

**T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
MOLEKÜLER BİYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**D-GALAKTOZ İLE OLUŞTURULAN YAŞLANMA MODELİNDE
ARDIÇ KATRANI' NİN OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ**

Refika AYDOĞDU

Doç.Dr. Emel SERDAROĞLU KAŞIKÇI

İSTANBUL-2020

T.C.
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
MOLEKÜLER BİYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

D-GALAKTOZ İLE OLUŞTURULAN YAŞLANMA MODELİNDE
ARDIÇ KATRANI' NİN OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ

Refika AYDOĞDU

Doç.Dr. Emel SERDAROĞLU KAŞIKÇI

İSTANBUL-2020

ÖZET

D-GALAKTOZ İLE OLUŞTURULAN YAŞLANMA MODELİNDE ARDIÇ KATRANI' NİN OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİ

Yaşlanma tüm canlılarda fizyolojik olarak görülen bir süreçtir. Bu süreç içerisinde organizmanın molekül, hücre ve doku düzeyinde tüm fonksiyonlarında geri dönüşümsüz azalmalar meydana gelmektedir. Çalışmamızın amacı D-galaktoz (D-GAL) ile oluşturulan yaşlanma modelinde Ardıç katranının sıçanların plazma ve beyin dokusu örneklerinde antioksidan parametreler üzerine etkilerinin incelenmesidir. Bu çalışmada 16 haftalık 40 adet dişi Wistar-albino sıçanlar kullanıldı: Grup 1; Kontrol, Grup 2; 150 mg/kg/gün D-GAL (%92 DMSO), Grup 3; 0,25 µl katran (%98 DMSO), Grup 4; 150 mg/kg/gün D-GAL (%98 DMSO), + 0,25 µl katran, Grup 5; en yüksek DMSO dozu verildi. 8 hafta deney süresi sonunda elde edilen plazma ve beyin dokusu örneklerinde glutasyon (GSH) ve Malondialdehit (MDA) düzeyleri ölçüldü. İstatistiksel analizler, SPSS programında ANOVA-Tukey testi uygulanarak yapıldı. Gruplar arasındaki istatistiksel analizde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre; plazmada kontrol grubuna kıyasla D-GAL+Katran ve DMSO grubunda GSH düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülürken, D-GAL grubunda ise anlamlı olmayan bir azalma gözlenmiştir. Plazmada D-GAL grubuna kıyasla D-GAL+Katran ve DMSO grubunda GSH düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Plazmada gruplar arasında MDA düzeyleri bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Beyin dokusunda kontrol grubuna kıyasla tüm gruplarda GSH düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir. D-GAL grubuna kıyasla katran ve DMSO gruplarında, GSH düzeyleri bakımından anlamlı bir artış gözlenmiştir. Beyin dokusunda kontrol grubuna kıyasla katran ve DMSO gruplarında MDA düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenirken, D-GAL + Katran grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre; kullandığımız Ardıç katran dozunun yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı gelişen Alzheimer gibi nörodejenaratif hastalıkların, tedavisine yönelik bir etkisi olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Yaşlanma, D-galaktoz, *Juniperus oxycedrus* (Ardıç katranı), Oksidatif hasar

ABSTRACT

THE EFFECT OF JUNIPER TAR ON OXYDATIVE STRESS IN D-GALACTOSE GENERATED AGING MODEL

Aging is a physiological proces that is seen in every living organism. During this action, all functions decreases in a molecule, cell and tissue levels. The purpose of our study is to examine ardiç katranı antioxidant activity on plasma and brain tissue samples from a rat model that is formed by D-galactose (D-GAL). In this work, 16 weeks old female Wistar-albino rats were used that weight between 200-250 g; Group 1; Control, Group 2; 150 mg/kg/day D-galactose (D-GAL) (%92 DMSO), Group 3; 0,25 µl % Tar (98% DMSO), Group 4; 150 mg/kg/day D-galactose (%98 DMSO)+0,25 µl % Tar, Group 5; given by the highest dose of DMSO and the experiment continued for 8 weeks. Glutathione (GSH) and Malondialdehyde (MDA) levels were measured from the plasma and brain tissue samples that were obtained at the end of the experiment. As statistical analysis, ANOVA-Turkey test was applied in SPSS program. $p < 0.05$ was accepted as a significant value in analysis between the groups.

According to our results, while D-GAL+Tar and DMSO groups showed statistically increased interms of their GSH levels, D-GAL group showed meaningless decreasing in plasma compered to control group. In plasma, GSH levels increased in D-GAL+Tar and DMSO groups, in comperison with D-GAL group. There was no significant difference observed between groups with regard to MDA levels in plama. Compered to control group, all groups were noted statistically significant increase in GSH levels in brain tissue samples. Significant increasing of GSH levels seen in DMSO and Tar groups compered to D-GAL group. In brain tissue, while Tar and DMSO groups MDA levels showed significantly decreased values compered to control group, there was a significant increse noticed in D-GAL + Tar group. In the light of our results, the Juniper tar dose that we applied, could play a role in treatment of neurodegenerative diseases that developing by aging like Alzheimer disease. In the light of our results, it shows that the Juniper tar dose we applied, could play a role in treatment of neurodegenerative diseases that are developing by aging like Alzheimer disease.

Key Words: Aging, D-galactose, *Juniperus oxycedrus* (Juniper Tar), Oxydative Stress

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim sürecinde, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve tez çalışmam sürecinde yardımlarını esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Emel SERDAROĞLU KAŞIKÇI' ya

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi, ilgi ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım, Prof. Dr. Muhsin KONUK, Prof. Dr. Tunç ÇATAL, Dr. Öğr. Üyesi Salih GENCER, Dr. Öğr. Üyesi Tuba SEVİMOĞLU ve Dr. Öğr. Üyesi Vildan ENESOĞLU ATALAY' a

Laboratuvar çalışmasında yardımlarından dolayı Veteriner Hekim Burcu ÇEVRELİ, Öğr. Yrd. Ayşe ÖZCETİN ŞENÖZ ve Umut BOZKURT' a

Yüksek Lisans Tez deney süresinde çalışmamı birlikte yürüttüğüm moral, motivasyonu ile sürecin zorluklarını daha kolay atlattığım ve bilgi birikiminden yararlandığım saygı değer ekip arkadaşım Kübra ERGÜN' e

Yardımlarından dolayı değerli öğrencim Sümeyye Nur ÇAKMAK' a

Yüksek Lisans eğitimi boyunca manevi desteğini benden esirgemeyen ve hep yanımda olan değerli arkadaşım Sude Nur TURAN' a

Bana biyolojiyi sevdiren ve bu alana merakımı artıran değerli lise öğretmenim Taner SARI' ya

Lisans eğitimim sürecinde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bana biyoloji bölümünü sevdiren ve bu alanda ilerlemem için bana örnek olan değer hocam Prof. Dr. Hüseyin AKSOY' a

Lisans eğitiminden bu yana hep yanımda olan değerli dostlarım Nagehan KOÇ ve Diğdem ÇOKYAŞAR' a

Yaşamımda manevi desteğini hep hissettiğim, yaşantısı, azmi ve okuma aşkıyla bana örnek olan değerli hocam Köksal ARAR' a

Yaşamım boyunca desteklerini esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük fedakârlıklar gösteren aileme gönül dolusu muhabbetlerimi sunarım.

BEYAN FORMU

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, grsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, tarafımdan üretildiğini ve Üsküdar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim

.2020

Refika AYDOĞDU

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
BEYAN FORMU	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
GRAFİK DİZİNİ.....	x
SİMGE VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Yaşlanma	2
2.2. Serbest Radikaller.....	3
2.3. Reaktif Oksijen Türleri (ROT).....	5
2.3.1. Reaktif Oksijen Türleri ve Yaşlanma	5
2.4. Antioksidanlar	6
2.4.1. Antioksidanların Etki Düzeyleri.....	7
2.5. Ardıç katranı.....	11
2.5.1. <i>Juniperus</i> Cinsinin Sınıflandırılması.....	11

2.5.2. <i>Juniperus</i> Cinsinin Kullanım Alanları	13
2.5.3. Ardıç Katranının Kullanım Alanları.....	13
2.5.4. <i>Juniperus</i> Üzerine Yapılmış Çalışmalar.....	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	18
3.1. Gereçler	18
3.1.1. Kullanılan Deney Ekipmanları (Marka/Model)	18
3.1.2. Kimyasal Maddeler	18
3.2. Bitkisel Materyal Eldesi	19
3.2.1. <i>Juniperus</i> Cinsinden Geleneksel Yöntemle Katran Eldesi.....	19
3.3. MTT Analizi.....	21
3.4. Grupların Hazırlanması	21
3.5. Deney Grupları	22
3.6. Doku örneklerinin Hazırlanması	22
3.7. Kan Örneklerinin Hazırlanması.....	22
3.8. Beyin Örneklerinin Hazırlanması.....	23
3.9. Plazma ve Beyin Homojenatı Üzerinde Yapılan Biyokimyasal Analizlerin Ölçüm Yöntemleri.....	23
3.9.1. Glutatyon (GSH) Seviyesinin Ölçülmesi	23
3.9.2. Malondialdehit (MDA) Seviyesinin Ölçüm Yöntemi	24
3.10. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR	26
4.1. Gruplar Arası Ağırlık, Yem ve Su Tüketiminin Karşılaştırması.....	26
4.1.1. Kontrol Grubu ile Diğer Grupların Ağırlık, Yem ve Su Tüketimi Bakımından Değerlendirilmesi	28
4.2. Plazma ve Beyin Dokusunda GSH ve MDA Düzeylerine Ait Bulgular	31

4.2.1. Plazma GSH Düzeyleri	31
4.2.2. Plazma MDA Düzeyleri	33
4.2.3. Beyin Dokusunda GSH Düzeyleri	35
4.2.4. Beyin Dokusunda MDA Düzeyleri	37
5. TARTIŞMA	39
5.1. Grupların Ağırlıkları, Yem ve Su Tüketimlerinin Karşılaştırılması	39
5.2. D-GAL ile Uyarılan Yaşlanma Modelinde, D-GAL' ın GSH ve MDA Düzeyleri Üzerine Etkisi	39
5.3. Ardıç katranı Uygulanan Grubun GSH, MDA Üzerine Etkisi.....	41
5.4. D-GAL+Katran Uygulanan Grubun GSH ve MDA Düzeyleri Üzerine Etkisi	42
5.5 DMSO Uygulanan Grubun GSH ve MDA Düzeyleri Üzerine Etkisi.....	42
6.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	45
7. KAYNAKLAR.....	47
EKLER.....	51
Ek1. Etik Kurul.....	51
Ek2. Özgeçmiş.....	51

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Serbest Radikaller ve Neden Olduğu Reaksiyonlar	4
Tablo 2: <i>Juniperus</i> cinsine ait türler ile yapılan biyolojik aktivite çalışmaları.....	17
Tablo 3. Deney Grupları.....	22
Tablo 4: GSH ölçümü için hazırlanan kör ve numune tüpleri.....	24
Tablo 5: MDA ölçümü için hazırlanan kör ve numune tüpleri.....	25



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Fonksiyonel mitokondri ve disfonksiyonel mitokondrinin işlevleri.....	6
Şekil 2: Serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması.....	7
Şekil 3: <i>Juniperus</i> türlerinin Dünya’ daki yayılış.....	12
Şekil 4: Türkiye de doğal olarak oluşan Ardıç (<i>Juniperus</i>) türlerinin dağılımı ...	12
Şekil 5: ONGUENT Projesi kapsamında Otmanlar Köyü Katran ocağı görüntüsü	19



GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1: Grafik1: Hayvan gruplarının kilo ölçümlerinin karşılaştırılması.....	26
Grafik 2: Hayvan gruplarının su ölçümlerinin karşılaştırılması.....	27
Grafik 3: Hayvan gruplarının yem ölçümlerinin karşılaştırılması.....	27
Grafik 4: Plazma GSH düzeyleri.....	31
Grafik 5: Plazma MDA düzeyleri.....	33
Grafik 6: Beyin dokusu GSH düzeyleri.....	35
Grafik 6: Beyin dokusu MDA düzeyleri.....	37

