile tamamlandı.

**Analizin yapılışı:** Doku süpernatantlarından 500 µl alınarak 750 µl çöktürücü çözelti ile karıştırıldı ve +4°C 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatantın 500 µl'si başka bir tüpe alındı ve çökelti atıldı. Üzerine 2 ml fosfat tamponu, 250 µl DTNB ayıracı eklendi. Blank için 500 µl çöktürücü çözeltisi (3 kısım çöktürücü çözelti + 2 kısım distile su), 2 ml fosfat tamponu ve 250 µl DTNB ayıracı tüpe alınarak hazırlandı. Kan numuneleri için 200 µl örnek 1,8 mL PBS ile dilüe edilerek uygun oranda çöktürücü ve diğer ayıraçlar eklendi. Tüpler vorteks ile iyice karıştırıldı ve 5 dakika inkübe edilerek spektrofotometrede 412 nm'de köre karşı örnek ve standart numunelerin optik dansiteleri okundu. Sonuçlar nmol/mg doku olarak hesaplandı (Beutler ve ark., 1963; Rizzi ve ark., 1988).

### 2.6.7. TAS Tayini:

Ölçüm Erel'in (2004) geliştirdiği metoda göre, numune ve ayıraçlar karıştırıldıktan 5 dk sonra spektrofotometrede kinetik okuma yapılarak gerçekleştirilir. 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 bağı olarak değişebilen ABTS+ radikalinin ABTS'ye indirgenme oranı arttıkça, koyu yeşil olan renkaçılmaya, beyazlaşmaya başlamakta; spektrofotometrede 660 nm'de okunan absorbans değerlerinin değişimi numunede bulunan total antioksidan düzeyleri ile ilişkilendirilmektedir. Ölçüm Trolox Equivalent standart antioksidan solüsyonu kullanılarak kalibre edilir. Ölçülen TAS düzeyleri mmol Trolox Equivalent olarak okunur.

#### 2.6.8. TOS Tayini:

Ölçüm Erel'in (2005) geliştirdiği metoda göre, numune ve ayıraçlar karıştırıldıktan 4 dk sonra spektrofotometrede end-point okuma yapılarak gerçekleştirilir. 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 bağı olarak değişmektedir. Bu değişimler spektrofotometrede 560 nm'de okuma yapılarak belirlenmektedir. TOS analizi hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ile kalibre edilir ve sonuçlar hidrojen peroksit equivalent litre ( $\mu mol H_2O_2$  Equiv./L) olarak ifade edilmektedir.

#### 2.6.9. OSİ Hesaplama:

TOS düzeylerinin TAS düzeylerine oranın yüzde derecesi oksidatif stres indeksi (OSİ) olarak kabul edilir. OSİ oksidatif stresin bir indikatörüdür. Kısaca TOS'un TAS'a bölünmesi ile elde edilmektedir. OSİ değerinin yüksek olması dokuda oksidatif stres etkisinin çok olduğunu, düşük olması ise oksidatif stres etkisinin az olduğunu belirtmektedir.

#### Hesaplama:

$$\text{OSİ (AU)} = \frac{\text{TOS}(\mu\text{mol/L}) \times 100}{\text{TAS}(\mu\text{mol/L})}$$

#### 2.6.10. Protein Miktar Tayini:

Protein miktar tayini Lowry ve ark. (1951)'nin yöntemi modifiye edilerek yapıldı. Bu metoda göre proteinlerin Cu-protein kompleksini oluşturması ve Folin-Ciocalteu reaktifi ilave edildiğinde mavi bir renk oluşturması ilkesine dayanmaktadır. Çözelti üzerine 100 µl Folin ayırıcı eklendikten sonra 30 dakika inkübasyona bırakıldı. 750 nm'ye ayarlanmış spektrofotometre cihazında okuma işlemi gerçekleştirildi. Elde edilen absorbanslar protein standart grafiği yardımıyla protein miktarı hesaplandı.

#### 2.7. İstatiksel Analizler:

Elde edilen bulgular istatistiki olarak değerlendirilerek, aritmetik ortalamaları (X) ve standart sapmaları ( $\pm$ SD) bulundu. Gruplar arasındaki farkın önemli olup olmadığını tesbit etmek için ANOVA (tek yönlü varyans analizi; one-way ANOVA) testi ve ikili grupların kendi aralarında karşılaştırılması için de POST HOC testlerden TUKEY HSD testi yapıldı. Anlamlılık sınırı olarak  $p < 0.05$  kabul edildi.

### 3. BÖLÜM

#### BULGULAR

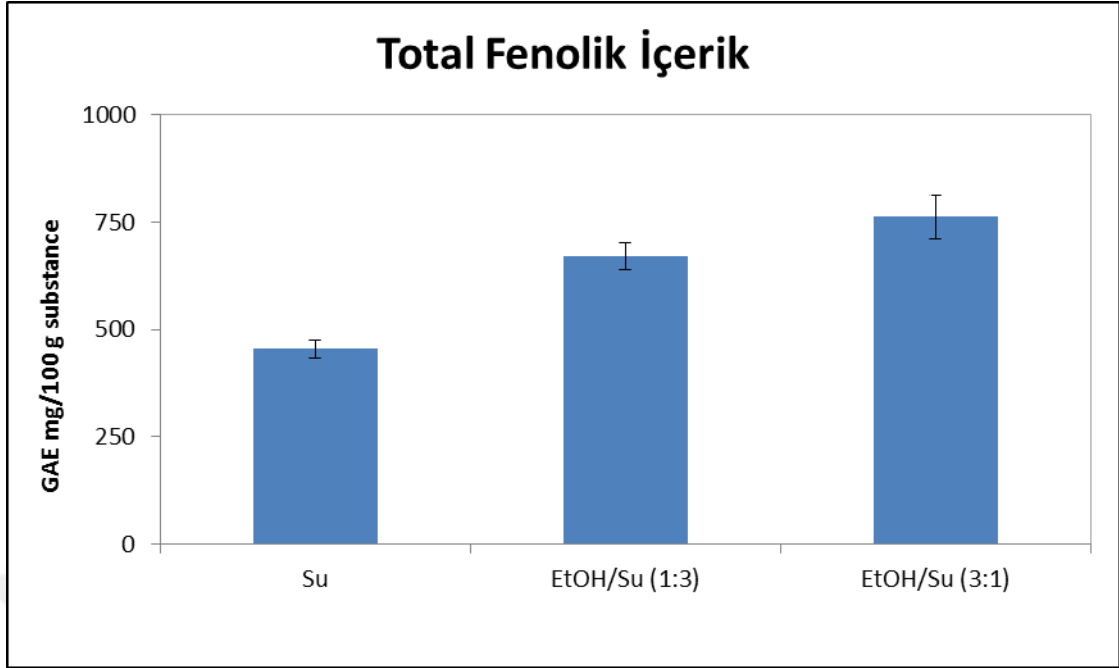
Karbon tetraklorür (CCl<sub>4</sub>) ile hasarlanmış sıçan karaciğeri üzerine *Celtis tournefortii* (Ct) bitki yaprağının koruyucu ve antioksidan etkisinin araştırılması amacıyla planlanan çalışma sonucu elde edilen bulgular çizelgeler ve şekiller halinde verilmiştir.

Yapılan toksik doz (LD<sub>50</sub>) 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 2.** *Celtis tournefortii* yaprağı toplam fenolik ve flavonoid içerik miktarı

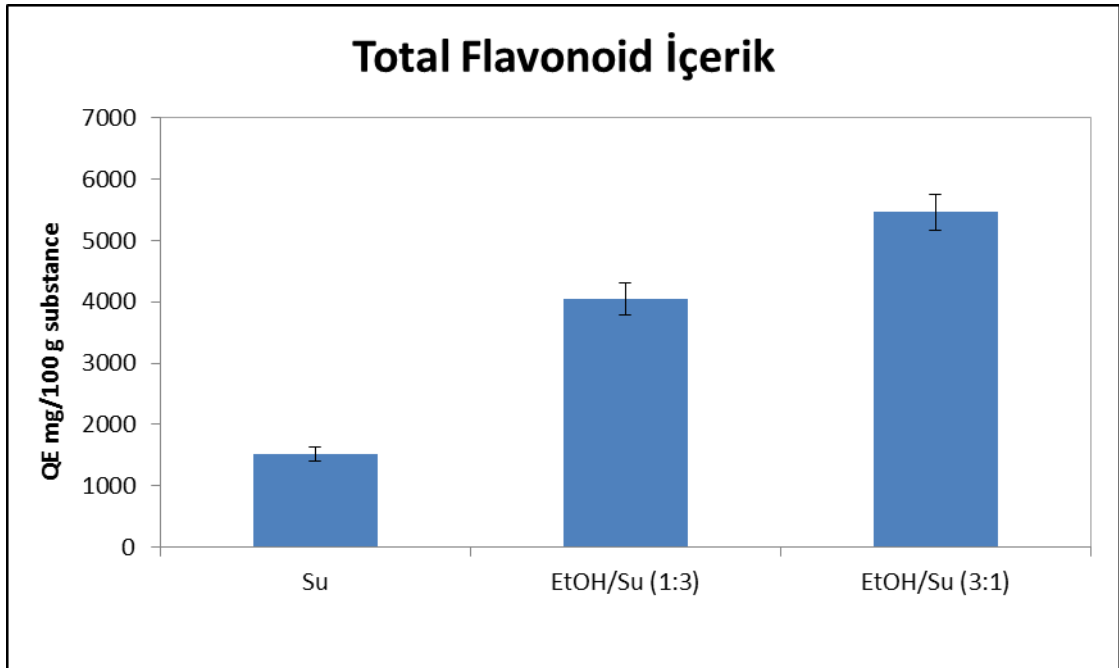
Toplam Fenolik ve Flavonoid İçerik			
	Su	EtOH/Su (1:3)	EtOH/Su (3:1)
	X ±SD	X ±SD	X ±SD
TFİ (µg GAE/mg)	454,4±20,6	671,1±31,2	762,8±50,8
TFB (QE mg/100g)	1516±109,7	4049,3±259,8	5462,7±287,6

Tablo 1'deki bulgulara göre; TFİ miktarının en düşük değeri su, en yüksek değeri etil alkol/su (3:1) ile hazırlanan ekstrakta belirlendi.



**Şekil 5.** Farklı oranlarda çözücü ile hazırlanan *Celtis tournefortii* yaprağı TFİ miktarlarının karşılaştırılması.

Tablo 1'deki bulgulara göre; TFİ miktarının en düşük değeri su, en yüksek değeri ise etil alkol/su (3:1) ile hazırlanan ekstraktta belirlendi.



**Şekil 6.** Farklı oranlarda çözücü ile hazırlanan *Celtis tournefortii* yaprağı TFİ miktarlarının karşılaştırılması.



**Tablo 3.** Deney grubu sıçanların serum enzim düzeyleri.

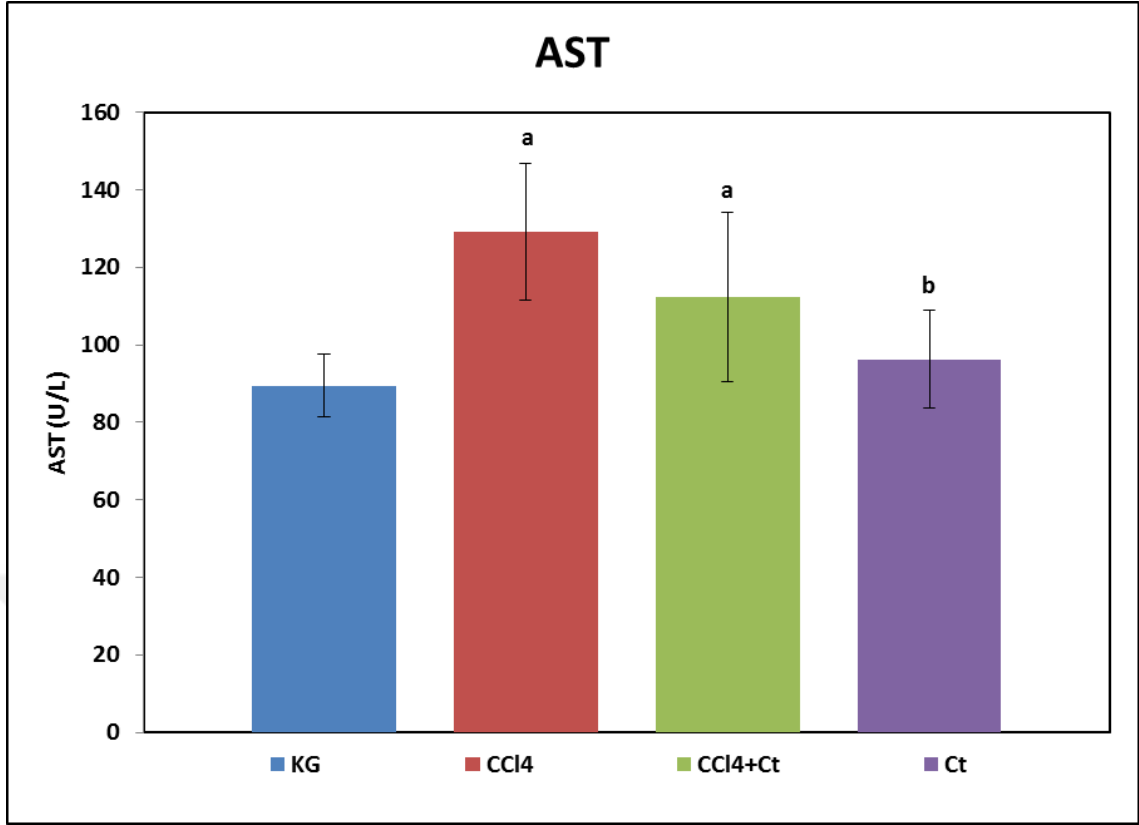
<b>SERUM ENZİMLERİ</b>				
SERUM	Kontrol	CCl <sub>4</sub>	CCl <sub>4</sub> +Ct	Ct
	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD
AST (U/L)	89,4±8,1	129,1±17,7 <sup>a</sup>	112,3±21,8 <sup>a</sup>	96,3±12,6 <sup>b</sup>
ALT (U/L)	37,5±8	45,4±4,4 <sup>a</sup>	38,1±4,3 <sup>b</sup>	33,4±3,7 <sup>b</sup>
LDH (U/L)	758,4±85,5	1004,3±97,7 <sup>a</sup>	821,9±65,3 <sup>b</sup>	763±83,3 <sup>b</sup>
ALP (U/L)	154,5±25	200,3±27,4 <sup>a</sup>	170,5±23,2	162,9±16,3 <sup>b</sup>

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

b: CCl<sub>4</sub> grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p<0.05$ ).

c: CCl<sub>4</sub>+ Ct grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p<0.05$ ).

Tablo 2'deki bulgulara göre; AST değerlerinde CCl<sub>4</sub> ve CCl<sub>4</sub>+Ct gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı bir artma bulunurken, Ct grubunda ise CCl<sub>4</sub> grubuna göre anlamlı bir azalma olduğu gözlemlendi ( $p<0.05$ ).



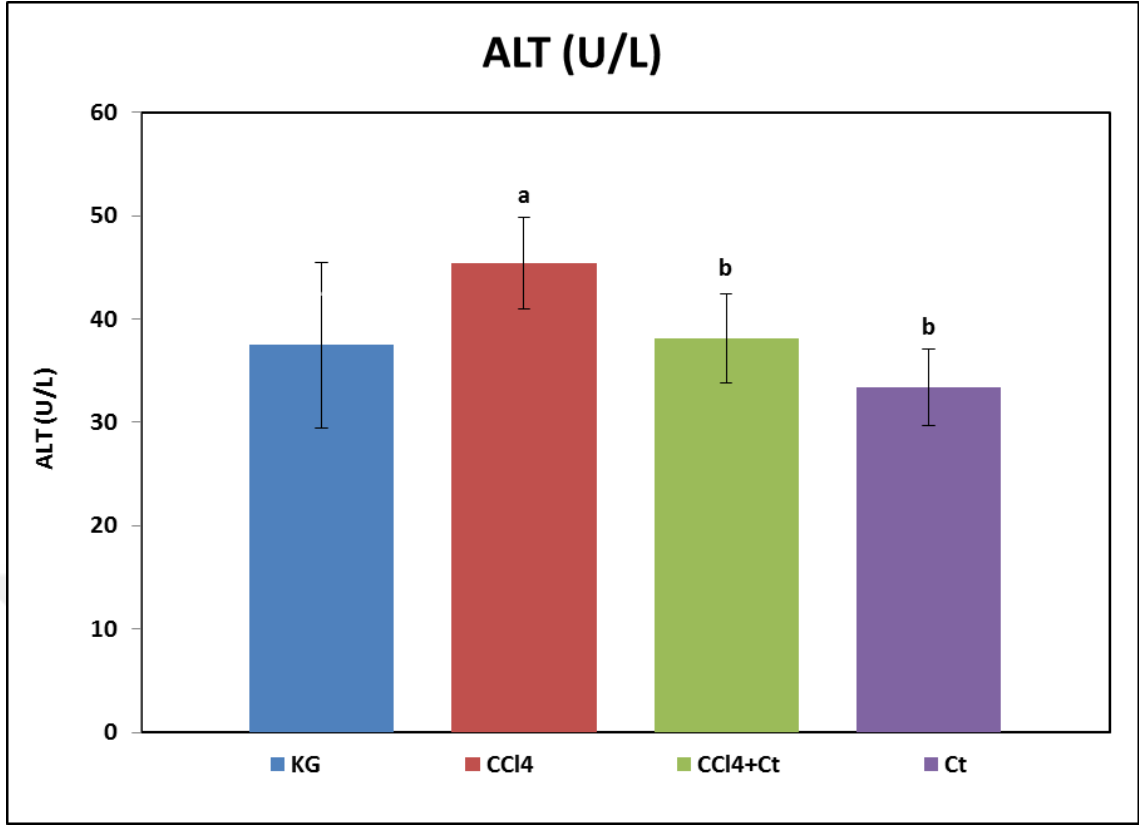
**Şekil 7.** Deney gruplarının serum AST düzeylerinin karşılaştırılması.

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

b: CCl<sub>4</sub> grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

c: CCl<sub>4</sub>+Ct grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

Tablo 2'deki bulgulara göre; CCl<sub>4</sub> grubunda kontrol grubuna göre ALT değerleri anlamlı bir şekilde artarken, CCl<sub>4</sub>+Ct ve Ct grubunda ise CCl<sub>4</sub> grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır ( $p < 0.05$ ).



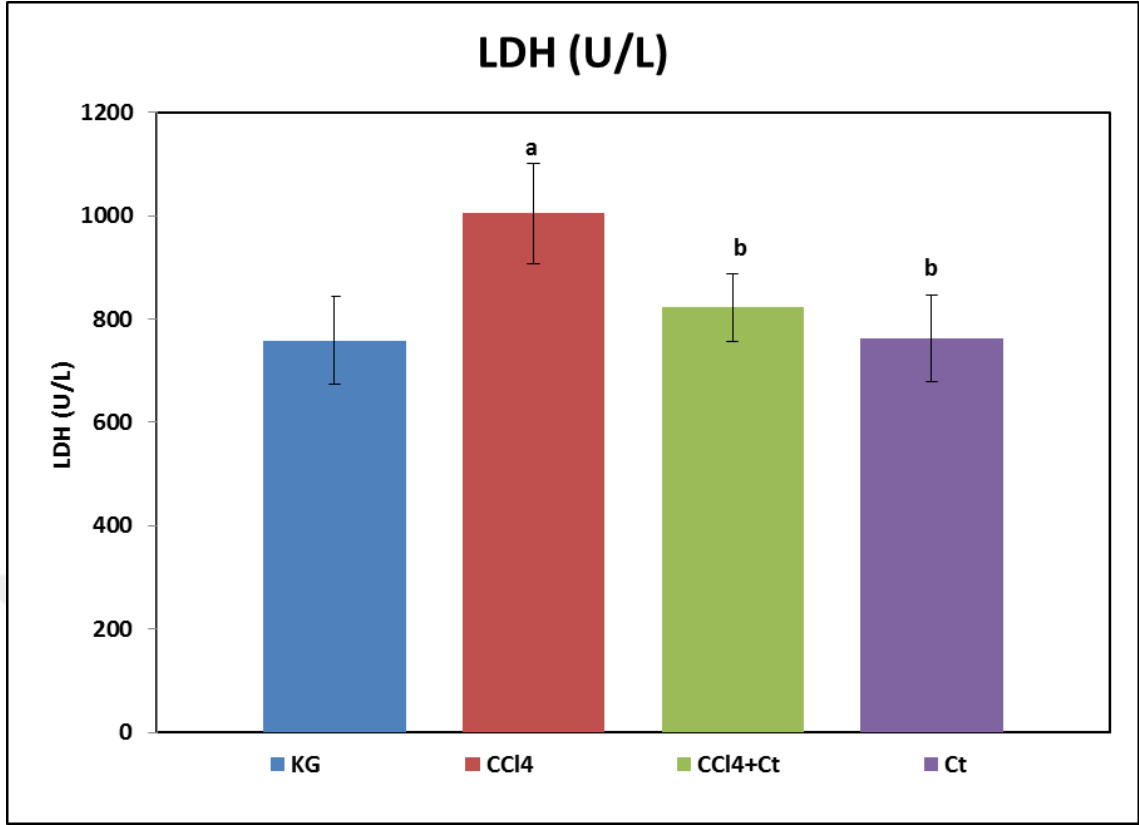
**Şekil 8.** Deney gruplarının serum ALT düzeylerinin karşılaştırılması.

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

b: CCl<sub>4</sub> grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

c: CCl<sub>4</sub>+Ct grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

Tablo 2'deki bulgulara göre; LDH değerleri bakımından CCl<sub>4</sub> grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yükselmiştir. Diğer taraftan CCl<sub>4</sub>+Ct grubu CCl<sub>4</sub> grubuna göre LDH bakımından anlamlı olarak azalmıştır ( $p < 0.05$ ).



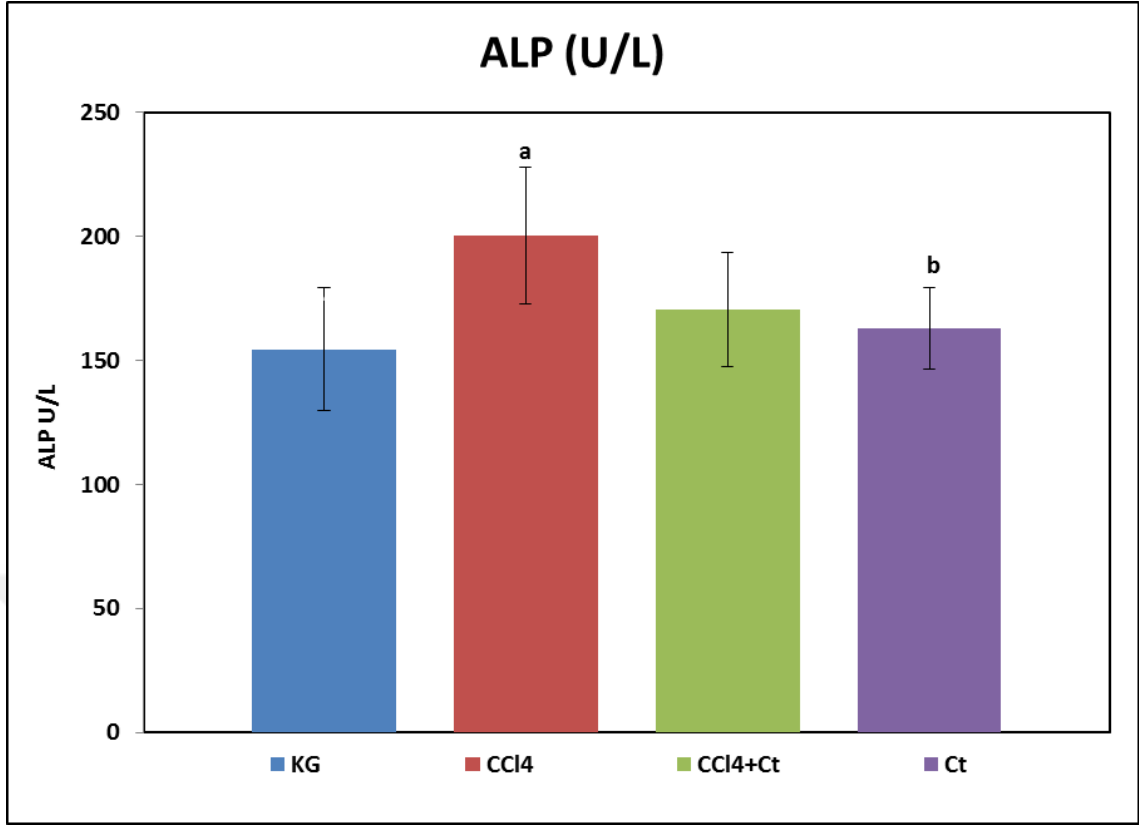
**Şekil 9.** Deney gruplarının serum LDH düzeylerinin karşılaştırılması.