SİMGE VE KISALTMALAR

D-GAL: D-Galaktoz

GSH: glutatyon

GSSG: disülfid formuna

GPx: Glutatyon Peroksidaz

H₂O₂: hidrojen peroksit

i.p: intaperitonel

KAT: Katalaz

-LOOH: lipid hidroperoksit

LPO: lipid peroksidasyonunu

MDA: malondialdehit

mtDNA: mitokontrial DNA

RNT: reaktif nitrojen türleri

ROT: Reaktif oksijen türleri

SH: tiyol

SOD: Süperoksit dismutaz

4-HNE: 4-hidroksinonenal

s.c: subkutan

1. GİRİŞ

Yaşlanma tüm canlılarda fizyolojik olarak görülen bir süreçtir. Bu süreç içerisinde organizmanın molekül, hücre ve doku düzeyinde tüm fonksiyonlarında geri dönüşümsüz azalmalar meydana gelmektedir. Yaşlanmada vücudun hem iç dengesinde hem de dış çevreyle olan uyumunda azalmalar görülmektedir. Yaşlanmadan dolayı hücre yapısındaki değişikliklerle birlikte hücrenin sayısında ve rejenerasyon yeteneğinde de azalma görülmektedir (Ergün, 2013). Yaşlanma oldukça komplike bir süreçtir ve günümüzde birçok mekanizma ile açıklık getirilmeye çalışılmıştır. Harman' nın 1972 de yaptığı çalışmada yaşlanma mekanizmalarından serbest radikal teorisini açıklamıştır (Harman, 1972). Bu teoriye göre artan oksidatif hasar yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı gelişen Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklara neden olmaktadır. Serbest radikaller, vücutta oksijenli solunum sonucu doğal metabolik yollarla oluşmaktadır. Enerji ihtiyacını aerobik yollarla karşılayan organizmalarda, solunum reaksiyonları sonucu oluşan serbest radikalleri belirli bir seviyede tutmak ve bu serbest radikallerin, zararlı etkilerini bertaraf etmek için antioksidan savunma mekanizmaları gelişmiştir. Antioksidan sistemler tarafından serbest radikaller ortadan kaldırıldığında, herhangi bir sitotoksositeye neden olmazlar. Fakat bazı koşullarda mevcut olan antioksidan savunma sistemi, serbest radikallerin zararlı etkilerini tamamen engileyemez ve bu işleyiş radikaller lehine bozulur ve vücutta bir dizi patolojik olaylar meydana gelir. Bu durum oksidatif stres olarak adlandırılır. Organizmada artan oksidatif stres sonrası serbest radikaller DNA, protein ve lipidler gibi makromoleküllerde hasara neden olmaktadır(Finkel ve Holbrook, 2000; Yan, 2014; Apostolova ve Victor, 2015)

Literatürde, Etnobotanik ve deneysel çalışmalarından elde edilen veriler ışığında *Juniperus* (Ardıç) bitkisi türlerinde; analjezik, antienflamatuvar, antidiyabetik, antimikrobiyal ve antioksidan (Karaman ve ark., 2003; Loizzo ve ark., 2007; Sanchez ve ark., 1994) özelliği gösterdiği bildirilmiştir. Ardıç ağacından ocakta piroliz yöntemi ile elde edilen katran geleneksel tıpta kullanılmaktadır. Ardıç katranının antioksidan özelliği gösterip yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı gelişen nörodejeneratif hastalıklarında vücutta oksidatif strese bağlı artan Reaktif oksijen türlerini (ROT) ortadan kaldırabilme potansiyeli olduğu öngörülmektedir. Çalışmamızda deneysel olarak D-GAL ile oluşturulan yaşlanma modelinde Ardıç katranının oksidatif stres üzerine etkilerinin incelenmesiyle literatüre katkı sağlamayı hedeflemekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yaşlanma

Sağlık alanındaki gelişmelerle birlikte ortalama insan ömrünün uzamasının yanında doğum oranındaki azalmalar, dünya nüfusunun giderek yaşlanmasına neden olmaktadır. 2006 yılında toplam nüfusun %11'lik dilimini oluşturan yaşlıların 2050 yılında %22' lik bir orana ulaşacağı öngörülmektedir (Öğüt ve Atay, 2012). Yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte yaşlanma ile gelişen Alzheimer gibi nörodejenaratif hastalıkların artması, sosyo-ekonomik açıdan da oldukça maliyetli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (Kargıoğlu ve ark., 2010).

2017 yılında, Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı rapora göre, insanlarda başlangıcı 65 yaş olarak kabul edilen yaşlanma, bütün canlılarda zamana bağlı olarak gerçekleşen, organizmada hücre, doku, organ ve sistem düzeyinde meydana gelen geri dönüşümsüz, yapısal ve işlevsel değişiklikleri içeren doğal biyolojik bir süreçtir. Bu süreçte bireyin çevresine adapte olma yeteneği ile hücre işlevlerinin iç ve dış etkenler arasındaki hemostasiyi sağlama potansiyelinde kademeli bir azalma görülmektedir (Ergün, 2013; Öğüt ve Atay, 2012).

Yaşlanmayı etkileyen birçok faktör olmakla birlikte hücresel yaşlanmanın en temel nedenleri arasında serbest radikal teorisi yer almaktadır (Harman, 1972) Serbest radikal teorisine göre, yaşlanmanın en temel nedenlerinden biri, bireyin yaşı ilerledikçe metabolizmada serbest radikal miktarında artışın olması ve yaşlanan bireylerin antioksidan enzim mekanizmasında fonksiyonunu gerektiği gibi yerine getirememesidir. (Finkel ve Holbrook, 2000; Yan, 2014; Apostolova ve Victor, 2015) Ayrıca bu durum sonucunda hücrede redoks dengesindeki bozulmalar makromoleküler hasara neden olmaktadır.

Yaşlanma, fizyolojik sistemde gerçekleşen oksijenli solumun mekanizmasında ATP üretimi sırasında, elektron taşıma zincirinin mitokondrial komplekslerinde meydana gelen metabolik reaksiyonlar sonucunda açığa çıkan Reaktif oksijen türleri (ROT) diye adlandırılan serbest radikaller canlı sistemde makromoleküler hasarın temel nedeni olarak görülmektedir (Serdaroğlu Kaşıkçı ve Gölkalp, 2018). Yaşlanma ile ilgili hastalıklarda ROT türlerinin artması hücrelerde Oksidatif stresin artmasına bağlı olarak karbonhidrat,

lipid ve protein oksidasyon ürünlerine bağı olarak ikincil hasara neden olmaktadır (Çakatay, 2010; Yan, 2014).

Yaşlanma hormonal, immünolojik ve bilişsel işlevler dâhil oldukça geniş çapta işlevsel azalma ile karakterize doğal bir süreçtir. Bu nedenle yaşlı bireylerin büyük bir kısmında öğrenme ve hafıza ile ilişkili olan hipokampus veya kortikal bölgelerdeki değişikliklerle bilişsel işlevlerin bozulduğu görülmektedir (Tapia-Arancibia ve ark., 2008). Zihinsel fonksiyonlarda azalma, sosyal ilişkiler ve çalışma performansında düşüş gibi ciddi problemlere neden olan Alzheimer günümüz yaşlı popülasyonunun en ciddi sağlık sorunlarından biridir. Alzheimer hastalarında ciddi ölçüde bellek kaybının yanı sıra bilişsel fonksiyonlarda günlük yaşamını büyük ölçüde olumsuz etkileyecek bozulmalar meydana gelmektedir (McKhann ve ark., 1984).

2.2. Serbest Radikaller

Serbest Radikaller, oksijenli solunum yapan organizmalarda, metabolizma faaliyetleri sürecinde oluşan, çok etkili ürünlerdir. Serbest radikaller, son orbitallerinde tek sayıda ortaklanmamış elektron bulunduran, elektrik yüklü ya da yüksüz atomlar veya moleküllerden oluşmaktadır. Serbest Radikaller kısa ömürlü olmalarının yanı sıra, radikal olmayan maddelerle tepkimeleri sonucunda yeni radikaller oluşturmaları ve zincir reaksiyonu başlatabilme gibi özellikleri nedeniyle vücutta normal seviyenin üzerine çıkması sitotoksik etki göstermesine neden olmaktadır (Sen, 2001; Karabulut ve Gülay 2016; Öğüt ve Atay, 2012)

Serbest radikaller vücutta, heksoz monofosfat yolu, mitokondriyal elektron taşıma sistemi, ksenobiyotiklerin metabolizması, biyosentetik ve biyokimyasal yıkım gibi olaylarda doğal olarak oluşmaktadır. Oksijenden (O_2) türevlenen serbest radikaller, canlı sistemlerde reaktif oksijen türleri adı verilen en etkili radikallerdir (Öğüt ve Atay, 2012).

Serbest radikaller;

1. Kovalent bağı oluşumuna katılan elektronlardan birinin bağı yapan atomlarından birinde, diğer elektronun ise bağı yapan diğer atomda kalması sonucu homolitik bağı kırılması ile,
2. Molekülden bir tane elektronun ayrılması ile
3. Moleküle bir tane atomun katılmasıyla meydana gelebilmektedir.

Yaşlanmanın en önemli nedenleri arasında gösterilen serbest radikal teorisine göre, yaş ilerledikçe bireyin metabolizmasında ROT ve reaktif nitrojen türleri (RNT) oluşumunun artmasına bağlı olarak makromoleküler yapıların modifikasyonu neden olmaktadır. Yapılan çalışmalara göre serbest radikal düzeylerinin artması, birçok hastalığın oluşumunda önemli rol oynamaktadır (Sen, 2001; Karabulut ve Gülay 2016; Öğüt ve Atay, 2012) Serbest radikallerin neden olduğu reaksiyonlar Tablo 1 de gösterilmektedir.

Tablo 1: Serbest Radikaller ve Neden Olduğu Reaksiyonlar (Halliwell ve ark, 1999)

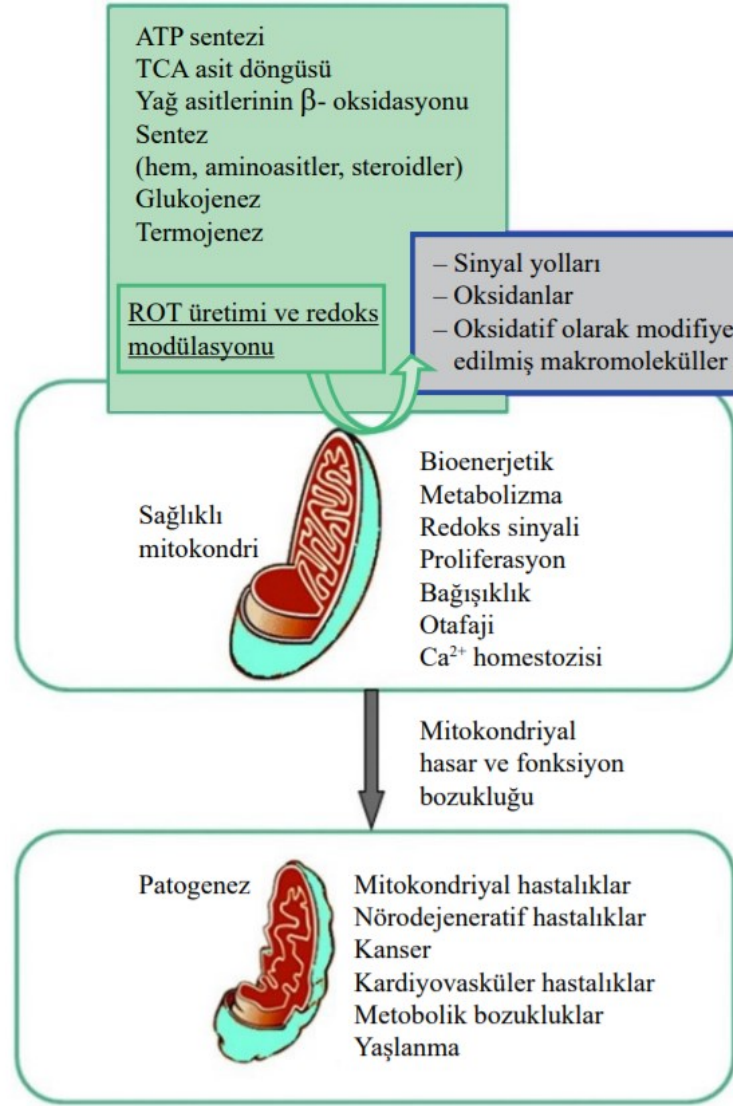
Serbest Radikaller	Neden olduğu reaksiyonlar
Süperoksit	Fe ²⁺ ve Cu ⁺ iyonlarını geri kazanma yoluyla Haber-Weiss reaksiyonunu katalizleme, hidrojen peroksit veya peroksinitrit oluşumu
Hidrojen peroksit	Hidroksil radikali oluşumu, enzim inaktivasyonu, biyomoleküllerin oksidasyonu
Hidroksil radikali	Hidrojen çıkarılması, serbest radikallerin ve lipid peroksitlerin üretimi, tiyol oksidasyonu
Ozon	Bütün biyomoleküllerin özellikle çift bağ içerenlerin oksidasyonu, sitotoksik aldehid ve ozonit oluşumu
Oksijen	Çifte bağlarla reaksiyon, peroksitlerin oluşumu, aminoasitlerin ve nükleotidlerin oluşumu
Nitrik oksit	Peroksinitrit oluşumu, diğer radikallerle reaksiyon
Peroksinitrit	Hidroksil radikali oluşumu, tiyollerin ve aromatik grupların oksidasyonu, ksantin dehidrojenazın ksantin oksidaza dönüşümü, biyomoleküllerin oksidasyonu
Hipoklorit	Amino ve kükürt içeren grupların oksidasyonu, klorin oluşması
Radikal	Hidrojen çıkarılması; peroksil radikalleri ve diğer radikallerin oluşumu, lipidlerin ve diğer biyomoleküllerin bozunması
Peroksil radikali	Hidrojen çıkarılması, radikallerin oluşumu; lipidlerin ve diğer biyomoleküllerin bozunması
Hidroperoksit	Biyomoleküllerin oksidasyonu, biyolojik membranların bozulması
Cu ve Fe iyonları	Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonlarıyla hidroksil radikali oluşumu