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

b: CCl<sub>4</sub> grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

c: CCl<sub>4</sub>+Ct grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

Tablo 2'deki bulgulara göre; ALP değerleri CCl<sub>4</sub> grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gösterirken, Ct grubunda ise bu değer CCl<sub>4</sub> grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır ( $p < 0.05$ ).



**Şekil 10.** Deney gruplarının serum ALP düzeylerinin karşılaştırılması.

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

b: CCl<sub>4</sub> grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

c: CCl<sub>4</sub>+Ct grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 4.** Deney grubu sıçanların karaciğer oksidan ve antioksidan parametreleri

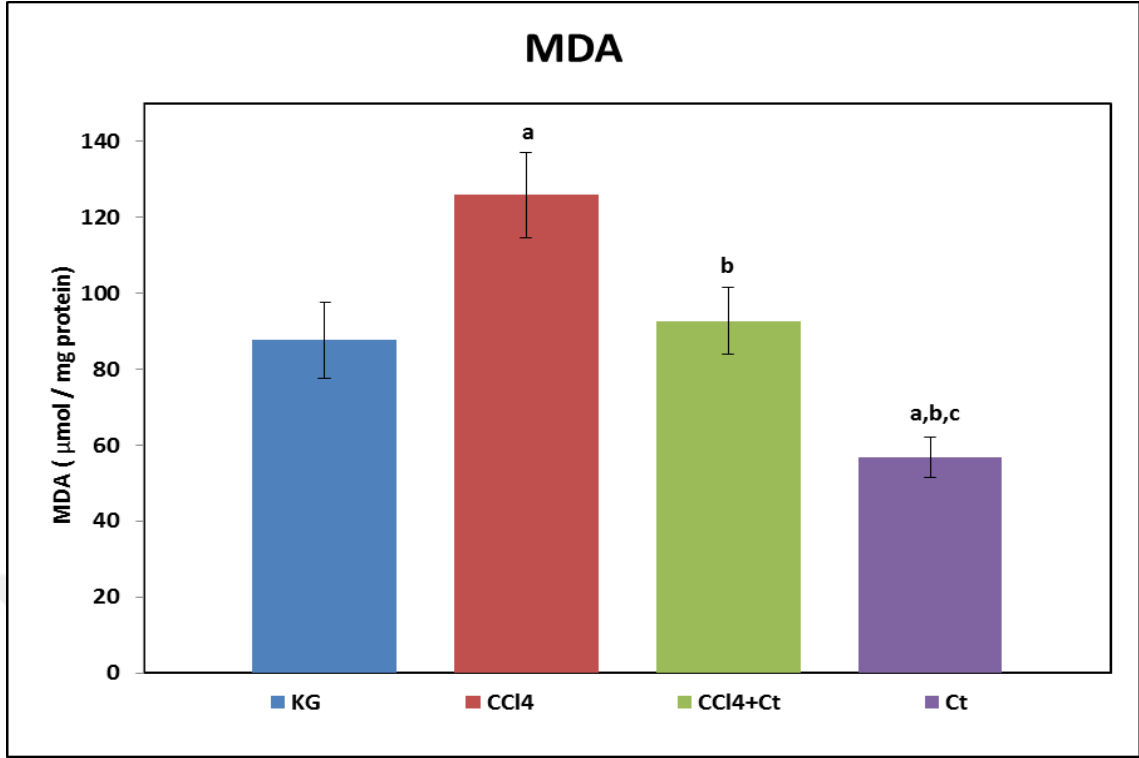
ANTİOKSİDAN ENZİMLER İLE GSH ve MDA				
ANALİZLER	Kontrol	CCl <sub>4</sub>	CCl <sub>4</sub> +Ct	Ct
	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD
MDA	87,65±9,99	125,86±11,22 <sup>a</sup>	92,61±8,79 <sup>b</sup>	56,83±5,24 <sup>a,b,c</sup>
GSH	5,46±0,63	4,67±0,33 <sup>a</sup>	4,91±0,45	5,88±0,54 <sup>b,c</sup>
SOD	68,18±3,87	53,96±2,6 <sup>a</sup>	59,77±1,37 <sup>a,b</sup>	72,4±2,63 <sup>a,b,c</sup>
KAT	4,71±0,26	3,66±0,36 <sup>a</sup>	4±0,34 <sup>a</sup>	4,63±0,12 <sup>b,c</sup>
GPx	7,47±0,42	3,74±0,41 <sup>a</sup>	5,01±0,37 <sup>a,b</sup>	7,8±0,76 <sup>b,c</sup>

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

b: CCl<sub>4</sub> grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p<0.05$ ).

c: CCl<sub>4</sub>+ Ct grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p<0.05$ ).

Tablo 3'deki değerler karaciğer dokusunda, MDA değerlerinin CCl<sub>4</sub> gruplarında en yüksekken, *Celtis tournefortii* yaprağı verilen gruplarda ise MDA düzeyi düşmüştür. CCl<sub>4</sub> grubunda MDA miktarı kontrol ve CCl<sub>4</sub>+Ct grubuna göre anlamlı olarak yükselmiştir ( $p<0.05$ ). Ct grubunda ise MDA düzeyi, kontrol, CCl<sub>4</sub> ve CCl<sub>4</sub>+Ct gruplarına göre anlamlı olarak azalmıştı ( $p<0.05$ ).



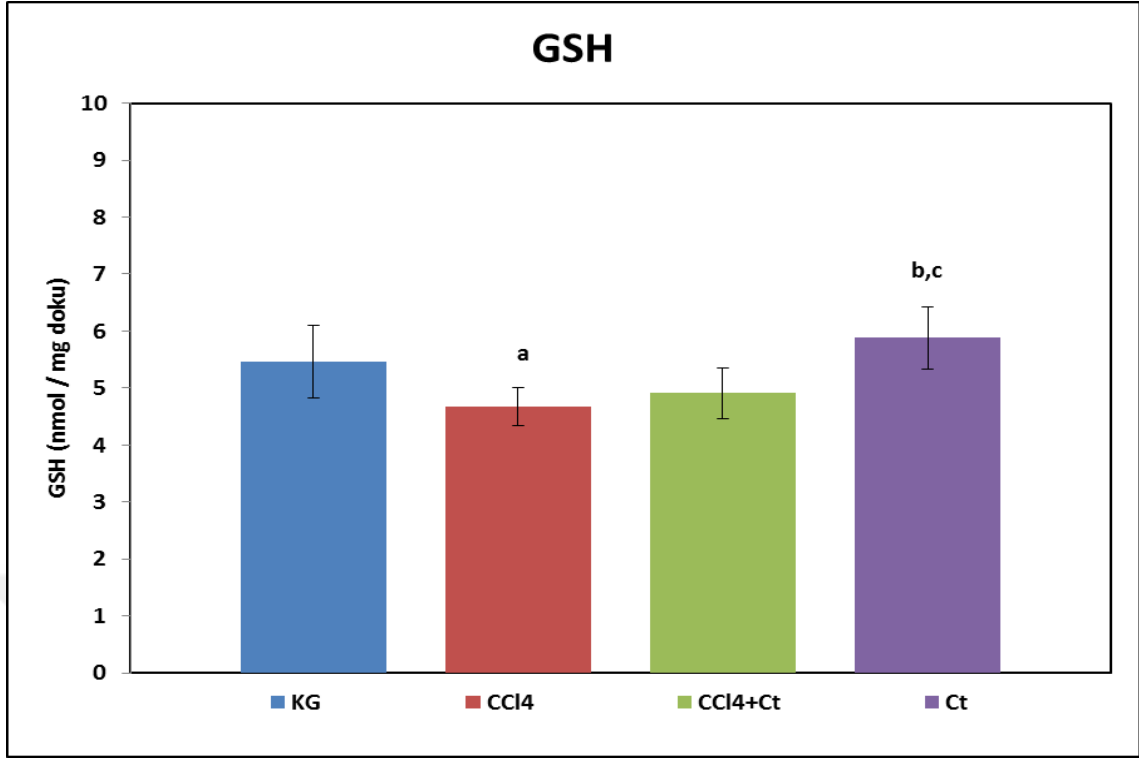
**Şekil 11.** CCl<sub>4</sub> ve *Celtis tournefortii* yaprağı uygulanan sıçanların karaciğer MDA düzeyleri.

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

b: CCl<sub>4</sub> grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p<0.05$ ).

c: CCl<sub>4</sub>+Ct grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p<0.05$ ).

Tablo 3'deki değerler karaciğer dokusunda, en düşük GSH düzeyi CCl<sub>4</sub> grubunda çıkarken, *Celtis tournefortii* yaprağı verilen gruplarda ise GSH düzeyi en yüksek çıkmıştır. CCl<sub>4</sub> grubunda GSH miktarı kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldı ( $p<0.05$ ). CCl<sub>4</sub>+Ct grubunda GSH düzeyi CCl<sub>4</sub> grubuna göre fark edilmeyecek kadar bir artış göstermesine rağmen, Ct grubunda bu düzey istatistiksel olarak önemli ölçüde yükselmişti ( $p<0.05$ ).



**Şekil 12.** CCl<sub>4</sub> ve *Celtis tournefortii* yaprağı uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki GSH düzeyleri.

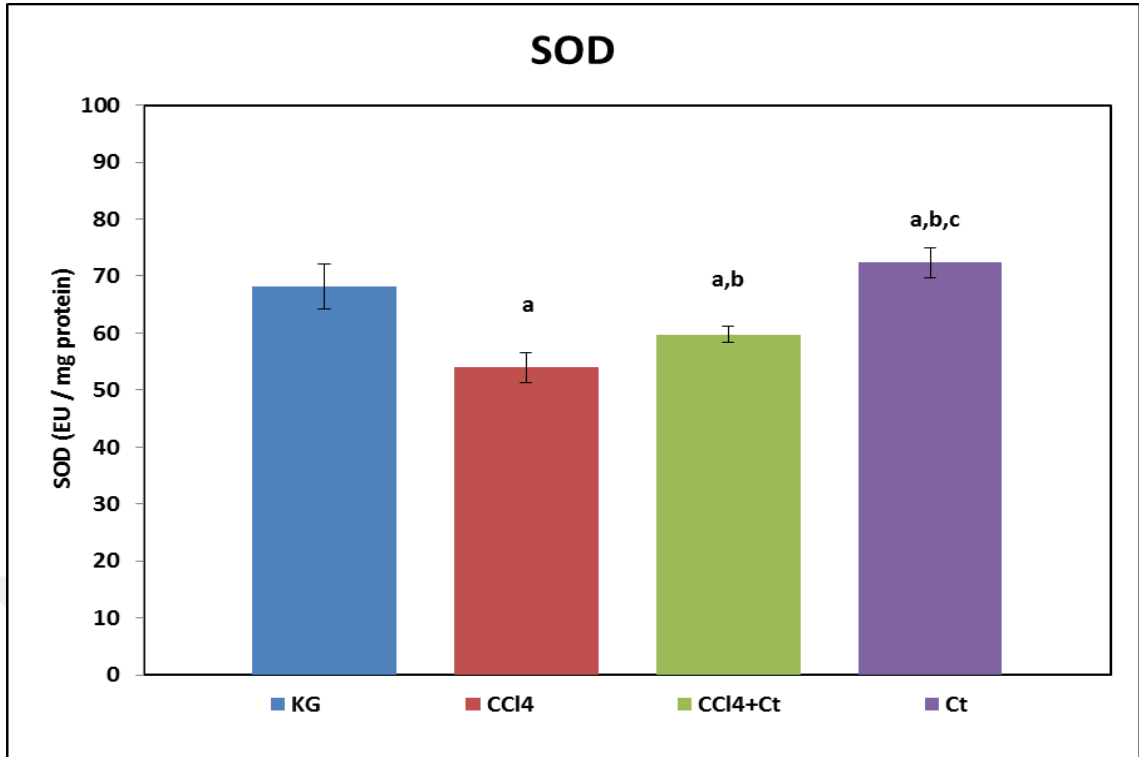
a: Kontrol grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

b: CCl<sub>4</sub> grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

c: CCl<sub>4</sub>+ Ct grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

Tablo 3'de, *Celtis tournefortii* yaprağı verilen gruplarda SOD aktivitesinin en yüksek olduğu bunun yanında en düşük aktivitenin ise CCl<sub>4</sub> grubunda olduğu görülmektedir. CCl<sub>4</sub> grubunda SOD aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ( $p < 0.05$ ). CCl<sub>4</sub>+Ct grubunda ise SOD aktivitesi CCl<sub>4</sub> grubuna göre anlamlı olarak artmıştı ( $p < 0.05$ ). Ct grubundaysa SOD aktivitesi kontrol, CCl<sub>4</sub> ve CCl<sub>4</sub>+Ct gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı bir artış olduğu görülmektedir ( $p < 0.05$ ).





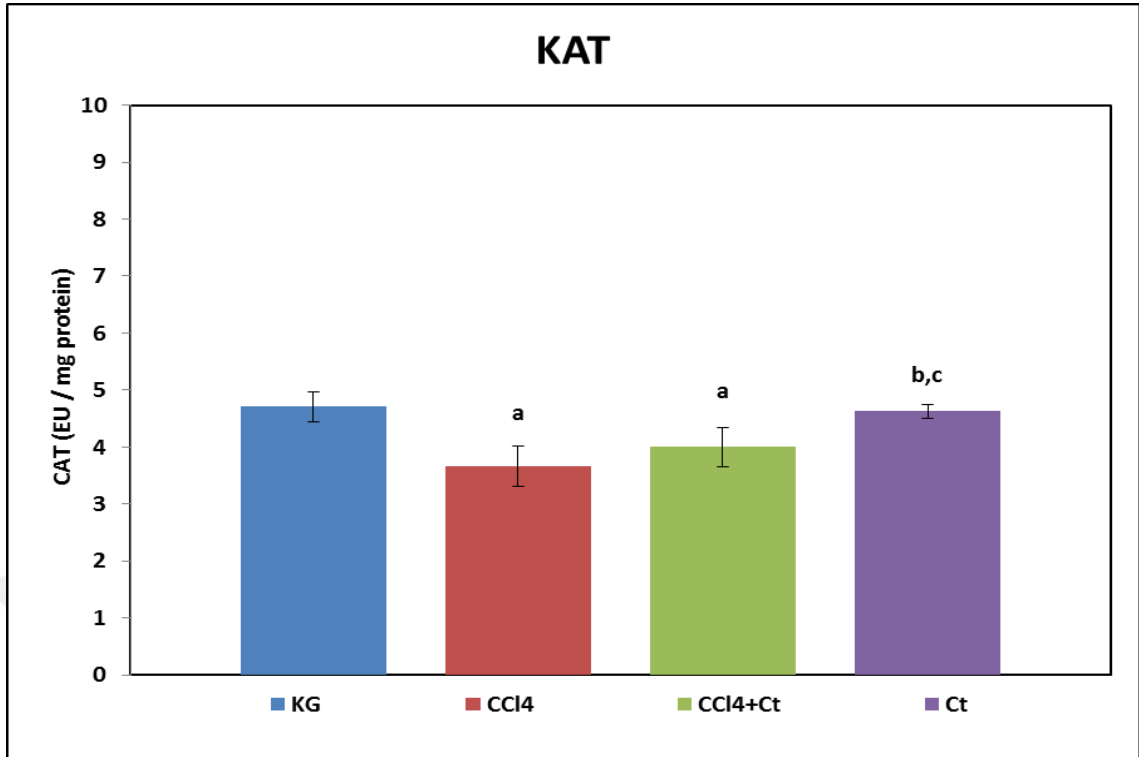
**Şekil 13.** CCl<sub>4</sub> ve *Celtis tournefortii* yaprağı uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki SOD aktiviteleri.

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

b: CCl<sub>4</sub> grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

c: CCl<sub>4</sub>+Ct grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

Tablo 3'e göre karaciğer dokusunda, CCl<sub>4</sub> grubu KAT aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak gerilemişti ( $p < 0.05$ ). Aynı zamanda, CCl<sub>4</sub>+Ct grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde gerileme olduğu gözlemlendi ( $p < 0.05$ ). Ct grubunda ise KAT aktivitesi CCl<sub>4</sub> ve CCl<sub>4</sub>+Ct gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı bir artış olduğu belirlendi ( $p < 0.05$ ).



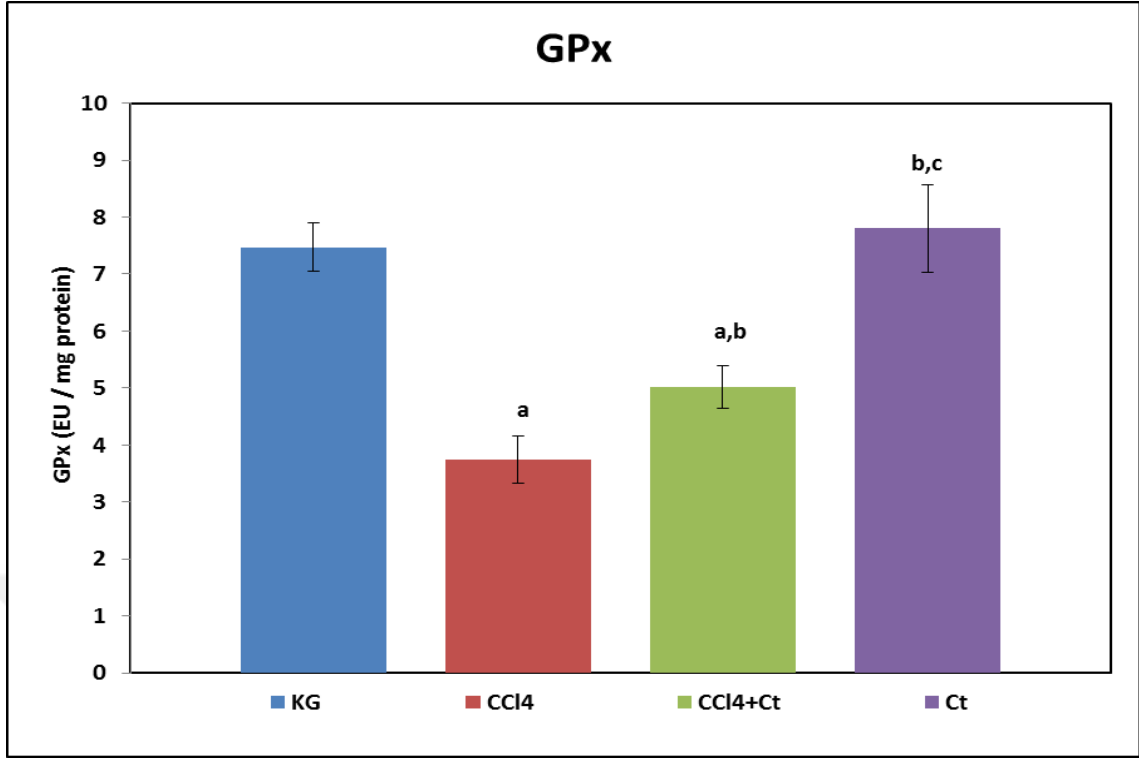
**Şekil 14.** CCl<sub>4</sub> ve *Celtis tournefortii* yaprağı uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki KAT aktiviteleri.

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

b: CCl<sub>4</sub> grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p<0.05$ ).

c: CCl<sub>4</sub>+ Ct grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p<0.05$ ).

Tablo 3'deki değerler karaciğer dokusunda, CCl<sub>4</sub> grubunda GPx aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalma görüldü ( $p<0.05$ ). CCl<sub>4</sub>+Ct grubunda CCl<sub>4</sub> grubuna göre ise istatistiki olarak bir artış dikkat çekmektedir ( $p<0.05$ ). Ct grubunda ise GPx aktivitesi CCl<sub>4</sub> ve CCl<sub>4</sub>+Ct gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiki bir artış olduğu manidardır ( $p<0.05$ ).



**Şekil 15.** CCl<sub>4</sub> ve *Celtis tournefortii* yaprağı uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki GPx aktiviteleri.

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

b: CCl<sub>4</sub> grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

c: CCl<sub>4</sub>+Ct grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 5. Deney grubu sıçanların karaciğer TAS, TOS, OSI düzeyleri**

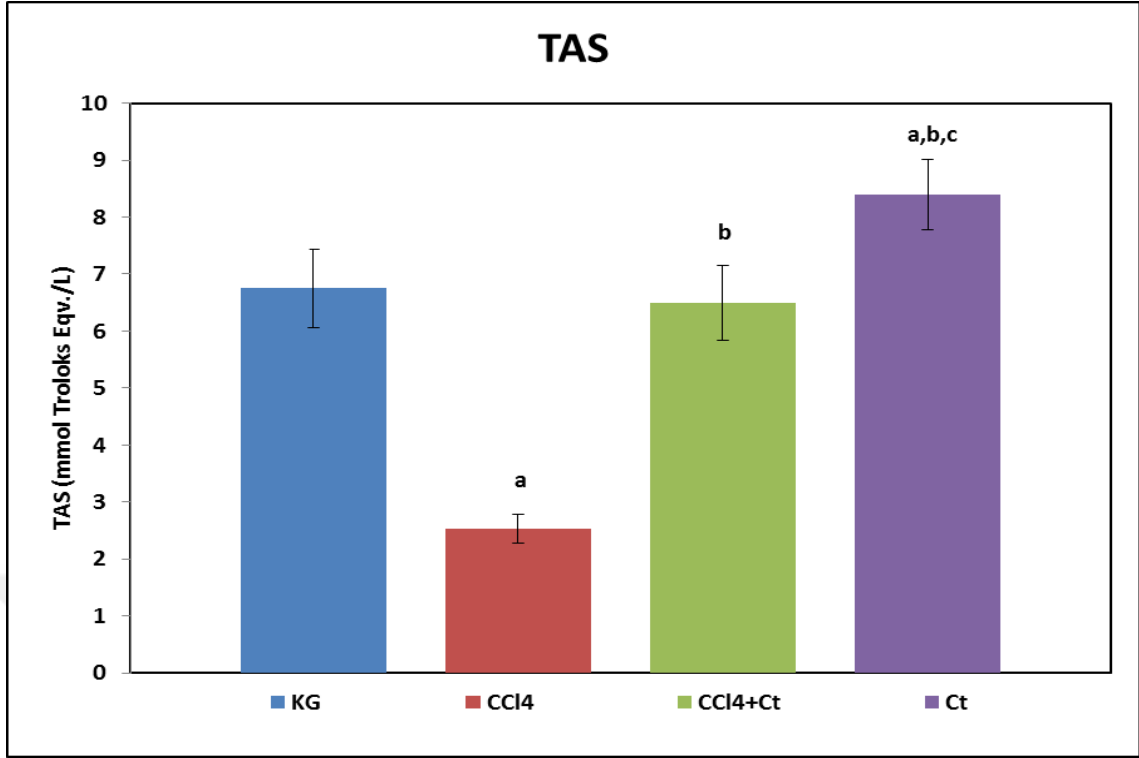
<b>TOTAL ANTİOKSİDAN ve OKSİDAN SEVİYE</b>				
ANALİZLER	Kontrol	CCl <sub>4</sub>	CCl <sub>4</sub> +Ct	Ct
	X ± SD	X ± SD	X ± SD	X ± SD
TAS	6,75±0,69	2,53±0,25 <sup>a</sup>	6,5±0,66 <sup>b</sup>	8,39±0,62 <sup>a,b,c</sup>
TOS	41,49±4,77	54,82±4,82 <sup>a</sup>	47,63±2,37 <sup>a,b</sup>	36,49±2,37 <sup>b,c</sup>
OSI	617,1±63,43	2188,7±289,74 <sup>a</sup>	739±87,13 <sup>b</sup>	438,6±58,16 <sup>b,c</sup>

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

b: CCl<sub>4</sub> grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p<0.05$ ).

c: CCl<sub>4</sub>+ Ct grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p<0.05$ ).

Tablo 4'teki değerler, CCl<sub>4</sub> grubunda TAS miktarı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.05$ ). CCl<sub>4</sub>+Ct grubu CCl<sub>4</sub> grubuna göre TAS düzeyi bakımından anlamlı bir artış gösterdi ( $p<0.05$ ). Ct grubunda ise TAS miktarı bütün gruplara göre istatistiki olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).