2.3. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

2.3.1. Reaktif Oksijen Türleri ve Yaşlanma

Serbest radikaller, hücre büyümesinde ve gelişimi üzerinde doğrudan etkilidirler. Hücre yaşamı üzerindeki bu etkiler damar sertliği, kanser, romatizmal hastalıklar, yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı nörodejeneratif hastalıkların oluşmasında önemli rol oynamaktadırlar. Metabolik reaksiyonlar sonucu oluşan serbest radikalleri kontrol altında tutmak ve oluşan bu moleküllerin zararlı etkilerini engellemek için biyolojik sistemlerde antioksidan savunma sistemleri gelişim göstermiştir. Oksidatif stres olarak isimlendirilen, var olan antioksidan savunma sisteminin serbest radikallerin etkisini ortadan kaldırmama durumu yaşlanma gibi çeşitli durumlarda meydana gelir (Willcox ve ark., 2004; Ögüt ve Atay, 2012; Apostolova ve Victor, 2015).

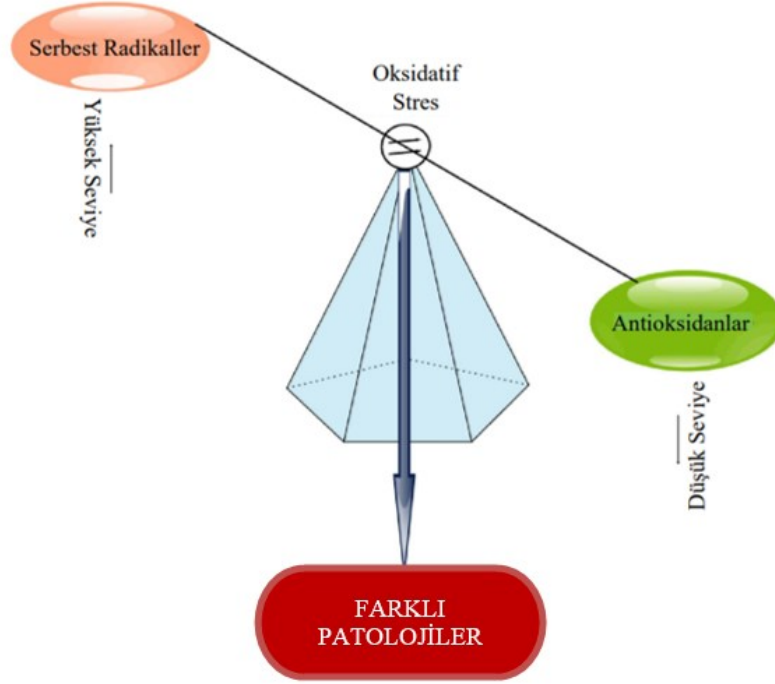
Reaktif oksijen radikallerinin temel kaynağı mitokondridir. Canlılarda yaşın ilerlemesiyle birlikte mitokondrilerin fonksiyonu sonucu açığa çıkan ROT miktarı oldukça yüksektir. Yaşlanmaya bağlı olarak ROT düzeyindeki artış protein karboksilasyonunda artışa neden olurken, proteinlerin katalizinden sorumlu enzimlerin miktarında önemli ölçüde azalma gözlemlenmektedir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte özellikle enerji ihtiyacı fazla olan sinir hücrelerinde, çizgili kas, kalp kası, diyafram kasında mitokondrial DNA (mtDNA) da ROT hasarı gelişir. Bunun sonucunda hücrenin enerji kaynağı olan mitokondriler fonksiyonlarını tam olarak yerine getirememektedir. İlerleyen yaşla birlikte mitokondrideki oksidatif hasarın artışı ile sinir sisteminde Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejenaratif hastalıklar oluşmaktadır. Kas sistemindeki ROT artışına bağlı olarak da vücuttaki hareket bozukluklarında artış görülmektedir. (Parameshwaran ve ark., 2010; Willcox ve ark., 2004; Ögüt ve Atay, 2012; Apostolova ve Victor, 2015). (Şekil 1)



Şekil 1: Fonksiyonel mitokondri ve disfonksiyonel mitokondrinin işlevleri (Apostolova ve Victor, 2015)

2.4. Antioksidanlar

Vücutta artan aşırı ROT üretimi, genellikle antioksidan savunma sistemi tarafından telafi edilerek redoks dengesi sağlanmış olur. Süperoksit dismutaz, Katalaz gibi enzimler; C ile E vitamini, glutatyon (GSH) gibi enzimsel olmayan düşük molekül ağırlıklı antioksidanlar hücrel savunma bariyelerinin en önemli üyeleridir. Oksidatif stres, oksidanlar ile antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanların yönüne kaymasıyla ortaya çıkan hücrenin fizyolojik dengesizliği durumudur. (Şekil 2) (Ighodaro ve Akinloye, 2018). Oksidatif stres yoluyla serbest radikaller veya reaktif türler, ateroskleroz, diyabet, kanser, nörodejeneratif ve kardiyovasküler bozulmalar gibi çeşitli kronik hastalıkların insidansında ve ilerlemesinde belirgin rol oynamaktadır.



Şekil 2: Serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması (Ighodaro ve Akinloye, 2018).

İnsan sağlığına endojen kaynaklı antioksidan bakımından zengin gıdaların veya antioksidan takviyelerin alınmasının artmasının, vücudun serbest radikalle ilişkili sağlık problemleri riskini en aza indirme potansiyelini artıracakı öne sürülmektedir. Yapılan çalışmalarda, Polifenoller, C vitamini, A vitamini, alfa-lipoik asit, tioredoksin, GSH, melatonin, koenzim Q, beta karotenoidler, alfa-tokoferoller gibi antioksidanlar ve ayrıca SOD, KAT, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon S-transferazlar oksidatif hasardan kaynaklanan hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için geniş çapta araştırılmaktadır. (Aslankoç ve ark., 2020; Aksoy, 2002; Hercberg ve ark., 2004)

2.4.1. Antioksidanların Etki Düzeyleri

Biyolojik sistemlerde bulunan antioksidanlar, savunma bariyerini oluştururken birbirinden farklı seviyelerde hareket eder. Birinci basamaktaki antioksidanlar: radikal önleyici, İkinci basamakta bulunan antioksidanlar: radikal süpürücü, diğer basamaktaki antioksidanlar da radikallerin neden olduğu hasarı onaracak şekilde sınıflandırılabilir (Ighodaro ve Akinloye, 2018).

2.4.1.1. Birinci basamak savunma antioksidanları

Süperoksit dismutaz (SOD, EC: 1.15.1.1), hücrede bulunan ilk detoksifikasyon enzimi ve hücredeki en güçlü antioksidandır. Aynı zamanda birinci basamak savunma sisteminde görev alarak hücrenin ROT' lara karşı kullandığı en etkili endojen çeşitlerinden olan antioksidan enzimdir. SOD, iki süperoksit anyon molekülünün, H_2O_2 ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler, böylelikle zararlı süperoksit anyonunun daha az zararlı hale gelmesinde aktif rol alır. Hemen hemen bütün insan dokularında önemli miktarda bulunan SOD3, vasküler ve kardiyovasküler hastalıklara karşı en önemli enzimatik antioksidan olması bakımından oldukça önemli bir yere sahiptir. (Ighodaro ve Akinloye, 2018; Chen ve Zhou, 2018)

Katalaz (KAT, EC: 1.11.1.6), dört benzer alt birime sahip tetramerik bir proteindir. KAT, oksijen kullanan hemen hemen tüm canlı dokularında bulunan yaygın bir antioksidan enzimdir. Enzim, bir kofaktör olarak, demir veya mangan kullanır ve H_2O_2 , su ve moleküler oksijene ayrışmasını veya indirgenmesini katalizler, Dolayısıyla SOD, tarafından başlatılan detoksifikasyon işlemi devam ettirir (Chelikani ve ark., 2004; Göth ve ark., 2004). Başlıca temel olarak peroksizomlarda bulunan KAT oldukça verimli bir enzimdir; bir saniyede milyonlarca hidrojen peroksit molekülünü parçalayabilmektedir. (Ighodaro ve Akinloye, 2018)

Glutasyon peroksidazlar (GPx, EC: 1.11.1.9), hidrojen peroksitleri (H_2O_2) suya parçalayan önemli bir hücre içi enzimdir. Yaygın olarak mitokondride olmak üzere sitozolde yerleşik olan bu enzim, olmak üzere lipid peroksitlerinin kendilerinin yerini tutan alkollere yıkımını gerçekleştirmektedir. Çoğu zaman, aktivitesi selenyum olarak bilinen bir mikro besin kofaktörüne bağlıdır. Bu sebepten dolayı GPx, selenosistein peroksidaz olarak da adlandırılmaktadır. Enzim, öncelikli olarak, lipid peroksidasyon sürecinin inhibe edilmesinde önemli rol oynar ve bu nedenle hücreleri oksidatif strese karşı korur. (Gill ve Tuteja, 2010; Ighodaro ve Akinloye, 2018; Koca ve Karadeniz, 2003)

2.4.1.2. İkinci Hat Savunma Antioksidanları

Bu basamaktaki antioksidanlar temizleyici antioksidan olarak adlandırılır. Bu antioksidanlar zincir reaksiyonlarının başlangıcını engellemede rol oynadığı gibi tepkimelerin ilerlemesinin durdurulmasında da aktif radikalleri temizleyerek görev alır.

Serbest radikallere, son yörüngelerinde bulundurdukları fazla elektronu verip, nötralize eder veya temizlerler.