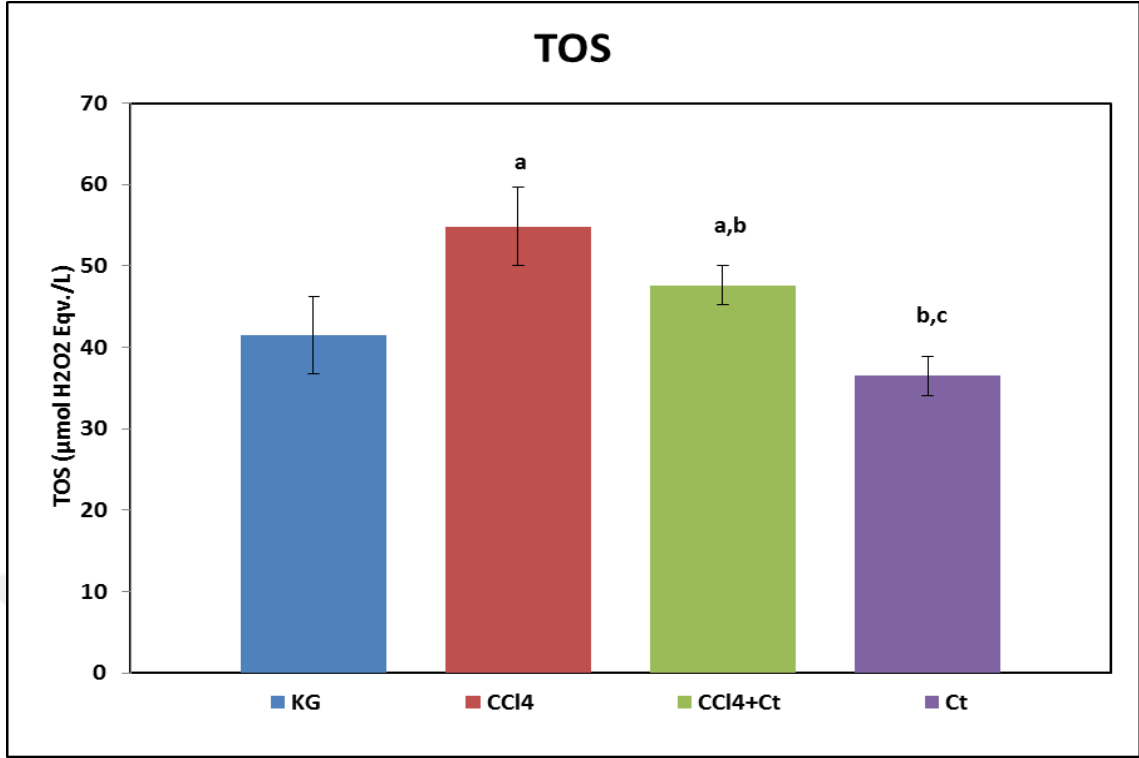
**Şekil 16.** CCl<sub>4</sub> ve *Celtis tournefortii* yaprağı uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki TAS düzeyleri.

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

b: CCl<sub>4</sub> grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

c: CCl<sub>4</sub>+Ct grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

Tablo 4'e göre karaciğer dokusunda, CCl<sub>4</sub> uygulanan grupta toplam oksidan seviyenin en yüksek olduğunu ve Ct grubunda ise TOS'unen düşük seviyede olduğunu göstermektedir. CCl<sub>4</sub> grubunda TOS miktarı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). CCl<sub>4</sub>+Ct grubunda CCl<sub>4</sub> grubuna göre ise anlamlı bir azalma oldu ( $p < 0.05$ ). Ct grubu TOS miktarı CCl<sub>4</sub> ve CCl<sub>4</sub>+Ct gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiki olarak bir azalma tespit edildi ( $p < 0.05$ ).



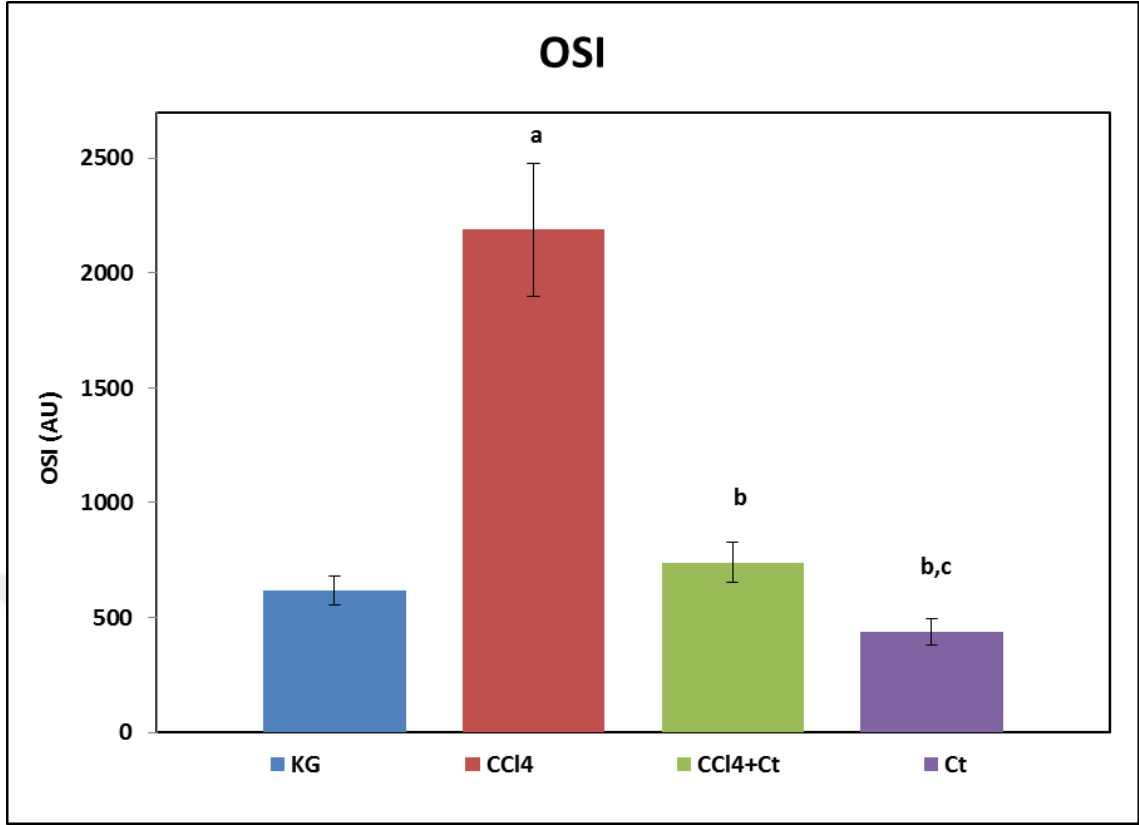
**Şekil 17.** CCl<sub>4</sub> ve Celtis tournefortii yaprağı uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki TOS düzeyleri.

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

b: CCl<sub>4</sub> grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

c: CCl<sub>4</sub>+ Ct grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

Tablo 4'te, CCl<sub>4</sub> grubu OSI düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0.05$ ). CCl<sub>4</sub>+Ct grubu CCl<sub>4</sub> grubuna göre OSI bakımından anlamlı bir azalma görüldü ( $p < 0.05$ ). Ct grubunda ise OSI düzeyi CCl<sub>4</sub> ve CCl<sub>4</sub>+Ct gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldı ( $p < 0.05$ ).



**Şekil 18.** CCl<sub>4</sub> ve Celtis tournefortii yaprağı uygulanan sıçanların karaciğerlerindeki OSI düzeyleri.

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

b: CCl<sub>4</sub> grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

c: CCl<sub>4</sub>+ Ct grubu ile arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p < 0.05$ ).

## 4. BÖLÜM

### TARTIŞMA

Son zamanlarda bazı bitkilerin bilimsel olarak hastalıkları önlemesi ve tedavisinde yapılan çalışmalar insan sağlığı için beslenme desteği öneminin artmasına neden olmuştur. Bu nedenle fonksiyonel gıdaların terapötik kullanımları giderek artmaya başlamıştır. Bitkilerin fenolik madde içerik türleri ve düzeyleri yaprak, meyve ve çekirdeklerine göre farklılık gösterebilir. Bitkilerin büyüme evrelerinde de yaprak ve meyvelerin fenolik içeriklerinde önemli değişiklikler oluşabilir (Temiz ve Temur, 2017). Bu çalışmada kullanılmak üzere seçilen *Ct* bitkisinin öncelikle fenolik madde içeriği tesbit yoluna gidilmiştir. Bu amaçla, farklı geleneksel çözücü konsantrasyonları kullanılarak optimum miktarda *Celtis tournefortii* (*Ct*) yaprak ekstresi elde etmek ve toplam fenolik bileşik miktarı belirleme yoluna gidilmiştir. Toplam fenolik ve toplam flavonoid içerik miktarı elde etmek için deneysel yöntemler araştırıldı ve yüksek hidrofilik karakterlerinden dolayı fenolik bileşiklerin polaritesi yüksek olan çözücülerde daha verimli ekstrakte edilebildiği belirtilmektedir (Temiz ve Temur, 2017). Bu nedenle mevcut çalışmada etanol ve su çözücülerini kullanılmıştır.

Bu çalışmada en yüksek toplam fenolik bileşik değerinin 762,8 mg GAE/g ile etanol:su (3:1) ekstraktında, toplam flavonoid içeriğinin ise 5462,7 QE mg/100g ile etanol:su (3:1) ekstraktında olduğu belirlenmiştir. *Celtis* türleri iyi bir antioksidan bileşik olabileceği düşünüldüğünden dolayı, bu özellik sıçanlarda in vivo olarak araştırılmıştır. Toplam fenolik ve flavonoid bileşik içeriklerinin en yüksek değerlerinin etanol:su (3:1) olması sebebiyle çalışmada bu oranlar tercih edilmiştir.

*Celtis tournefortii* meyvesi EtOH:Su (1:1) solventi ile yapılan bir çalışmada, en yüksek TFB miktarı 5.33 mg GAE/g olarak tespit edilmiştir (Polat, 2012). Yıldırım ve ark., (2017) *Celtis tournefortii* meyvesinin metanol ile hazırladıkları ekstraktında fenolik ve flavonoid içerik miktarlarını sırasıyla 6,67



mg GAE/g ve 1,93 mg/g QE olarak buldular. Adedapo ve ark. (2009)'da yaptıkları çalışmada 48 saat metanolik maserasyona tabi tutulan *Celtis africana* yapraklarının fenolik ve flavonoid içerik miktarlarını sırasıyla 0,70 mg GAE/g ve 14 mg/g tannik asit olarak belirlediler. Geçibesler (2016) *Celtis tournefortii*'nin metanolik ekstraktında yaptığı fenolik belirleme çalışmasında yaprak, meyve ve dallarında TFB miktarlarını sırasıyla 284,67, 143,52 ve 178,61 mg GAE/g olarak bulmuştur. En yüksek fenolik miktarın *C'*'nin yaprak kısmında olduğunu rapor etmiştir (Geçibesler, 2016).

Ekstraksiyon sonucu *Celtis tournefortii* meyvesinin herhangi bir toksik etkisinin olup olmadığını tespit etmek için yapılan letal doz (LD<sub>50</sub>) 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 LD<sub>50</sub> çalışmasında elde edilen bulgular doğrultusunda *C'*'nin yüksek dozlarının güvenilir ve non-toksik olabileceği kanısına varılmıştır. Buna benzer bir çalışmada türü farklı olsada, Gonçalves ve ark. (2015) *Celtis iguanaea* yaprağı ile yaptıkları toksisite çalışmasında (LD<sub>50</sub>) 2000 mg/kg doz uyguladıkları sıçanlarda ölüm olmadığını belirtmişlerdir. Bu bulgu sunulan çalışmanın verileri ile paralellik arz etmektedir.

Bu çalışmada tek doz 2 mL/kg CCl<sub>4</sub> intraperitoneal olarak sıçanlara uygulandı ve deney sonucunda CCl<sub>4</sub> uygulanan gruplarda karaciğer hasarı olduğu görüldü. CCl<sub>4</sub> ile ilgili yapılan farklı çalışmalarda çeşitli doz ve süre uygulamaları bulunmaktadır. Aranda ve ark. (2010) 5 mL/kg doz, Sotelo-Felix ve ark. (2002) 4 g/kg, Arosio ve ark. (2000) 3 mg/kg dozunu uygulamışlardır. Bu çalışmaların tamamında sıçanların karaciğerinde hasar görüldüğü belirtilmiştir. CCl<sub>4</sub>'ün farklı dozları kullanılarak yapılan çalışmalardan ve takdim edilen bu çalışmadan elde edilen bulgular sonucunda CCl<sub>4</sub>'ün sıçanlarda karaciğer hasarına neden olduğu anlaşılmıştır.

Literatür araştırması sonucu *Celtis tournefortii* ile ilgili yapılmış herhangi bir *in vivo* çalışmaya rastlanamamıştır. Bundan dolayı tedavi gruplarındaki karşılaştırmada diğer *Celtis* türleri kullanılacaktır.

Çalışmada elde edilen bulgulara göre; CCl<sub>4</sub> uygulanan gruplarda AST, ALT, ALP ve LDH serum enzim aktivitelerindeki artma kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Serum ve plazmadaki bazı enzim aktivitelerindeki değişim karaciğer harabiyetinin birer göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu harabiyetin derecesi ise karaciğer enzimlerinin artma miktarları ile orantılı olabilmektedir. AST ve ALT enzimlerindeki artış karaciğer hasarının bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (Göker ve Özmen, 2009). Ahn ve ark. (2014) iki hafta boyunca 3 defa 1mL/kg dozunda uygulanan CCl<sub>4</sub>'ün sıçanlarda hepatoksisiteye neden olduğunu ve AST ile ALT enzimlerinin aktivitelerinin yükseldiğini rapor etmişlerdir. Tanrıverdi (2005) CCl<sub>4</sub>'ü 1mL/kg dozunda oral olarak uyguladığı çalışmasında, AST ve ALT enzim aktivitelerinin 12. saatte artmaya başladığını ve kontrol grubuna göre 24. saatte bu enzimlerin en yüksek seviyeye ulaştığını bildirmiştir. Lu ve ark., (2002) 1mL/kg dozu uyguladıkları çalışmalarında, CCl<sub>4</sub>'ün AST, ALT ve ALP enzim aktivitelerini arttırdığını belirtmişlerdir. Verilen literatür bulguları ile sunulan çalışmanın verileri paralellik arz etmektedir. Dolayısıyla CCl<sub>4</sub>'ün değişik yollarla vücuda alınması sonucu serum enzim aktivitelerinde artışa neden olarak karaciğer harabiyeti olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada CCl<sub>4</sub>+Ct grubunda ALT ve LDH serum enzim aktivitelerindeki azalma CCl<sub>4</sub> grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgu Ct'nin CCl<sub>4</sub>'ün bozucu etkisini durdurduğunu göstermektedir. CCl<sub>4</sub>+Ct grubunda AST ve ALP enzim aktivitelerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasada değerlerde bir azalma olduğu görülmüştür. Gaidam ve Adole (2014) 100 ve 150 mg/kg dozlarında kullandıkları *Celtis integrifolia* ile yaptıkları çalışmada AST düzeyinin 150 mg/kg, ALT düzeyinin ise 100 mg/kg uyguladıkları grupta azalma olduğunu belirtmişlerdir. Ancak, bu azalış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışma sonunda tedavi grubunun serum LDH aktivitelerinde CCl<sub>4</sub> grubuna göre %66 oranında azalma olduğunu bildirmişlerdir. Ct yaprağının tedavi grubunda AST, ALT, ALP ve LDH düzeylerini azalttığı sonucu literatür ile benzerlik göstermektedir. Antioksidanlar serbest radikallerin hücre zarında neden olduğu

zincir reaksiyonları sonlandırarak hücre bütünlüğünü koruduğu belirtilmektedir (Combs ve McClung, 2017). Bu bilgi ışığında, *Ct* yaprağı içeriğinde bulunan antioksidan bileşiklerde serum enzimlerinin iyileştirilmesinde etkili olduğu söylenebilir.  $CCl_4$ 'ün hepatotoksitesisi, bu çalışmada AST ve ALT serum düzeylerinde anlamlı artışlar ile doğrulanmıştır.  $CCl_4$  tarafından indüklenen hepatik yaralanmaya sahip sıçanlarda *Celtis* uygulamasının, tedaviden 4 hafta sonra hasarın iyileşmesine yardımcı olduğu serumdaki ALT ve AST enzim aktivitelerinin azalması ile belirlenmiştir.

Şekil 11'de karaciğer dokularındaki lipit peroksidasyon ürünü olan MDA düzeyleri sunulmuştur. Tablo ve şekilde gösterildiği üzere;  $CCl_4$  grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir artma bulunurken,  $CCl_4+Ct$  grubunda  $CCl_4$  grubuna istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma olduğu tespit edilmiştir.

$CCl_4$ , serbest radikal üreterek oksidatif strese neden olan toksik bir maddedir.  $CCl_4$  ürünü olan;  $CCl_4$  triklorometil ( $CCl_3\cdot$ ) ve triklorometil peroksil ( $CCl_3O_2\cdot$ ) radikalleri, hücre membranı lipitlerine bağlanarak lipit peroksidasyonunu başlatarak karaciğer hasarı oluşturur (Ingawale ve ark., 2014). MDA lipit peroksidasyonunun en önemli ürünüdür.  $CCl_4$  lipit peroksidasyonunu indükleyerek MDA düzeyinde artışa neden olur (Wang ve ark., 2005). Wu ve ark., (2010) 0,75 mL/kg dozunda  $CCl_4$  uyguladıkları çalışmalarında sıçanların karaciğerinde MDA seviyesinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan araştırmada da literatürlerde de belirtildiği üzere  $CCl_4$  grubunda MDA seviyelerinin kontrol grubuna göre artması  $CCl_4$ 'ün lipit peroksidasyonuna neden olduğu ve karaciğer hasarı oluşturduğu anlaşılmıştır. Diğer taraftan çalışmada tedavi grubu olarak *Celtis tournefortii* yaprak ekstraktı ile beslenen sıçanlarda ( $CCl_4+Ct$  grubu) MDA düzeyleri  $CCl_4$  grubuna göre anlamlı düzeyde azalmıştır. Ayrıca *Ct* grubunda da MDA değerleri kontrol,  $CCl_4$  ve  $CCl_4+Ct$  gruplarına göre anlamlı düzeyde azalmıştır. Bu bulgular etkileri incelenen *Celtis tournefortii* yaprağının lipit peroksidasyonunu azaltabileceğini göstermektedir. El-Alfy ve ark., (2011) *C. Australis* ve *C. Occidentalis* yapraklarının sulu ve etanolik

ekstraktlarının sıçan doku homojenatında (beyin, kalp ve karaciğer)  $\text{FeSO}_4\text{-H}_2\text{O}_2$  varlığında lipit peroksidasyon belirteci olan MDA düzeyini önemli ölçüde azaltığını rapor etmişlerdir.

Şekil 12’de redükte glutatyon (GSH) sonuçları sunuldu. Bu sonuçlara göre karaciğer GSH değerlerinde  $\text{CCl}_4$  grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma tespit edildi. Ayrıca Ct grubunda GSH düzeyi  $\text{CCl}_4$  grubu ve  $\text{CCl}_4\text{+Ct}$  gruplarına göre anlamlı olarak artmıştır. . Bu sonuca göre, sadece Ct uygulamasının GSH düzeyini artırdığı, fakat  $\text{CCl}_4$  ile birlikte uygulandığında fazla etkili olmadığı söylenebilir.

Tripeptit yapıda olan GSH, hücreleri serbest radikallere karşı koruyan thiol bileşiğidir. GSH çeşitli ilaçların ve kimyasalların zehirsizleştirilmesinde görev alır. Non-enzimatik antioksidan olan GSH hidrojen peroksit eliminasyonunu sağlayarak hücreyi oksidatif hasara karşı korur (Akkuş, 1995). Ancak GSH serbest oksijen radikallerinin etkisiyle artan oksidatif strese karşı kullanıldığından dolayı düzeyi azalır ve böylelikle GSH’ın azalması oksidatif stres riskini artırır. Bundan dolayı GSH’ın yüksek düzeyde olması canlıların yaşamı için gereklidir (Erenel ve ark., 1993).  $\text{CCl}_4$  ile oluşturulan hepatotoksisite sonucu GSH seviyesinin belirgin şekilde azaldığı ifade edilmektedir.

Filali-Ansari ve ark., (2016) *Celtis australis*’ten saflaştırılan  $\beta$ -sitosterol ile tedaviden sonra GSH oranının arttığını ve ROS temizleyici olarak görev yaptığını ifade etmişlerdir. Yapılan çalışmada da tedavi grubunda GSH düzeylerinin artması, *Celtis tournefortii* yaprağının ROS temizleyici olabileceğini düşündüğü gibi, GSH düzeyini koruduğu da söylenebilir.

Şekil 13’da çalışmaya ait SOD aktiviteleri sunulmuştur. Elde edilen bulgulara göre karaciğer dokusunda SOD aktivitesi  $\text{CCl}_4$  grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür. Benzer şekilde, Yang ve ark., (2008) sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada  $\text{CCl}_4$  uygulanan grupta SOD düzeyinde anlamlı bir azalma olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte  $\text{CCl}_4\text{+Ct}$  grubundaki SOD aktivitesinin  $\text{CCl}_4$  grubuna göre

anamlı bir şekilde arttığı belirlendi. Bu durum Ct'nin CCl<sub>4</sub>'ün hasar yapıcı etkisini yok ettiğini ve SOD aktivitesinin dūşüşünü engellediğini göstermektedir.

*Celtis*'in farklı türü olan *Celtis iguanaea* ile yapılan bir çalışmada (Zanchet ve ark., 2017), 300 ve 600 mg/kg dozunda *Celtis iguanaea* bitkisinin sıçanlarda SOD aktivitesini anlamlı olarak arttırdığı rapor edilmiştir. Sunulan çalışmada da literatüre uygun olarak, Ct yaprağının CCl<sub>4</sub>+Ct grubunda CCl<sub>4</sub> grubuna göre SOD aktivitesinin istatistiksel açıdan anlamlı olarak arttırdığı tespit edilmiştir.

SOD, KAT ve GPx hücrelerde serbest oksijen radikallerine karşı antioksidan savunmayı gerçekleştiren enzimlerdir. Bu savunmanın ilk basamağını süper oksit radikalini hidrojen peroksite dismute eden SOD oluşturur. KAT ve GPx ise dismutasyon sonucu oluşan hidrojen peroksiti suya katalizleyerek ikinci basamağı oluştururlar.

Şekil 14'de elde edilen bulgular değerlendirildiğinde, Katalaz aktivitesi CCl<sub>4</sub> grubunda, kontrol grubuna göre, anlamlı azalış gösterdi. CCl<sub>4</sub>+Ct grubunda ise, sayısal değerlerde bir azalış vardı, fakat anlamlı değerildi. Ct grubunda da anlamlı şekilde, CCl<sub>4</sub> grubuna göre, artma olduğu tespit edilmiştir (p<0.05). Bu katalazın antioksidan özelliği açısından önemli bir sonuçtur.

Katalaz enzimi glikoprotein yapısında bir hemoproteindir (Von Sonntag, 2006) ve SOD enziminin oluşturduğu hidrojen peroksiti su ve oksijene metabolize eden bir antioksidan enzimdir (Chistiakov ve ark., 2004). Bu enzim hidrojen peroksiti parçalamazsa, Fenton reaksiyonuyla çok tehlikeli olan hidroksit (OH<sup>•</sup>) serbest radikali oluşabilir (Toyokuni ve ark., 1995). Cuciureanua ve ark., (2009) CCl<sub>4</sub> uygulaması sonucu antioksidan sistemin olumsuz etkilendiğini ve KAT aktivitesinin azaldığını belirtmişlerdir. Benzer olarak CCl<sub>4</sub> uygulanan sıçanların KAT aktivitelerinde dūşüş görüldüğu rapor edilmiştir (Wang ve ark., 2009). KAT aktivitesinin CCl<sub>4</sub> hasarına maruz kalan karaciğer dokusunda azaldığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (Cui ve ark., 2013; Cao ve ark., 2014). Yapılan çalışmada da Şekil 13'de sunulan grafikte CCl<sub>4</sub>

uygulanan grupta KAT aktivitesinin literatüre uygun olarak azaldığı görülmektedir. Bunun nedeni  $CCl_4$  indüklemesi ile artan  $H_2O_2$ 'in detoksifiye edilmesi esnasında KAT enziminin aşırı kullanılması sonucu KAT aktivitesindeki azalma olabilir.

Zanchet ve ark., (2017) 150 mg/kg doz uyguladıkları *Celtis iguanaea* bitkisinin KAT aktivitesini arttırdığını ve bunun lipid peroksidasyonunu azaltabileceğini rapor etmişlerdir. Yapılan çalışmada  $CCl_4+Ct$  grubunda  $CCl_4$  grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da KAT aktivitesinin artması *Celtis tournefortii* yaprağının oksidatif stresi azaltması olarak yorumlanabilir.

Tablo 3'de GPx enzim aktivitesi  $CCl_4$  uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak azaldığı görülmektedir. Bu araştırmada GPx aktivitesinde  $CCl_4+Ct$  grubunda  $CCl_4$  grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı bir artışın olduğu tespit edilmiştir.

GPx, GSH'ı yükseltgeyerek  $H_2O_2$ 'yi su ve moleküler oksijene çevirir. Bunun sonucunda membran lipidlerini oksidatif strese karşı korur (Memişoğulları, 2005). Akşit ve ark., (2015), yaptıkları çalışmada, sıçanlara birer gün ara ile 3 defa 1 mL/kg  $CCl_4$  uygulamasının sıçan karaciğerinde GPx aktivitesinin istatistiksel anlamda azalma olduğunu bildirmişlerdir. Yang ve ark., (2008)  $CCl_4$  ile karaciğer hasarı oluşturdukları uygulamada karaciğer GPx enzim aktivitesinde anlamlı bir azalma olduğunu tespit etmişlerdir.