Glutasyon (GSH), hemen hemen her hücrede bulunan küçük bir moleküldür (Anderson, 1997). En küçük hücre içi tiyol (SH) molekülüdür (Aksoy, 2002). Yüksek hücre içi konsantrasyon ile birlikte yüksek elektron verme kapasitesi, büyük indirgeme gücü üretir (Kidd, 1997). Glutasyon, çoğu aerobik yaşam formunda bulunan sistein içeren bir peptittir. Enzimatik olmayan şekilde ROT ve GSH peroksidaz ile reaksiyona girebilir, hidrojen peroksit ve hidroperoksitlerin yok edilmesini katalizleyerek disülfid formuna (GSSG) oksidasyonunu sağlar. Glutasyon, hücrelerde, glutasyon redüktaz enzimi tarafından azaltılmış formda tutulur ve buna karşılık, glutasyon-askorbat döngüsünde askorbat, glutasyon peroksidazlar ve glutaredoksinlerin yanı sıra doğrudan oksidanlarla reaksiyona giren diğer metabolitleri ve enzim sistemlerini azalttığından dolayı en önemli hücresel antioksidanlardan biridir. Karaciğer ve böbrekler, toksinlere en fazla maruz kaldıkları için yüksek düzeyde GSH içerir. (Ighodaro ve Akinloye, 2018; Gill ve Tuteja, 2010)

Askorbik asit (C vitamini), hayvanlarda ve bitkilerde bulunan bir monosakarit oksidasyon azaltma katalizörüdür. C vitamini, H₂O₂ gibi ROT ları azaltan ve böylelikle nötrleştirebilen redoks katalizörüdür. Doğrudan antioksidan etkilerine ek olarak, askorbik asit ayrıca redoks enzimi askorbat peroksidaz için bir substrattır. Askorbik asit, bitkilerin tüm kısımlarında yüksek seviyelerde bulunmaktadır. Kanseri ve kardiyovasküler gibi farklı hastalıkların tedavisinde yardımcı olan belirgin bir antioksidan görevi görür (Coulter ve ark., 2006; Kireççi, 2018)

Tokoferoller ve tokotrienoller (E vitamini), sekiz adet tokoferol ve tokotrienollerin kolektif ismi olan E vitamini, yağda çözünebilen bir antioksidandır. α -tokoferol formunun en önemli lipide çözünen antioksidan olduğu ve lipid peroksidasyon zincir tepkimesinde üretilen lipid radikalleriyle tepkimeye girerek membranları oksidasyondan korumakta olduğu bildirilmiştir. Zincir tepkimesinin devamlılığını engelleyen E vitamini, bununla birlikte serbest radikal ara maddelerini uzaklaştırır. γ -tokoferol, kanser de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklara karşı koruyucu bir etkisi vardır (Coulter ve ark., 2006; Gill ve Tuteja, 2010; Kireççi, 2018).

2.4.1.3. Üçüncü hat savunma antioksidanları

Bu antioksidanlar kategorisi ancak serbest radikallerin hasar görmesinden sonra ortaya çıkmaktadır. Bunlar, serbest radikallerin makromoleküllere verdikleri hasarı onaran aynı zamanda hasara uğramış hücre zarını yeniden düzenleyen *de novo* enzimlerdir. Hasara uğramış DNA, protein ve lipidlerin onarımında görevli enzim grubudur. Ayrıca bir çeşit “temizlik görevi” yaparlar, vücut dokularına toksik olabilecek birikimlerini önlemek için oksitlenmiş ya da hasara uğramış DNA, proteinleri ve lipid gibi biyomolekülleri tanıyıp, parçalar ve temizler. Yaygın olarak görülen örneklerde, memeli hücrelerinin sitosol ve mitokondrisinde bulunan DNA onarımında görevli enzim sistemleri (polimeraz, nükleaz, glikosilaz), proteolitik enzimler (proteinaz, peptidaz, proteaz) bulunur (Ighodaro ve Akinloye, 2018; Aslankoç ve ark., 2020).

2.4.1.4. Dördüncü hat savunma antioksidanları

Bu basamaktaki antioksidanlar temelde serbest radikallerin oluşumunun yanı sıra meydana getirecekleri tepkimelere engellemek amacıyla hücre içerisinde oluşan ilgili sinyalleri kullanır. Oluşan sinyallere uygun antioksidan üretimini uyararak antioksidanların görevli olduğu bölgeye taşınmasında rol oynar.

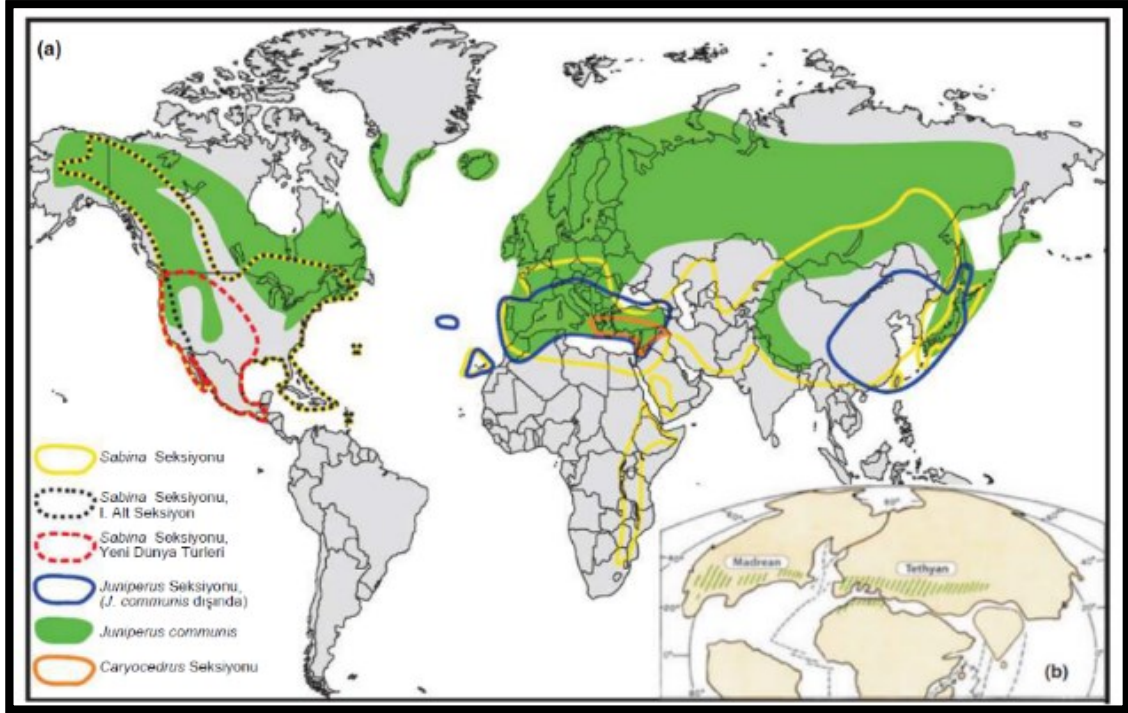
ROT ve Antioksidan mekanizmasında, vücut fizyolojik koşullarda ROT etkisini ortadan kaldırmak için ilk olarak SOD enzimi kullanır. SOD süperoksit radikallerini peroksit'e dönüştürür, açığa çıkan peroksit radikalleri hücre membranından lipidlerin yıkımına neden olur. Artan lipid yıkımı lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır. Lipid peroksidasyonunun başlıca birincil ürünleri lipid hidroperoksitlerdir (LOOH). Lipid peroksidasyonunun sırasında ikincil ürünler olarak oluşabilen birçok farklı aldehitler arasında, malondialdehit (MDA), propanal, heksanal ve 4-hidroksinonenal (4-HNE) dır. Hücre içerisinde yaşlanmayla bağlantılı olarak artan süperoksit ve hidroksil radikalleri lipid peroksidasyonunu (LPO) önemli ölçüde arttırmaktadır. LPO oluşurken ortama aldehid vererek bozunma gerçekleştirirler. Oluşan aldehidler ise protein, nükleik asitler ve lipidlerle çapraz-bağ oluşturarak birçok hastalığın oluşmasına zemin hazırlar. Lipid peroksidasyonunun sekonder metabolitleri arasında en önemlisi malondialdehit (MDA)'dır (Aslankoç ve ark., 2020; Ighodaro ve Akinloye, 2018)

2.5. Ardıç katranı

Servigiller familyasına ait olan *Juniperus* Dünyada genel olarak Kuzey yarımkürede yayılış göstermektedir. *Juniperus* (Ardıç) cinsinin yaklaşık 60 türü vardır ve ülkemizde ise 8 türü bulunmaktadır (Adams ve Demek, 1993) (Gülsoy ve Merdin 2017) Ardıç Ağacı (*Juniperus L.*), hoş kokulu, sivri yapraklara sahip, parlak meyveleri olan, yüzlerce yıl yaşayabilen bir ağaçtır (Alçay ve ark. 2018). *Juniperus oxycedrus L.* (Andız-Ardıç), *Juniperus foetidissima* (Yumuşak kokulu ardıç) ve *Juniperus phoenicea L.* (Fenike ardıcı) ülkemizde yaygın olarak bulunan ardıç türlerindedir (Güner ve ark., 2000).

2.5.1. *Juniperus* Cinsinin Sınıflandırılması

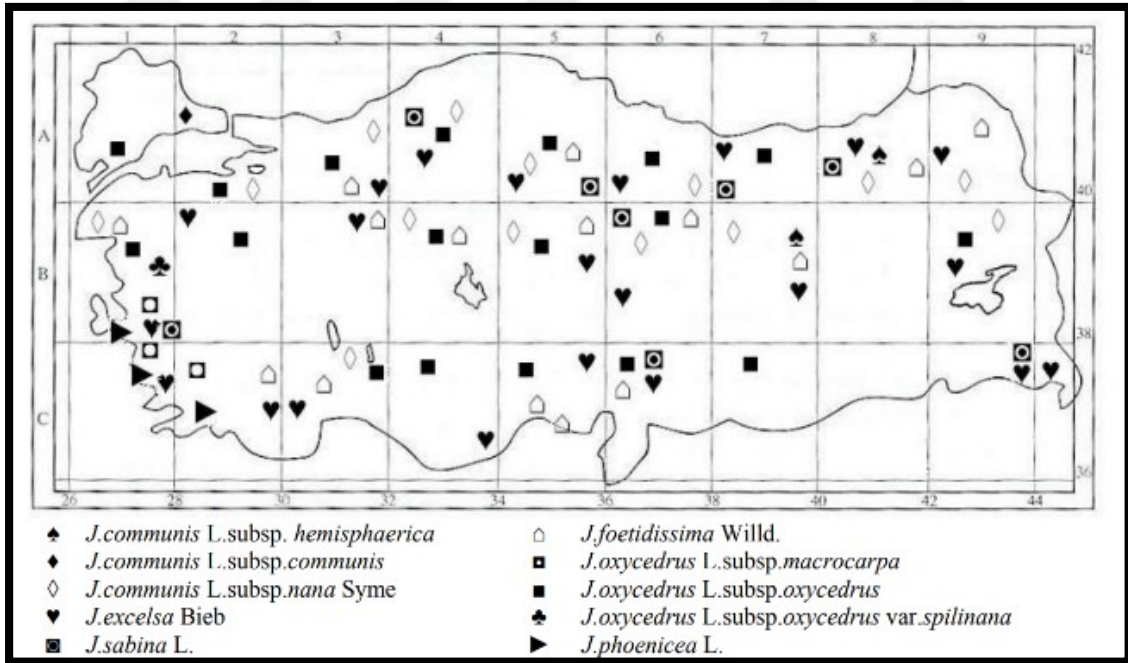
Alem:	Plantae
Şube:	Spermatophyta
Altşube:	Gymnospermae (Coniferophyta)
Sınıf:	Pinopsida (Coniferae)
Takım:	Pinales (Coniferales)
Aile:	Cupressaceae
Cins:	<i>Juniperus</i>
Tür:	<i>Juniperus oxycedrus</i> (Katran Ardıcı)



Şekil 3: *Juniperus* türlerinin Dünya' daki yayılışı

a) Dünya Üzerinde *Juniperus*' lar

b) Cenozoik zaman ortalarında tahmini Madrean (Amerika) – Tethyan (Avrasya) vejetasyon hattı (Adams, 2008)



Şekil 4: Türkiye de doğal olarak oluşan Ardıç (*Juniperus*) türlerinin dağılımı (Tümen, 2003)

2.5.2. *Juniperus* Cinsinin Kullanım Alanları

Dünya genelinde önemli bir yere sahip olan *Juniperus L.* binlerce yıldır Türk kültürünün sembol ağaçlarından biridir. *Juniperus* cinsi ağaçların yaprak, meyve ve tohum gibi çeşitli kısımlarında bulunan kimyasal bileşikler tıptan ve gıda sektörüne kadar çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Dünya mutfağında, ardıç meyveleri yemeklerde, aperatiflerde, çeşitli meze ve alkollü içeceklere aroma ve lezzet kazandırmak için kullanılmaktadır. *J. communis var. saxatilis* meyveleri fermente edilerek içki yapımında kullanılmaktadır (Tümen, 2003). (Gülsoy ve Merdin 2017) (Alçay ve ark. 2018).