Antioksidanların tek tek ölçümü gerçekleştirilebilir ancak bu işlem zaman alıcı, masraflı ve yoğun emek gerektirmektedir. TAS ölçümü ayrı ayrı ölçümden daha değerli bilgiler verebilir. Aynı zamanda plazmada bulunan antioksidanlar birbirleriyle etkileşim içerisinde oldukları için, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha çok etki oluşturabilmektedir (Engin, 2016). Bundan dolayı bireysel antioksidanların ölçümü yerine TAS ölçümü yaygınlaşmaktadır. (Erel, 2004). Ayrıca TAS ve TOS ile hesaplanan OSI değeri de, oksidatif stresin bir diğer göstergesi olabilir.

Yukarıdaki literatürlerde belirtilen gerekçelerden dolayı bu çalışmada TAS, TOS ve ISO ölçümleri de yapılmıştır.

TAS değerleri incelendiğinde, CCl<sub>4</sub>'ün düşürdüğü TAS değerinin CCl<sub>4</sub>+Ct grubunda normal değerlerde seyrettiği, Ct grubunda ise anlamlı şekilde arttığı belirlenmiştir. Bu bulgu, C'nin CCl<sub>4</sub>'ün hasarını tolere edebildiği gibi, yalnız Ct uygulanması durumunda da TAS değerlerini bir hayli yükselttiğini göstermektedir. Bu sonuç, C'nin antioksidan özelliğinin olduğunun göstergesidir.

TOS açısından değerlendirildiğinde de, beklenildiği üzere, CCl<sub>4</sub> grubunda anlamlı şekilde arttığı, CCl<sub>4</sub>+ Ct grubunda CCl<sub>4</sub> grubuna göre anlamlı şekilde düştüğü, fakat kontrol grubu değerlerine ulaşamadığı tespit edildi. Ct grubunda ise, CCl<sub>4</sub> ve CCl<sub>4</sub>+ Ct gruplarına göre anlamlı şekilde gerilemişti. Kontrol grubu değerlerinden sayısal olarak daha da düşüktü. Fakat bu düşüş anlamlı değildi. TOS değerlerindeki bu azalmalar da C'nin antioksidan özelliğinin bir göstergesidir. Ayrıca, TAS arttığında TOS'un düşmesi, TAS düştüğünde de TOS'un artması gibi aralarındaki ilişki de C'nin antioksidan özelliğindedir.

OSI oranları incelendiğinde, CCl<sub>4</sub> grubunun arttırdığı OSI düzeyinin CCl<sub>4</sub>+ Ct grubunda anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Ct grubunda ise, CCl<sub>4</sub> ve CCl<sub>4</sub>+ Ct gruplarına göre anlamlı şekilde azalma olduğu görülmüştür. OSI değerinin düşük olması oksidatif stres etkisinin az olduğunu belirtmektedir. OSI düzeylerindeki bu azalmalar C'nin oksidatif stresi azaltabilme özelliğine sahip olabilmesinden kaynaklanmaktadır.

Benzer şekilde Özşahin (2011)'de CCl<sub>4</sub>'ü 1 mL/kg tek doz uyguladığı deneysel çalışmasında kontrol grubuna göre karaciğer dokusu TOS değerinde önemli ölçüde yükselme, TAS değerinde ise düşme olduğundan, oksidatif stres belirleyicisi olan OSI değerini yüksek bulmuştur.

Sıçan karaciğerinde CCl<sub>4</sub> ile oksidatif stres oluşturan Dertli (2012), TOS değerlerinde yükselme ve bunun sonucunda oksidatif stresin arttığını, TAS

değerlerinin azaldığını tespit etmiştir. TAS değerlerinin düşmesi ve TOS değerlerinin yükselmesi CCl<sub>4</sub>'ün serbest radikal miktarlarındaki artmaya bağlı olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak; *Celtis tournefortii* yaprağının CCl<sub>4</sub>'ün oluşturduğu karaciğer hasarı karşısında serum enzimlerinden ALT, AST, ALP ve LDH aktivitelerini azalttığı; karaciğer SOD, KAT, GPx enzim aktivitelerini ve GSH ile TAS düzeyini arttırdığı; MDA ve TOS düzeylerini ise azalttığı belirlendi. Ayrıca *Celtis tournefortii* serum enzimlerinin kontrolünü sağlayarak hücre bütünlüğü sağlamada etkili olduğu açıktır. Bunun yanında *Celtis tournefortii*, toplam fenolik ve flavonoid içeriği açısından iyi bir antioksidan olabileceği ve bu yüzden oksidan/antioksidan dengesi sağlamak için nutrasötik olarak kullanılabilir. Çalışma bulguları, *Celtis tournefortii*'nin oksidatif stres göstergesi olarak değerlendirilebilen TOS'u azalttığı ve antioksidan kapasitenin bir göstergesi olarak değerlendirilebilecek TAS'ı arttırdığı için hepatoprotektif etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışma ile bölgede yaygın olarak kullanılan *Celtis tournefortii* bitkisinin antioksidan ve koruyucu etkisi araştırılmıştır. Elde edilen bulgular bu özelliklerinin olduğu yönündeydi. Fakat bu bitki ile ilgili daha farklı çalışmalar yapılması gerekmektedir. Bu çalışmanın, yapılacak olan çalışmalara temel oluşturacağı kanaatindeyiz.



## KAYNAKÇA

- Adedapo A. ve ark. (2009). Antioxidant properties of the methanol extracts of the leaves and stems of *Celtis africana*. *Rec. Nat. Prod.*, 3 (1), 23-31.
- Ahn M, Park J.S., Chae S. ve ark. (2014). Hepatoprotective effects of *Lycium chinense* Miller fruit and its constituent betaine in CCl<sub>4</sub>-induced hepatic damage in rats. *Acta Histochem* 2014, 116, 1104-1112.
- Akkuş İ. (1995). *Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri*, 32-41. Konya: Mimoza Basım, Yayım ve Dağıtım.
- Akşit H., Akşit D., Bildik A., Kara H., Yavuz Ö., Seyrek K. (2015). Deneysel karaciğer intoksikasyonunda N-asetil sistein'in glutasyon metabolizması ve lipid peroksidasyonuna etkileri. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 62, 1-5.
- Aranda M., Albendea C.D., Lostalé F. ve ark. (2010). In vivo hepatic oxidative stress because of carbon tetrachloride toxicity: protection by melatonin and pinoline. *J Pineal Res*, 49, 78-85.
- Arosio B., Gagliano N., Fusaro L.M. ve ark.(2000). Aloe-emodin quinone pretreatment reduces acute liver injury induced by carbon tetrachloride. *Pharmacol Toxicol*, 87, 229-233.
- Benzie, I. (2000). Evolution of antioxidant defence mechanisms. *Eur. J. Nutr.*, 39, 53-61.
- Bermejo H. J. E., Garcia Sanchez E. (1998). Economic botany and ethnobotany in al-andalus (iberian peninsula: tenth--fifteenth centuries), an unknown heritage of mankind. *Economy Botany*, 52(1), 15-26.
- Beutler, E. (1971). Red cell metabolism manual of biochemical methods. *AcademicPress*, 68.
- Can M. İ. (2014). *Karbon tetraklorür (CCl<sub>4</sub>) ile Karaciğer hasarı oluşturulmuş ratlarda deve dikenini (Silybum marianum L.)'nin kaspaz-3, kaspaz-9, bax,*

*bcl-2* proteinlerinin ekspresyonu ve dna hasarı üzerine etkisi. Fırat Üniversitesi: Yüksek lisans tezi.

Cao G., Li Q., Chen X., Cai H. ve Tu S. (2014). Hepatoprotective effect of superfine particles of herbal medicine against CCl<sub>4</sub>-induced acute liver damage in rats. *BioMed Research International*, 2014(7), 153-159.

Chistiakov D.A., Savost'anov K.V., Turakulov R.I., Titovich E.V., Zilberman L.I., Kuraeva T.L., Dedov D., Nosikov V.V..(2004) A new type 1 diabetes susceptibility locus containing the catalase gene (chromosome 11p 13) in a Russian population. *Diabetes Metab Res Rev*, 20(3), 219-224.

Combs G.F. & McClung J.P. (2017). The Vitamins: Fundamental aspects in nutrition and health. *Elsevier Academic Press*.

Crawford J.M. (2015). Cell Injury, Cell Death, and Adaptations, *Robbins Basic Pathology*, 9, 1-28.

Cuciureanua M., Caruntu I.D., Paduraruc O., Stoicac B., Jercac L., Crauciuca E., Nechifo, M., (2009), The protective effect of montelukast sodium on carbon tetrachloride induced hepatopathy in rat, *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 88, 82-88.

Cui Y., Han Y., Yang X., Sun Y. ve Zhao Y. (2013). Protective Effects of Quercetin and Quercetin-5', 8-Disulfonate against Carbon Tetrachloride-Caused Oxidative Liver Injury in Mice. *Molecules*, 19(1), 291-305.

Çaylak E. (2011). Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 9 (1), 73-83.

Çetin E & Çetin N. (2011). Sıçanlarda karbon tetraklorür ile oluşturulan oksidatif beyin ve böbrek hasarına karşı grelinin koruyucu etkisi. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg*, 6(3), 195-200.

Danjolli D. (2016). *Deneysel karaciğer intoksikasyonunda N asetil sisteinin karaciğerdeki bazı lektinlerin ekspresyonu ve lokalizasyonu üzerine etkileri*. Balıkesir Üniversitesi: Yüksek lisans tezi.

- Dertli B. (2012). *Farelerde karbon tetraklorür ile karaciğer hasarı oluşturulması üzerine proanthocyanidin koruyucu etkisinin araştırılması*. Kafkas Üniversitesi: Yüksek lisans tezi.
- Drevet, J.R. (2006). The antioxidant glutathione peroxidase family and spermatozoa: A complex story. *Molecular Cell Endocrinology*, 250, 70-79.
- Dündar Y. & Aslan R. (2000). Hekimlikte oksidatif stres ve antioksidanlar, *Afyon Kocatepe Üniversitesi Yayınları*, 29, 95-101.
- El-Alfy T. et al (2011). A new flavonoid c-glycoside from *Celtis australis* L. and *Celtis occidentalis* L. leaves and potential antioxidant and cytotoxic activities. *Sci Pharm*, 79, 963-975.
- Engin S. (2016). *Kistik ekinokozisli hastalarda adenozin deaminaz, 5'-nükleotidaz aktiviteleri, total antioksidan kapasite ve total oksidan seviyelerinin birlikte değerlendirilmesi ve oksidatif stres indeksinin ortaya konulması*. Erciyes Üniversitesi: Yüksek lisans tezi.
- Erel Ö. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*, 38, 1103-1111.
- Erel Ö. (2004). A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions, *Clinical Biochem.*, 37, 112-119.
- Erenel G., Erbaş D., Aricioğlu A. (1993). Free radicals and antioxidant systems. *Mater Med. Pol.*, 25 (1), 37-43.
- Ertuğ F. (2000). An ethnobotanical study in central Anatolia (Turkey). *The New York Botanical Garden Press*, 54(2), 176.
- Filali-Ansari A. Ve ark., (2016). Antioxidant and antimicrobial activities of chemical constituents from *Celtis australis*. *Der Pharma Chemica*, 8(4), 338-347.

- Flohe, L. & Ötting, F., (1984). SOD assays. *Methods in Enzimology*, 105, 93-101.
- Freeman, B. & Crapo, J., D. (1982). Biology of disease. free radicals and tissue injury. *Lab Invest.*, 47 (5), 412-426.
- Fridovich, I. (1975). Superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem*, 44, 147-159.
- Gaidam 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.
- 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.
- Gonçalves N.Z., Lino J.R.S., Rodrigues C.R., Rodrigues A.R., ve Cunha L.C. (2015). Acute oral toxicity of *Celtis iguanaea* (Jacq.) Sargent leaf extract (Ulmaceae) in rats and mice. *Rev. Bras. Pl. Med.*, 17(4), 1118-1124.
- Göker B. & Özmen R. (2009). Sıçanlarda ısırgan otu (*Urtica dioica* L.) yaprağı ile beslenmenin akut karbon tetraklorür uygulamasına bağlı gelişen karaciğer hasarı üzerine koruyucu etkisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, 23 (2), 77-80.
- Gutteridge J.M.C. (1995). Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin. Chem. Dec.*, 41(2), 1819-1828.
- Guyton A.C. & Hall J.E. , (2006). Guyton and hall textbook of medical physiology with student consult online access ,ed Philadelphia Elsevier Saunders.
- Halliwell B. & Gutteridge J.M. (1989). Free radicals in biology and medicine. *Oxford Clarendon Pres*. 2, 125.

- Halliwell B. (2006). Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental. *Plant Physiol*, 141(2), 312-22.
- Halliwell B. (1991). Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *The American journal of medicine*, 91(3), 14-22.
- Halliwell, B. & Gutteridge J.M.C., (1984). Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochemical Journal*, 219, 1-14.
- Halliwell, B. (1994). Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutr. Rev.* 52(1), 253-265.
- Ingawale D. K., Mandlik S. K. ve Naik S. R. (2014). Models of hepatotoxicity and the underlying cellular, biochemical and immunological mechanism (s): a critical discussion. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 37(1), 118-133.
- Kahraman A., Serteser M., Köken T. (2002). Flavonoidler. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 3, 1-8.
- Karabulut H. & Gülay M. Ş. (2016). Antioksidanlar. *MAE Vet Fak Derg*, 1 (1), 68-69.
- Kıbrıslıoğlu G. (2013). *Biyolojik örneklerde peroksil radikali süpürme etkinliği ölçümü için spektrofotometrik yöntem geliştirilmesi*. İstanbul Üniversitesi: Yüksek lisans tezi.
- Koca N. & Karadeniz F. (2003). Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 32-37.
- Koçyiğit A. & Selek Ş., (2016). Eksojen antioksidanlar iki yönü keskin kılıçlardır. *Bezmialem Science*, 2, 70-75.
- Kurutaş Belge E., İnanç Güler F., Kılınç M. (2004). Serbest Radikaller. *Arşiv.*, 13, 120-13.

- Kwak H.K. & Sun Yoon. (2007). Relation of serum total antioxidant status with metabolic risk factors in Korean adults. *Nutr Res Pract.*, 1(4), 335– 340.
- Lim K.S., Jeyaseelan K., Whiteman M., Jenner A., Halliwell B. (2005). Oxidative damage in mitochondrial DNA's not extensive. *Ann. N. Y. Acad Sci*, 1042, 210-220.
- Lin H., Tseng H., Wang C., Lin J., Lo C., Chou F. (2008). Hepatoprotective effects of solanum nigrum linn extract against CCl<sub>4</sub>- induced oxidative damage in rats, *Chemico-Biological Interactions*, 171, 283-293.
- 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.
- Lu K.L., Tsai C.C., Ho L.K., Lin C.C., Chang Y.S. (2002). Preventive effect of the Taiwan folk medicine *Ixeris laevigata* var. *oldhami* on -naphthyl-isothiocyanate and carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats. *Phytother Res*, 16, 45-50.
- Matés J. M., Pérez-Gómez C., Núñez de Castro I. (1999). Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical Biochemistry*, 32 (8), 595-603.
- Mayer B. & Hemmens B. (1997). Biosynthesis and action of nitric oxide in mammalian cells. *Trends Biochem Sci.*, 22(12), 477-81.
- McCord J. M. & Fridovich I., (1969). Superoxide dismutase. an enzymic function for erythrocyte hemocuprein (Hemocuprein). *J. Biol Chem.*, 244, 6049-6055.
- Memişoğulları R. (2005). Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 3, 30-39.
- Mercan U. (2004). Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *YYU Vet Fak Derg.*, 15, 91-96.

- Nizamlıoğlu M.N. & Nas S., (2010). Meyve ve sebzelerde bulunan fenolik bileşikler; yapıları ve önemleri. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 5(1), 20-35.
- Özcan O., Erdal H., Çakırca G. ve Yönden Z., (2015). Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3), 331-336.
- Özşahin E.A. (2011). *Ratlarda karbon tetraklorür toksisitesi üzerine n-asetilsistein ve taurinin etkisi*. Erciyes Üniversitesi: Doktora tezi.
- Özrenk K., Gündoğdu M., Türkoğlu N., Şensoy R.İ. (2012). Erzincan yöresinde doğal olarak yetişen doğu çitlembiği (*Celtistournefortii* Lam.) meyvelerinin bazı kimyasal özellikleri. *YYÜ Tar. Bil. Derg.*, 22 (1), 26-32.
- Paglia D. E. & Valentine W. N. (1967). Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med.*, 70 (1),158-169.
- Parola M. Et al. (1997): Oxidative damage and fibrogenesis. *Free Radic Biol Med*, 22, 287-305.
- Polat B. (2012). *Kayseri ve çevresinde yetişen bazı yabancı meyvelerin biyoaktif özelliklerinin araştırılması*. Erciyes Üniversitesi: Yüksek lisans tezi.
- Randox Lab. Ltd., (1996). Ransod süperoxide dismutase enzim kiti, Ransel glutathione peroxidase enzim kiti.
- Rizzi R., Caroli A., Bolla P., Acciaioli A., Pagnacco G. (1988). Variability of reduced glutathione levels in massese ewes and its effect on daily milk production. *Journal of Dairy Research*, 55, 345-353.
- Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. (2003). *Basic Pathology*. Nobel Tıp Kitabevi. 591-630.

- Satıl F., Polat R., Çakılcıoğlu U., Ertuğ F. (2012). An evaluation of ethnobotanical studies in Eastern Anatolia. *Biological Diversity and Conservation*, 5/2, 23-40.
- Sellapan S., Akoh C.C., Krewer G., (2002). Phenolic compounds and antioxidant capacity of Georgia grown blueberries and blackberries. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 2432-2438.
- Shallan M.A. & Sabh A.Z. (2008). Effect of organic fertilization of broad bean (*Vicia faba* L.) by using different marine macroalgae in relation to the morphological, anatomical characteristics and chemi. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, 2, 1076-1091.
- 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.
- Singleton P. & Sainsbury D. (2006). Dictionary of microbiology and molecular biology. 712. England: 3. John Wiley & Sons Ltd.
- Slater T.F. (1984). Overview of methods used for detecting lipid peroxidation. *Methods in Enzymology*, 105, 283-305.
- Sotelo-Felix J.I., Martinez-Fong D., Muriel P., De La Torre P. (2002). Evaluation of the effectiveness of *Rosmarinus officinalis* (Lamiaceae) in the alleviation of carbon tetrachloride-induced acute hepatotoxicity in the rat. *J. Ethnopharm*, 81, 45-154.
- Southorn, P. (1988). Free radicals in medicine. chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc.*, 63, 381-389.
- Şahin T. (2011). *Karbon tetraklorür (CCl<sub>4</sub>) verilen rat kalp dokularında oksidan / antioksidan sistemlerin araştırılması*. Gazi Üniversitesi: Doktora tezi.
- Şahin DY, Elbasan Z, Gür M ve ark. (2012). Relationship between oxidative stress markers and cardiac syndrome X. *J Clin Exp Invest*, 3, 174-180.



- Şişmanoğlu M. (1995). Karaciğer ve biliyer sistem hastalıkları. *Cecil Essentials of Medicine* 336-342.
- Tanrıverdi G. (2005). *Karbon tetraklorür (CCl4) ile oluşturulmuş karaciğer hasarında değişik dozlardaki nikotinamidin protektif etkisinin ışık ve elektron mikroskopik olarak incelenmesi*. İstanbul Üniversitesi: Yüksek lisans tezi.
- Tekkes Y. (2006). *Streptozotosin ile diabet oluşturulmuş farelerde aspirin ve e vitaminin dokularda lipit peroksidasyonu ve antioksidan sisteme etkisinin araştırılması*. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi: Yüksek lisans tezi.
- 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: Yüksek lisans tezi.
- Temiz M. A. (2016). *Zeytin yaprağı (Olea europaea L.) ekstraktı'nın deneysel diyabette antidiyabetik, antioksidan, 8-ohdg ve koruyucu etkilerinin araştırılması*. Yüzüncü Yıl Üniversitesi: Doktora tezi.
- Temiz M.A., Temur A., Çelik İ. (2015). Antioxidant role and hepatoprotective effects of carob (*Ceratonia siliqua* L.) seeds against ethanol-induced oxidative stress in rats. *Journal of Food and Nutrition Research*, 3(1), 57-61.
- Temiz M.A. & Temur A. (2017). Effect of solvent variation on polyphenolic profile and total phenolic content of olive leaf extract. *Y.Y.U. J. AGR. SCI.* 27(1), 43-50.
- Toyokuni S., Okamoto K., Yodoib J., Hiai H. (1995). Persistent oxidative stress in cancer. *FEBS Letters*, 358(1), 1-3.
- Uzun K. (2014). *Etil alkol ve karbon tetraklorüre maruz kalan sıçanlara cyclotrichium niveum ekstraktının bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisi*. Adıyaman Üniversitesi: Yüksek lisans tezi.

- Von Sonntag C. (2006). Free-radical-induced DNA damage and its repair: a chemical perspective. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, 505.
- Wang H., Wei W., Wang N.P., Gui S.Y., Wu L., Sun W.Y., Xu S.Y. (2005) Melatonin ameliorates carbon tetrachloride-induced hepatic fibrogenesis in rats via inhibition of oxidative stress. *Life Sci.*, 77(15), 1902-1915.
- Weber U., Eroglu C., Mlodzik M. (2003). Phospholipid membrane composition affects EGF receptor and Notch signaling through effects on endocytosis during *Drosophila* development. *Dev. Cell*, 5(4), 559--570.
- Wu C., Yang J., Li Y., Wang F. (2010). Hepatoprotective effects of apple polyphenols on CCl<sub>4</sub>-induced acute liver damage in mice. *J. Agric. Food Chem.*, 58(10), 6525–6531.
- Yang Y.S., Ahn T.H., Lee J.C. (2008). Protective effects of pycnogenol on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in Sprague dawley rats. *Food and Chem. Toxicol.*, 46, 380-387.
- Yıldırım I. ve ark. (2017). Investigation of antioxidant activity and phytochemical compositions of *Celtis tournefortii*. *Free Radicals and Antioxidants*, 7(2), 160-165.
- Yücedağ C. & Gültekin H.C. (2008). Adi çitlenbik (*Celtis australis* L.) ve doğu çitlenbiği (*Celtis tournefortii* Lam.) tohumlarının çimlenmesi üzerine araştırmalar. *Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 12(3),182-185.
- Zanchet B. et al (2018). Effects of hydroalcoholic extract of *Celtis iguanaea* on markers of cardiovascular diseases and glucose metabolism in cholesterol-Fed Rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 28(1), 80-91.
- Zhishen, J. ve ark. (1999). The determination of flavonoid contents in mulberry and their scavenging effects on superoxide radicals. *Food Chemistry*, 64, 555-559.

## ÖZ GEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Nuri Mustafa SÜRÜCÜ

Doğum Yeri ve Tarihi : VAN-28/09/1987

### Eğitim Durumu

Lisans Öğrenimi : Hacettepe Üniversitesi

Yüksek Lisans Öğrenimi : Yüzüncü Yıl Üniversitesi (Devam Ediyor)

Bildiği Yabancı Diller : İngilizce

Bilimsel Faaliyetleri : TÜBİTAK 4006 Nolu Proje Yürütücülüğü

### İş Deneyimi

Stajlar : Çankaya Noterler Birliği İlköğretim Okulu

Projeler : TÜBİTAK 4006 Proje Yürütücülüğü

Çalıştığı Kurumlar : Van Hacıbekir Ortaokulu

Ankara Çubuk Yıldırım Beyazıt Ortaokulu

İzmir Buca Gazi Ortaokulu

### İletişim

E-Posta Adresi : nmsurucu07@gmail.com



YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
Eğitim Bilimler Enstitüsü

LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
Eğitim Bilimler Enstitüsü

28.1.2018.

Tez Başlığı / Konusu

..Sıcağın Karaciğerinde Karbon TetraKlorür (CCl<sub>4</sub>)'ün Oluşturduğu Hasarsız Karaciğer  
Doğru Çözümlerinin (Çeltik Çarnıçları) Kanyon Etkisi

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 72 sayfalık kısmına ilişkin, 28.1.2018 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından T.C. Millî Eğitim Bakanlığı tarafından düzenlenen intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı % 14 (On dört) dir.

Uygulanan Filtreler Aşağıda Verilmiştir:

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

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

Tez içeriğini bilgilerinize arz ederim.

28.1.2018  
Nuri Mustafa Süleyman  
Adı Soyadı, İmza

Adı Soyadı : Nuri Mustafa Süleyman  
Öğrenci No : 138401067  
Eğitim Dalı : Matematik ve Fen Bilimleri  
Programı : Lisansüstü Tez Danışmanlığı  
Durumu : Lisans  Doktora

DANISMAN  
Prof. Dr. Atilla TEMUR

28.1.2018

ENSTİTÜ BAŞKANI  
UYGULAMA

28.1.2018

Servet ÇAN  
Enstitü Sorumlusu