Dünya genelinde ardıç türleri farklı amaçlar doğrultusunda yaygın olarak kullanılmaktadır. *Juniperus communis* türünün meyve ve meyvesinden elde edilen uçucu yağları Türk Kodeksi, Avrupa Farmakopesi, İngiliz Bitkisel Farmakopesi, Alman Farmakopesi, PDR for Herbal Medicines, Martindale ve Merck Index gibi kuruluşların kayıtlarında yer almaktadır. *Juniperus* cinsinden hazırlanan ekstratlar ve özütler, birçok ülkede üriner sistem enfeksiyonları, gastrointestinal sisteme bağlı rahatsızlıkları, kabızlık, antienflamatuvar gibi birçok hastalıkta kullanılmaktadır (Orhan, 2011).

2.5.3. Ardıç Katranının Kullanım Alanları

Juniperus oxycedrus türünün odunundan kuru distilasyon yöntemiyle hazırlanan katran “*Pix Juniperi*” adıyla Amerikan Farmakopesi, Türk Kodeksi, The Pharmaceutical Codex, Martindale ve Merck Index’de kayıt altına alınmıştır (Orhan, 2011)

Çoğunlukla Ardıç ağacından elde edilen katranın (aynı zamanda Ardıç katranı olarak da bilinir) tıp alanında kullanımı ilk kez 2000 yıl önce Hipokrat tarafından tanımlanmıştır (Barnes ve Greive, 2017). Dünya genelinde asırlardır geleneksel yöntemlerle üretilip kullanılan Ardıç katranı; sedef, egzama, deri iltihabı, saç dökülmesi ve yaşlanma lekeleri vb. sorunlar için dermatolojide; geleneksel bir antiseptik olarak veteriner tıpta; at ve sığırlarda toynak bakımında kullanılmaktadır (Arı ve ark., 2014). Hoş bir aroması bulunan Ardıç katranı sabun, losyon, krem ve parfüm üretiminde de kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda Ardıç katranının kaşıntıyı önleyici, antieflamatuvar, antiseptik, kanı durduran, keratoplastik, antifungal (Ishida ve ark., 1992), antimikrobiyal olduğu da gösterilmiştir (Karaman ve ark., 2003).

Ardıç ağaçlarından elde edilen odunların dayanıklı, kolay işlenebilme, yüzeyinde cilayı tutabilme ve hoş kokulu özelliklerinden dolayı kalem yapımında, güveleri uzak

tutmak amacıyla çekmece, sandık ve dolaplarda, dayanıklı olmasından dolayı demiryolunda ve tarım aletlerinin yapımında kullanıldığı bildirilmiştir (Tümen, 2003).

2.5.4. *Juniperus* Üzerine Yapılmış Çalışmalar

Antimikrobiyal Etki: *Juniperus oxycedrus*' un yapraklarından elde edilen metanollü ekstreleri, çeşitli bakteri ve mantarlar üzerinde antimikrobiyal etkileri *in vitro* yöntemle araştırmıştır. Ekstrelerin, 56 farklı türe ait olan 143 bakteri suşu, 5 farklı türe ait olan 31 mantar izolatu üzerinde antimikrobiyal etkileri incelenmiştir. Metanol ekstresinin, *Brevundimonas*, *Staphylococcus*, *Enterobacter*, *Bacillus*, *Escherichia*, *Brucella*, *Micrococcus*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, , *Xanthomonas* gibi cinslere ait 57 bakteri suşunun gelişimini inhibe ettiği ve 11 farklı *Candida albicans* izolatında (31.25-250 µg/ml konsantrasyonda) gelişimini inhibe ettiği bildirilmiştir. (Karaman ve ark., 2003)

Antioksidan ve α-amilaz inhibitörü: Yapılan *in vitro* çalışmada *Juniperus oxycedrus ssp. oxycedrus*' un olgunlaşmış meyve ve odunundan su distilasyonu ile hazırlanan uçucu yağların bileşiminin antioksidan etkisini incelemek için 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil metodu kullanılmıştır. Çalışmanın sonucunda odun uçucu yağının IC₅₀ değeri 1.45 µg/ml, meyve uçucu yağının ise 7.42 µg/ml olduğu bildirilmiştir. Uçucu yağların α-amilaz inhibitörü üzerine etkileri incelendiğinde, odun uçucu yağının IC₅₀ değeri 3.49 µg/ml bulunmuştur. Loizzo ve ark., (2007)

Nörotransmitter Temelli Kasılmaları Engelleyici: *Juniperus oxycedrus*' un yaprak ve dallarından diklorometan ve metanol ekstreleri, *ex vivo* yöntemle sıçanların ileum, duodenum, uterus ve vas deferans gibi çeşitli kısımlarda histamin, asetilkolin, serotonin ve noradrenalin ile oluşturulan nörotransmitter temelli kasılmalar üzerine etkileri incelenmiştir. Ekstrelerin (1, 10 ve 100 mg/ml/banyo) farklı konsantrasyondaki diklorometan ekstresinin, metanol ekstresinden daha yüksek seviyede olmak üzere; histamin, asetilkolin ve serotonin ile oluşturulan cevapları azalttığı bildirilmiştir (Moreno ve ark., 1998).

Analjezik ve Antienflamatuvar Etki: *J. drupacea* ve *Juniperus oxycedrus alt* türlerinin analjezik ve antienflamatuvar etkileri üzerine yapılan çalışmada bitkilerin dal, meyve ve yapraklarından elde edilen sulu ve metanollü ekstreler, farelere 100 mg/kg dozda uygulanan ekstrelerin antienflamatuvar etkileri karragen ve prostaglandin E₂ nedenli pençe ödemi modelinde *J. oxycedrus ssp. oxycedrus* meyve ve yaprak metanol

ekstrelerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede antienflamatuvar özellik gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmada ayrıca ekstrelerin analjezik etkileri incelemek üzere β -benzokinon nedenli kıvrınma ve sıcak zemin yöntemleri ile incelenmiş, *J. oxycedrus ssp. Oxycedrus*' un β -benzokinon nedenli kıvrınmaları %27.2-28.2 oranlarında azalttığı ve prostaglandin E₂ nedenli pençe ödeminin gelişimini azalttığı bildirilmiştir. (Akkol ve ark., 2009)

Juniperus oxycedrus yaprak ve dallarından elde edilen metanol ve diklorometan ekstrelerinin antienflamatuvar etkileri üzerine yapılan çalışmada metanol ekstresinin (200 mg/kg) antienflamatuvar etki gösterdiği, ayrıca kimyasal, mekanik ve termal nedenli ağrı testinde ekstrelerin analjezik aktivite gösterdiği bildirilmiştir. (Moreno ve ark., 1998),

Hipotansif: *Juniperus oxycedrus*' un yaprak ve dallarından elde edilen ekstrelerin hipotansif etkileri, anestezi altındaki normotansif sıçanlarda incelenmiş, metanol (4, 8, 16 ve 48 mg/kg) ve diklorometan ekstresi (2, 6 ve 18 mg/kg) farklı dozlarda intravenöz olarak uygulanmıştır. Ekstrelerin sıçanlarda sistolik ve diastolik bazal basıncı belirgin olarak azalttığı bildirilmiştir (Bello et al. 1997).

J. oxycedrus subsp. oxycedrus' un meyve ve yapraklarından elde edilen etanol özütleri (0,5 ve 1 gr/kg) diyabetli sıçanlara uygulanmış, ekstrelerin normoglisemik ve glikoz hiperglisemik sıçanlarda, kandaki glikoz düzeyini azalttığı görülmüştür. Subakut çalışmada ise özütlerin uygulandığı gruplarda kan glikoz düzeylerinde, böbrek ve karaciğer malondialdehit düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir. *J. oxycedrus subsp. oxycedrus* ekstrelerinde ferulik asit glikoziti, şikimik asit, oleuropeik asit glikozitinin varlığı tespit edilmiş ve şikimik asitin diyabetli sıçanlarda akut ile subakut uygulamalarında belirli antidiyabetik özellik gösterdiği bildirilmiştir. (Orhan, 2011)

Juniperus oxycedrus L. subsp.'nin olgunlaşmış meyvelerinden elde edilen metanol ekstraktlarının fenolik profilini ve bazı biyolojik özelliklerini üzerine yapılan çalışmada, *J. oxycedrus L. subsp. macrocarpa* ekstratının *J. oxycedrus L. subsp oxycedrus* göre 3 kat daha fazla antioksidan özellik gösterdiği bildirilmiştir. *Juniperus oxycedrus L. subsp oxycedrus* ekstraktlar yüksek indirgeme ve şelatlama aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca Gram-pozitif bakterilere karşı antimikrobiyal özellik gösterdiği gösterilmiştir (Taviano ve ark., 2013).

Antikanser: *Juniperus communis* türünün meyvelerinden elde edilen ekstratların glioblastom hücrelerinin büyümesi üzerine etkinliği değerlendirilmiş, Sıçanların deri ve beyin glioma RG2 hücrelerine ektrat enjekte edilmiş (60mg/ml oranında) doza ve zamana bağlı olarak kullanılmıştır. *Juniperus communis* ekstraktının intrinsik ve ekstrinsik apoptotik yollardan glioma hücre döngüsü durmasına neden olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmada ayrıca hayvan MRI ile ölçüm sonuçlarında *Juniperus communis* ile tedavi edilmiş sıçanlarda tümör büyüklüğünde önemli bir azalma olduğu gözlemlenmiştir. *Juniperus communis* ekstarının glioma hücre büyümesini etkili bir şekilde inhibe ettiği ve kan-beyin bariyerine başarılı bir şekilde nüfuz ettiğini göstermiştir. (Tsai ve ark., 2018)

İn vitro ve in vivo olarak C57/BL6 tipi farelerde yapılan bir çalışmada, *Juniperus communis* buhar distilasyonu yöntemi ile elde edilen ekstraktlar, B16/F10 melanoma hücrelerinde 30, 60, 90 µg/ml oranlarında kullanılmıştır. *Juniperus communis* ekstraktının VEGF/VEGFR1/VEGFR2, MMP9, MMP2 gibi sinyal yollarını, hücre döngüsüne aracılık ederek, otokrin sinyalinin azaltılması ve apoptozun indüklemesiyle antikanser aktivitesi olduğu bildirilmiştir (Gao ve ark., 2019).

Farklı yöntemlerle *J. oxycedrus L* den elde edilen esansiyel yağların fitokimyasal bileşimini karşılaştırmıştır. Çalışmada α-pinen ve β-mirsen moleküllerinin esansiyel yağların ana bileşenleri olduğu gözlemlenmiştir. Meyve yağlarının anti-proliferatif etkilerinin olduğu ve meme kanseri hücrelerinde [estrogen receptor-positive (ER)+] da mitokondriyal apoptoz yolunu aktive ederek anti kanser özellik gösterdiği ve bu bitkinin bileşenleri meme kanserinde adjuvan terapötik bir role sahip olabileceği bildirilmiştir. (El-Abid ve ark., 2019)

Kutanöz leishmaniasis, Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da yaygın olarak görülen hücre içi protozoon kaynaklı bir parazit türünün deride lezyonlara neden olduğu hastalıktır. *Juniperus Excelsa* türünün meyve ve yaprak ekstratlarından elde edilen özütlerinden elde edilen krem ve kriyoterapi ile birlikte hastalığın tedavi sürecini azaltabileceğini bildirmişlerdir. (Parvizi ve ark., 2017)

Tür Adı	Biyolojik Aktivite
<i>J.chinensis</i>	Antifungal

Tablo 2: <i>Juniperus</i> cinsine ait türler ile yapılan biyolojik aktivite çalışmaları (Orhan, 2011)	Antiobezite Antitümöral Hipoglisemik ve hipolipidemik
<i>J. communis</i>	Serbest radikal süpürücü 12-HETE üretim inhibitörü Analjezik ve antienflamatuvar Antidiyabetik Antienflamatuvar Antifertilite Antihelmentik Antiherpetik Antimikrobakteriyel Antioksidan ve antimikrobiyal Diüretik In vitro glukoz difüzyonunu azaltıcı Platelet agregasyonunu engelleyici ve Sitotoksik
<i>J. oxycedrus</i>	Analjezik ve antienflamatuvar Antioksidan ve α -amilaz inhibitörü Antimikrobiyal Hipotansif Nörotransmitter nedenli kasılmaları engelleyici Antidiyareik, antipruritik
<i>J. phoenicea</i>	Antimikrobiyal Hepatoprotektif Hipoglisemik

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada kullanılan cihazlar ve kimyasallar aşağıda yer almaktadır.

3.1. Gereçler

3.1.1. Kullanılan Deney Ekipmanları (Marka/Model)

- Hassas Tartı (Radwag/AS 220.R2),
- Terazı (Radwag/AS220/C/2)
- Santrifüj (Beckman Coulter/Allegra X-30R Centrifuge)
- Spektrofotometre (Thermo Scientific/Multiskan Go)
- Plate okuyucu
- Isıtıcı-Karıştırıcı (Isotex)
- Distile Su Cihazı (Thermo Scientific)
- Pipet Ucu (Isolab - 10/200/1000 µl)
- Falkon (Isolab - 15 Ml / 50 Ml)
- Ependorf (Isolab - 2 Ml/1.5 Ml)
- Enjektör (insülin enjektörü) (Beybi - 1 ml/cc (26G))
- Sitratlı Tüp (%3,2) (Greiner Bio-One -2 ml)

3.1.2. Kimyasal Maddeler

- Dimethyl Sulfoxide (DMSO) (Biomatik)
- D-Galaktoz (Sigma)
- Sodyum Sitrat (Glentham Life Sciences)
- DTNB (5-5' Ditiyobis 1-2 Nitrobenzoik Asit) (Aldrich)
- Metafosforik Asit (Merck)
- Etilendiamin Tetra Asetik Asitin Sodyum Tuzu (EDTA) (Merck)
- Sodyum Klorür (Isolab)
- Sodyum Fosfat (Na_2HPO_4) (Sigma)
- Asetik Asit (J.T.Baker)
- Tiyoarbütirik Asit (TBA) (Merck)
- Sülfürik Asit (H_2SO_4) (Merck)
- Fosfotungstik Asit (Merck)
- n-Bütanol (Merck)

- Ketamin (50mg/ml) (Pfizer)
- Ksilazin (20ng/1ml) (Alfasan)
- Sodyum klorür solüsyonu (%0,9 izotonik) (Biofleks)

3.2. Bitkisel Materyal Eldesi

Çalışmamızda kullanılan Ardıç katranı Otmanlar Köyü (Köyceğiz, Muğla) Katran Ocağı' nda piroliz yöntemi ile elde edilmiştir.

3.2.1. *Juniperus* Cinsinden Geleneksel Yöntemle Katran Eldesi

Ülkemizde yaygın olarak yetişen *Juniperus* türlerinin odunlarından kuru distilasyonu yöntemi ile katran elde edilir. Geleneksel olarak katran eldesi ocakta piroliz yöntemi ile elde edilir. (Arı ve ark., 2014; Arı ve ark., 2015)



Şekil 5: ONGUENT Projesi kapsamında Otmanlar Köyü (Köyceğiz, Muğla) Katran Ocağı'ndan görüntüler

- Yaklaşık 60 cm çapında ve 30-35 cm derinliğinde bir çukur kazılır.
- Çukur taşlarla kaplanır.
- Taşla döşenmiş çukura, taşları scat, saman ve kum içeren karışımla sıvanarak fırın benzeri bir yapıya dönüştürülür.
- İki çukur fırına kazılır ve birbirine bağlanır.
- Çukurlardan birinin alt kısmına büyük bir lavabo yerleştirilir. Ayrıca, bir saç ayağı havzanın içine yerleştirilir. Saç ayağı havza ve yakma içeren Kâse arasında bir boşluk oluşturur.
- Ocaktaki çıtaları içeren kâse kalaydan yapılmıştır ve yaklaşık 60-70 cm yüksekliğinde ve 30-40 cm genişliğindedir.
- Katran içinden geçebilecek kadar büyük olan delikler, çıralaştırma işlemine başlamadan önce kâsenin dibine konur.
- Yaklaşık 30 cm uzunluğundaki çıralık kâseye doldurulur ve çıra parçaları arasında boşluk bırakılmaz (boşluk olmasıyla giren hava, katranın kalitesini düşüren bir faktördür.)
- Karıştırma ile kâsenin üst kısmı, havanın girmesini engellemek için çamurla kaplanır. Bu yöntem ile yanma işlemi yavaş gerçekleştirilir.
- Çıra yavaş yavaş yandığında kalitesi daha yüksek katran elde edilir.
- 300° C' ye geldiğinde oluşan katran kabın oluşturulan metal boru sistemi ile kâseye aktarılır.
- Hava ile temasını önleyecek şekilde bağlanmış olan metal borulardan yaklaşık 7-8 saat süren işlem sonrasında katran elde edilir (Arı ve ark., 2014)

Elde edilen Ardıç katranı koyu sarı-kahverengi görünümlü ve yüksek resin içeriği (rosin asitleri ve reten), düşük zift içeriği ve yüksek saflıkta, kurum ve diğer zararlı ürünleri içermeyen özelliktedir. Katranların antiproliferatif etkisi kömür katranı kullanılarak çalışılmıştır. Fakat Ardıç katranı dâhil tüm katranların benzer şekilde işlev gösterdiği kabul edilmektedir (Barnes ve Greive, 2017).

3.3. MTT Analizi

Hücre canlılık testi için sarı tetrazolium MTT (3-(4, 5-dimethylthiazolyl-2)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide) kullanıldı. Yeterli büyüme gösteren hücre kültürü flasklarından, tripsin-EDTA yardımı ile hücreler kaldırıldı. 1300 rpm'de oda sıcaklığında 5 dk santrifüj edilip, pellet 4 ml Dulbecco's Modified Eagle's medium (DMEM) içinde süspanse edildi. Hücre solüsyonunda ölü hücreleri boyayan, canlı hücreler üzerine etki göstermeyen tripan mavisi boyası kullanılarak Thoma Lamında hücre sayımı gerçekleştirildi. Hücre konsantrasyonları 1×10^5 hücre/ml olacak şekilde ayarlandı. Ardından 96 kuyucuklu platede her bir kuyuya 90 µl olacak şekilde hücre ekimi gerçekleştirildi. 1 gece 37° C %5 karbondioksitli etüvde inkübe edilerek hücrelerin kuyucuklara yapışması sağlandı. Ardiç katranı için: 1:10 1:20, 1:40, 1:80, 1:160, 1:320, 1:640, 1:1280, 1:2560, 1:5120 oranlarda %0.1 DMSO-DMEM ile seyreltilerek hazırlanan örnekler kuyucuklara 10'ar µl olacak şekilde verildi. Kontrol grubu olarak, 10 µl %0.1 DMSO-DMEM verilip, 3 tekrarlı olacak şekilde 96 kuyucuklu tabakta hazırlandı. Deney ve kontrol grubu aynı şartlar altında 48 saat inkübe edildi.

3.4. Grupların Hazırlanması

Çalışmamız için her grupta 8 adet olacak şekilde y40 adet dişi, Wistar-albino türü dişi sıçan kullanıldı (Tablo 1).

Ardiç katranı olan grup için; Ardiç katranı Otmanlar köyünden (Köyceğiz/Muğla) temin edildi. Ardiç katranı 1:80 oranında olacak şekilde DMSO ile çözüldü. Oluşturulan bu stoktan 0.4 mL alınarak 19.6 mL DMSO ile seyreltildi ve 1 ml subkutan (s.c.) olarak verildi (Katranın son konsantrasyonu: 0.25 µl olacak şekilde ayarlandı. Ayrıca DMSO'nun son konsantrasyonu %98'dir).

D-gal grubu için; D-galaktoz 150 mg/kg/gün şeklinde s.c. olarak uygulandı. (DMSO'nun son konsantrasyonu %92'dir).

DMSO grubu için; DMSO dozu diğer gruplarda kullanılan en yüksek doz olarak belirlendi. Son konsantrasyonu %98 DMSO + 0.25 µl/ml serum fizyolojik içecek şeklinde ayarlandı ve 1ml s.c. olarak sıçanlara uygulandı.

3.5. Deney Grupları

Bu çalışmada; Üsküdar Üniversitesi Deneysel Araştırma Birimi (ÜSKÜDAB)'nden temin edilen 40 adet 16 haftalık 200- 250 gr ağırlığında dişi Wistar-Albino türü sıçan kullanıldı. Çalışmamız ÜSKÜDAB bünyesinde yer alan Üsküdar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı'ndan 17.12.2018 tarih ve 2018-24 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışma için 40 adet 4 aylık Wistar Albino sıçanlar seçildi. Sıçanlar *ad libitum* olarak beslendi, 12 saatlik aydınlık-karanlık periyodu uygun standart laboratuvar koşullarında (sıcaklık 22 +/- 2 °C, nem %60 °C +/-5) muhafaza edildi. Deney hayvanları 5 gruba ayrıldı. Deney süresi 8 hafta olarak belirlendi (Tablo 3)

Tablo 3. Deney Grupları

Grup	Uygulanan Madde	Doz	Uygulama Şekli
Grup 1: Kontrol	-	-	-
Grup 2: D-GAL	D-GAL	150 mg/kg/gün	s.c
Grup 3: Katran	Katran	0.25 µl	s.c
Grup 4: D-GAL +Katran	D-GAL + Katran	150 mg/kg/gün+ 0.25 µl	s.c
Grup 5: DMSO	DMSO	%98 DMSO + 0.25 µl/ml serum fizyolojik	s.c

3.6. Doku örneklerinin Hazırlanması

Deney hayvanları 8 hafta süren enjeksiyondan sonra 12 saat aç bırakılarak perfüzyon işlemine tabi tutuldu. Deney süresi sonunda tüm sıçanlara Ketamin HCl [80 mg/kg intraperitoneal (i.p.)] ve Ksilezin (10 mg/kg i.p.) anestezi altında sakrifiye edildi. Beyin dokuları hızlı bir şekilde çıkarıldı ve serum fizyolojik (%0.9 NaCl) ile yıkandı ve -20 °C'de muhafaza edildi.

3.7. Kan Örneklerinin Hazırlanması

Deney hayvanların kanları %3,2' lik sitratlü tüplere alınarak +4 °C, 1000 x g'de 15 dk boyunca santrifüj edildikten sonra plazma kısmı endorf tüplerine alındı ve -20 °C'de muhafaza edildi.

3.8. Beyin Örneklerinin Hazırlanması

Beyin buzlu ortamda 0.15 M Sodyum Fosfat Tamponu (%10 w/v)'de homojenize edildikten sonra, homojenatlar 10 dakika 4°C'de 1000 x g'de santrifüj edilip, daha sonra süpernatant kısmı 10 000 x g'de 20 dk santrifüj edilerek bu numunelerin GSH, MDA düzeyleri ile aktivitesi ölçüldü.

3.9. Plazma ve Beyin Homojenatı Üzerinde Yapılan Biyokimyasal Analizlerin Ölçüm Yöntemleri

3.9.1. Glutasyon (GSH) Seviyesinin Ölçülmesi

Bu yöntem, deney hayvanlarından alınan dokularda bulunan GSH' in Ellman reaktifi ile reaksiyonu sonucu oluşan renk şiddetinin spektrofotometrik olarak değerlendirilmesi esasına dayanır.

3.9.1.2. Kullanılan çözeltiler

- **Sodyum sitrat çözeltisi (%1 g):** 1 gr sodyum sitrat ölçülüp ve bir miktar distile su içerisinde çözülüp, hacim distile su ile 100 ml' ye tamamlandı.
- **Ellman ayıracı:** %40 mg DNTP (5-5 ditiyobis 1-2 nitrobenzoik asit), bir miktar sodyum sitrat çözeltisinde çözülüp üzeri sodyum sitrat çözeltisi ile 100 ml'ye tamamlandı.
- **Proteinsizleştirme çözeltisi:** 1.67 gr metafosforik asit, 2 gr etilendiamin tetra asetik asidin sodyum tuzu (EDTA) ve 30 gr sodyum klorür distile suda çözüldü ve üzeri 100 ml'ye tamamlandı.
- **Sekonder sodyum fosfat çözeltisi (0.3 M):** 4.26 gr sodyum fosfat biraz distile suda çözülüp, hacim 100 ml' ye tamamlandı.

100 µl beyin homojenatı üzerine 1.9 ml distile su ve 3 ml proteinsizleştirme çözeltisi ilave edildi. Vorteks ile karıştırıldıktan sonra 4000 rpm'de 10 dk +4 °C'de santrifüj edilip süpernatant kısmı alındı. Ölçüm yönteminde aşağıdaki protokol uygulandı.

Tablo 4: GSH ölçümü için hazırlanan kör ve numune tüpleri.

	Kör	Numune
Süpernatant	-	500 µl
Distile su	500 µl	-
Na₂HPO₄	2 mL	2 ml
Ellman ayıracı	250 µl	250 µl

Hazırlanan kör ve numune tüpleri vorteks ile karıştırılıp oda sıcaklığında 5 dakika bekletildi. Numune tüpleri içindeki absorbans değerleri 412 nm dalga boyunda köre karşı spektrofotometrik olarak ölçüldü. Çıkan absorbans değerleri, ekstinksiyon katsayısı ($13600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) kullanılarak hesaplandı.

3.9.2. Malondialdehit (MDA) Seviyesinin Ölçüm Yöntemi

Lipid peroksidasyonu ürünü olan MDA, çoklu doymamış yağ asitlerinin

$$\text{Tam plazma Glutatyon (\%mg)} = \text{Numune absorbansı} \times 621$$

peroksidasyonu sonucu oluşmaktadır. MDA, oksidatif stres parametresi olarak çalışmalarda kullanılmaktadır. Tiyobarbitirik asidinin (TBA) yüksek sıcaklık ve asidik ortamda MDA ile tepkimeye girmesi sonucu meydana gelen pembe-kırmızı renkli bileşiğin 532 nm dalga boyundaki absorbans değeri spektrofotometrik cihazla ölçülür.

Deneyde kullanılan reaktifler ve hazırlanışı:

3.9.2.1. Kullanılan çözeltiler

- **Asetik asit çözeltisi (%50 (v/v)):** $d = 1,05 \text{ g/cm}^3$ olan %100'lük asetik asit çözeltisinden 50 ml alınarak hacim 100 ml' ye distile su ile tamamlandı.
- **TBA çözeltisi (%0,67g):** 0,335 g TBA ilk önce bir miktar %50' lik asetik asit çözeltisi ile çözüldü ve daha sonra hacim 100 ml' ye %50' lik asetik asit ile tamamlandı.
- **H₂SO₄ çözeltisi (1/12 N):** 0,54 mL H₂SO₄ ($d = 1,84 \text{ g/cm}^3$, %95-98 g/g) orijinal şişesinden alındı ve hacim 250 ml' ye distile su ile tamamlandı.

- **Fosfotungstik asit çözeltisi (%10 g):** 10 g fosfotungstik asit ilk önce bir miktar distile su içerisinde çözülüp, hacim 100 ml' ye distile su ile tamamlandı.
- **n-Bütanol:** Orijinal şişesinden alınarak kullanıldı.

0,3 ml beyin homojenatı üzerine 0,3 ml fosfotungstik asit ve 2,4 ml H₂SO₄ ilave edildi. Vorteks ile karıştırılarak oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edildi. +4 °C'de 3000 rpm' de 10 dakika santrifüj edildi ve çökelti kısmı alındı.

Bu işlemin amacı: TBA ile tepkimeye girip aynı rengi veren suda çözünür maddelerin çökelti haline getirip sistemden uzaklaştırılması için yapıldı. Ölçüm yönteminde aşağıdaki protokol uygulandı.

Tablo 5 : MDA ölçümü için hazırlanan kör ve numune tüpleri

	Numune	Kör
	Pellet	-
Distile Su	4 ml	4 ml
TBA	4 ml	1 ml
Vorteks ile karıştırıldı ve 60 dakika kaynar su banyosunda inkübe edildi.		
n - Bütanol	3 ml	3 ml
Vorteks ile karıştırıldı ve +4°C de, 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi.		

Numune tüpleri içindeki absorbans değerleri 532 nm dalga boyunda köre karşı spektrofotometrik olarak ölçüldü ve elde edilen absorbans değerleri seyreltme faktörü göz önüne alınarak aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\text{nmol MDA} / 1 \text{ ml beyin homojenatı} = \text{Numune absorbansı} \times 64,1$$

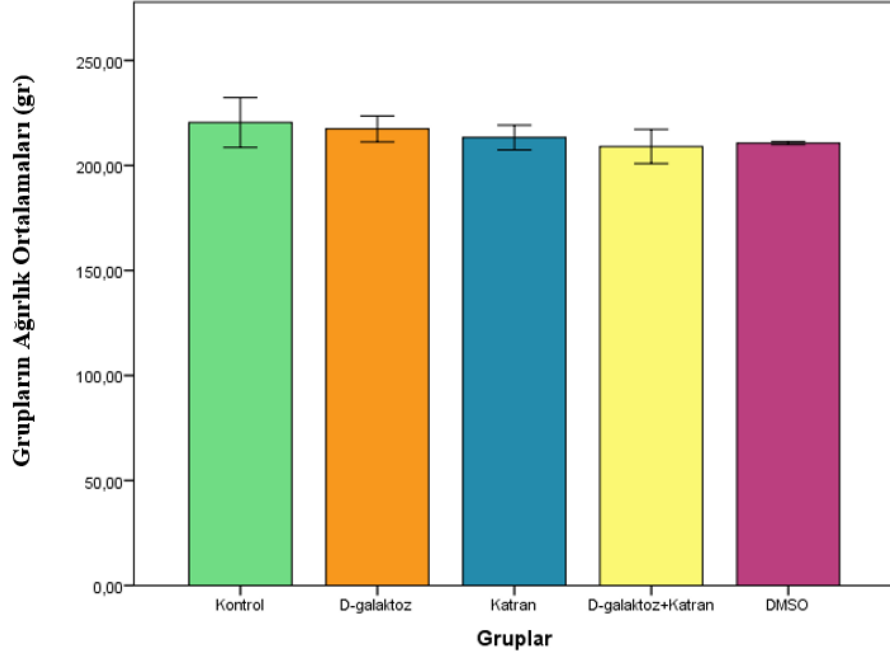
3.10. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences Inc, IL, USA) versiyonu kullanıldı. Gruplar arasındaki istatistiksel analizlerin karşılaştırmasında ANOVA testi kullanılarak belirlendi ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

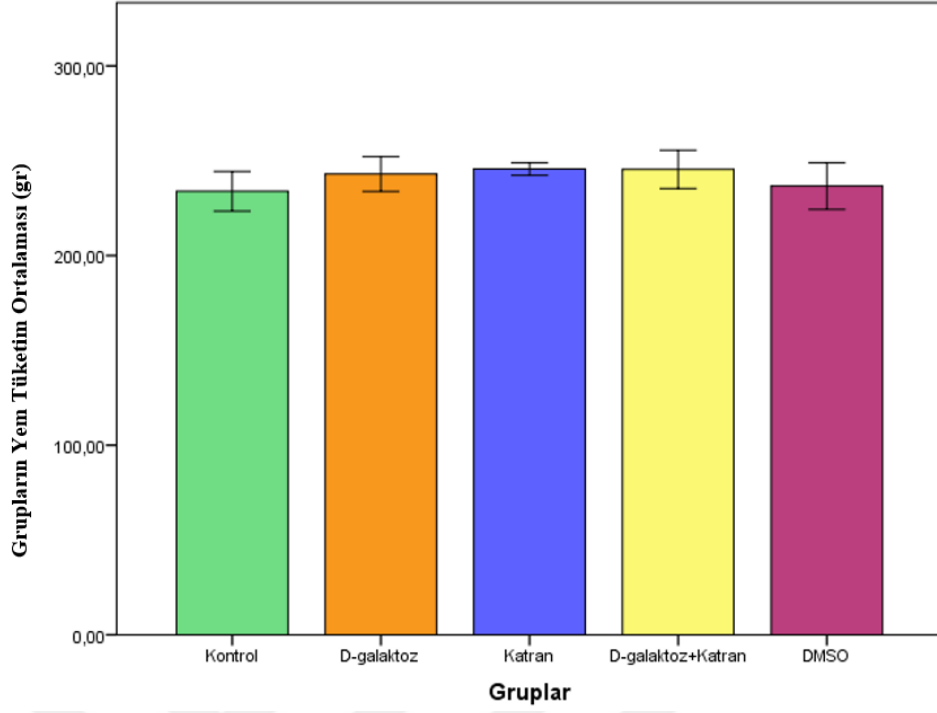
4. BULGULAR

4.1. Gruplar Arası Ağırlık, Yem ve Su Tüketiminin Karşılaştırması

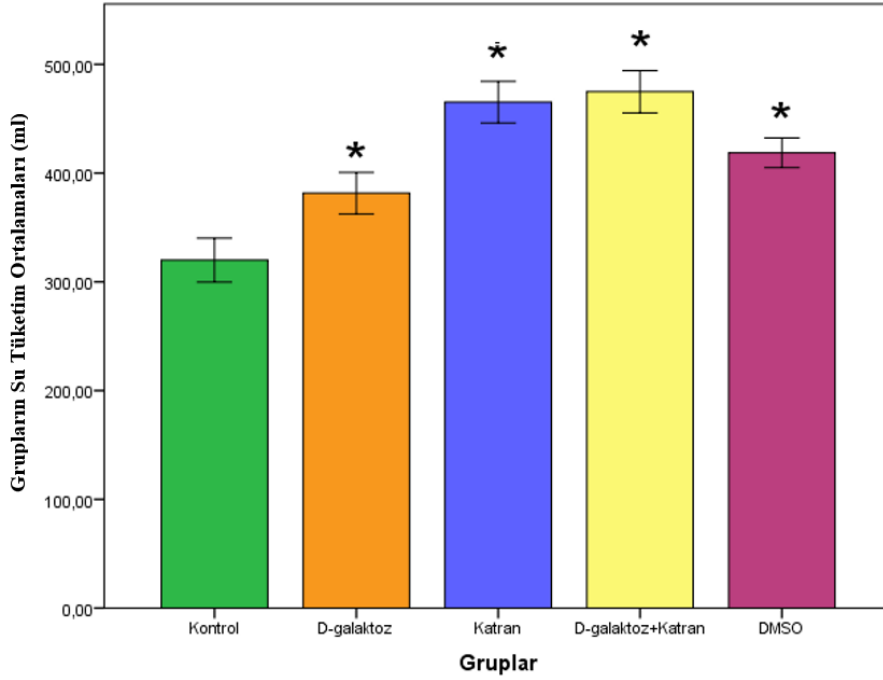
Belirlenen 8 haftalık deney süreci sonunda sıçanların ağırlık, yem ve su tüketimleri aşağıda Grafik 1, Grafik 2 ve Grafik 3’de gösterilmiştir.



Grafik 1: Deney gruplarının ağırlık ölçümleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).



Grafik 2: Deney gruplarının yem tüketimleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).



Grafik 3: Deney gruplarının su tüketimleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p<0.05$).

4.1.1. Kontrol Grubu ile Diğer Grupların Ağırlık, Yem ve Su Tüketimi Bakımından Değerlendirilmesi

Kontrol grubu ile D-GAL grubu karşılaştırıldığında:

- Ağırlık bakımından Kontrol grubuna kıyasla D-GAL grubunda anlamlı olmayan azalma gözlenmiştir ($p>0.05$).
- Yem tüketimi bakımından Kontrol grubuna kıyasla D-GAL grubunda anlamlı olmayan artış gözlenmiştir ($p>0.05$).
- Su tüketimi bakımından Kontrol grubuna kıyasla D-GAL grubunda anlamlı olmayan artış gözlenmiştir ($p>0.05$).

Kontrol Grubu ile Katran grubu karşılaştırıldığında:

- Ağırlık bakımından Kontrol grubuna kıyasla Katran grubunda anlamlı olmayan azalma gözlenmiştir ($p>0.05$).
- Yem tüketimi bakımından Kontrol grubuna kıyasla Katran grubunda anlamlı olmayan artış gözlenmiştir ($p>0.05$).
- Su tüketimi bakımından Kontrol grubuna kıyasla Katran grubunda anlamlı derecede artış gözlenmiştir ($p<0.05$).

Kontrol Grubu ile D-GAL + Katran grubu karşılaştırıldığında:

- Ağırlık bakımından Kontrol grubuna kıyasla D-GAL+Katran grubunda anlamlı olmayan azalma gözlenmiştir ($p>0.05$).
- Yem bakımından Kontrol grubuna kıyasla D-GAL+Katran grubunda anlamlı olmayan artış gözlenmiştir ($p>0.05$).
- Su tüketimi bakımından Kontrol grubuna kıyasla D-GAL+Katran grubunda anlamlı derecede artış gözlenmiştir ($p<0.05$).

Kontrol Grubu ile DMSO grubu karşılaştırıldığında:

- Ağırlık bakımından Kontrol grubuna kıyasla DMSO grubunda anlamlı olmayan bir azalma gözlenmiştir ($p>0.05$).
- Yem bakımından Kontrol grubuna kıyasla DMSO grubunda anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).
- Su bakımından Kontrol grubuna kıyasla DMSO grubunda anlamlı artış gözlenmiştir ($p<0.05$).

D-GAL grubu ile Katran grubu karşılaştırıldığında:

- Ağırlık bakımından D-GAL grubuna kıyasla Katran grubunda anlamlı olmayan azalma gözlenmiştir ($p>0.05$).
- Yem bakımından D-GAL grubuna kıyasla Katran grubunda anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).
- Su bakımından D-GAL grubuna kıyasla Katran grubunda anlamlı derecede artış gözlenmiştir ($p<0.05$).

D-GAL grubu ile D-GAL+Katran grubu karşılaştırıldığında:

- Ağırlık bakımından D-GAL grubuna kıyasla D-GAL+Katran grubunda anlamlı olmayan azalma gözlenmiştir ($p>0.05$).
- Yem bakımından D-GAL grubuna kıyasla D-GAL+Katran grubunda anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).
- Su bakımından D-GAL grubuna kıyasla D-GAL+Katran grubunda anlamlı derecede artış gözlenmiştir ($p<0.05$).

D-GAL grubu ile DMSO grubu karşılaştırıldığında:

- Ağırlık bakımından D-GAL grubuna kıyasla DMSO grubunda anlamlı olmayan azalma gözlenmiştir ($p>0.05$).
- Yem bakımından D-GAL grubuna kıyasla DMSO grubunda anlamlı olmayan azalma gözlenmiştir ($p>0.05$).
- Su bakımından D-GAL grubuna kıyasla DMSO grubunda anlamlı olmayan artış gözlenmiştir ($p>0.05$).

Katran grubu ile D-GAL+Katran grubu karşılaştırıldığında:

- Ağırlık bakımından Katran grubuna kıyasla D-GAL+Katran grubunda anlamlı olmayan azalma gözlenmiştir ($p>0.05$).
- Yem bakımından Katran grubuna kıyasla D-GAL+Katran grubunda aynı değerlere yakın olduğu gözlenmiştir ($p>0.05$).
- Su bakımından Katran grubuna kıyasla D-GAL+Katran grubunda anlamlı olmayan artış gözlenmiştir ($p>0.05$).

Katran grubu ile DMSO grubu karşılaştırıldığında:

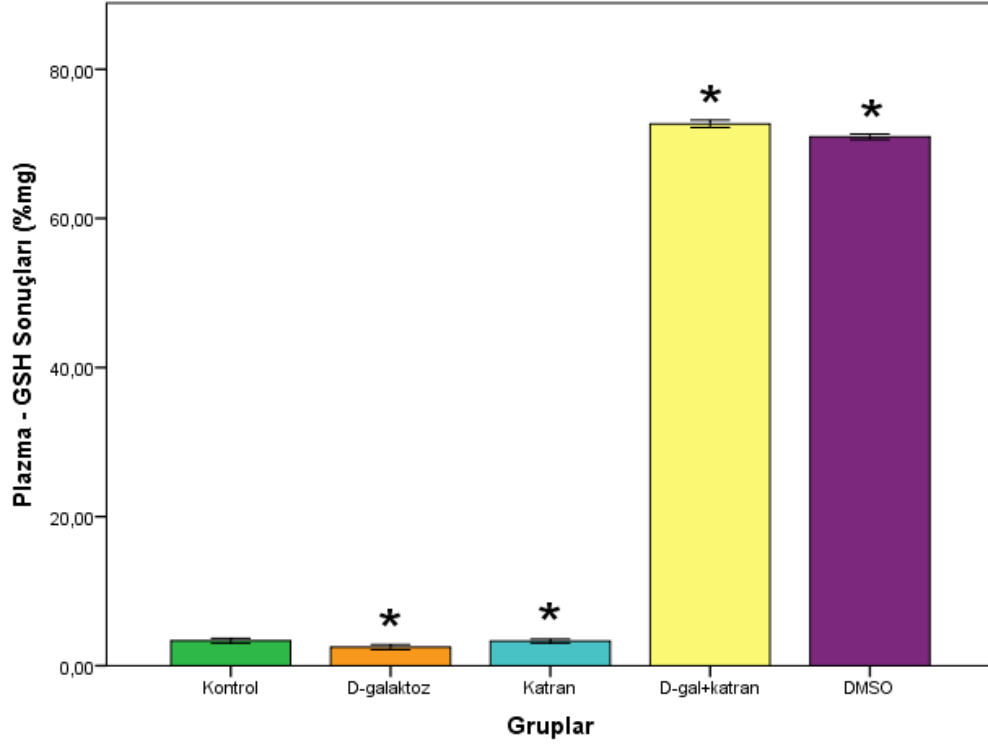
- Ağırlık bakımından Katran grubuna kıyasla DMSO grubunda aynı değerlere yakın olduğu gözlenmiştir ($p>0.05$).
- Yem bakımından Katran grubuna kıyasla DMSO grubunda anlamlı olmayan azalma gözlenmiştir ($p>0.05$).
- Su bakımından Katran grubuna kıyasla DMSO grubunda anlamlı olmayan azalma gözlenmiştir ($p>0.05$).

D-GAL+Katran grubu ile DMSO grubu karşılaştırıldığında:

- Ağırlık bakımından D-GAL+Katran grubuna kıyasla DMSO grubunda aynı değerlere yakın olduğu gözlenmiştir ($p>0.05$).
- Yem bakımından D-GAL+Katran grubuna kıyasla DMSO grubunda anlamlı olmayan azalma gözlenmiştir ($p>0.05$).
- Su bakımından D-GAL+Katran grubuna kıyasla DMSO grubunda anlamlı olmayan azalma gözlenmiştir ($p>0.05$).

4.2. Plazma ve Beyin Dokusunda GSH ve MDA Düzeylerine Ait Bulgular

4.2.1. Plazma GSH Düzeyleri



Grafik 4: Plazma GSH düzeyleri

Kontrol grubu ile D-GAL grubu karşılaştırıldığında:

GSH bakımından Kontrol grubuna kıyasla D-GAL grubunda anlamlı olmayan azalma gözlenmiştir ($p>0.05$).

Kontrol grubu ile Katran grubu karşılaştırıldığında:

GSH bakımından Kontrol grubuna kıyasla Katran grubunda anlamlı olmayan azalma gözlenmiştir ($p>0.05$).

Kontrol grubu ile D-GAL + Katran grubu karşılaştırıldığında:

GSH bakımından Kontrol grubuna kıyasla D-GAL+Katran grubunda anlamlı derecede artış gözlenmiştir ($p<0.05$).

Kontrol grubu ile DMSO grubu karşılaştırıldığında:

GSH bakımından Kontrol grubuna kıyasla DMSO grubunda anlamlı derecede artış gözlenmiştir ($p<0.05$).

D-GAL grubu ile Katran grubu karşılaştırıldığında:

GSH bakımından D-GAL grubuna kıyasla Katran grubunda anlamlı olmayan artış gözlenmiştir ($p>0.05$).

D-GAL grubu ile D-GAL+Katran grubu karşılaştırıldığında:

GSH bakımından D-GAL grubuna kıyasla D-GAL+Katran grubunda anlamlı derecede artış gözlenmiştir ($p<0.05$).

D-GAL grubu ile DMSO grubu karşılaştırıldığında:

GSH bakımından D-GAL grubuna kıyasla DMSO grubunda anlamlı derecede artış gözlenmiştir ($p<0.05$).

Katran grubu ile D-GAL+Katran grubu karşılaştırıldığında:

GSH bakımından Katran grubuna kıyasla D-GAL+Katran grubunda anlamlı derecede artış gözlenmiştir ($p<0.05$).

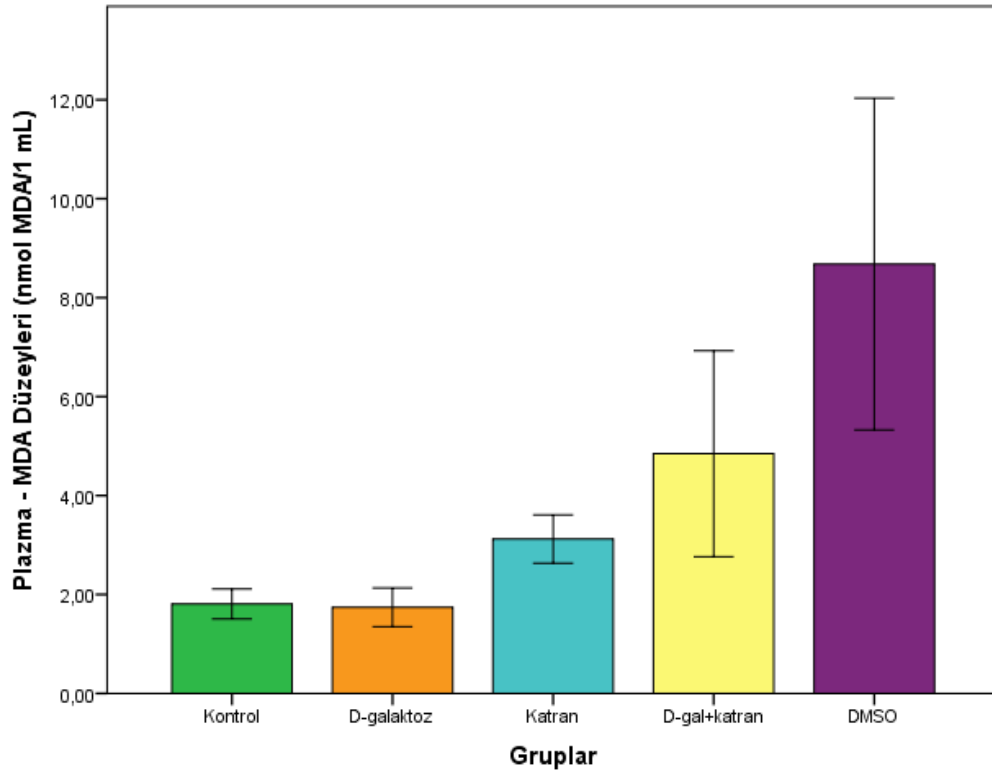
Katran grubu ile DMSO grubu karşılaştırıldığında:

GSH bakımından Katran grubuna kıyasla DMSO grubunda anlamlı derecede artış gözlenmiştir ($p<0.05$).

D-GAL+Katran grubu ile DMSO grubu karşılaştırıldığında:

GSH bakımından, D-GAL+Katran grubuna kıyasla DMSO grubunda anlamlı derecede azalma gözlenmiştir ($p<0.05$).

4.2.2. Plazma MDA Düzeyleri



Grafik 5: Plazma MDA düzeyleri

Kontrol grubu ile D-GAL grubu karşılaştırıldığında:

MDA bakımından Kontrol grubuna kıyasla D-GAL grubunda anlamlı olmayan azalma gözlenmiştir ($p>0.05$).

Kontrol grubu ile Katran grubu karşılaştırıldığında:

MDA bakımından Kontrol grubuna kıyasla Katran grubunda anlamlı olmayan artış gözlenmiştir ($p>0.05$).

Kontrol grubu ile D-GAL + Katran grubu karşılaştırıldığında:

MDA bakımından Kontrol grubuna kıyasla D-GAL+Katran grubunda anlamlı olmayan artış gözlenmiştir ($p>0.05$).

Kontrol grubu ile DMSO grubu karşılaştırıldığında:

MDA bakımından Kontrol grubuna kıyasla DMSO grubunda anlamlı olmayan artış gözlenmiştir ($p>0.05$).

D-GAL grubu ile Katran grubu karşılaştırıldığında:

MDA bakımından D-GAL grubuna kıyasla Katran grubunda anlamlı olmayan artış gözlenmiştir ($p>0.05$).

D-GAL grubu ile D-GAL+Katran grubu karşılaştırıldığında:

MDA bakımından D-GAL grubuna kıyasla D-GAL+Katran grubunda anlamlı olmayan artış gözlenmiştir ($p>0.05$).

D-GAL grubu ile DMSO grubu karşılaştırıldığında:

MDA bakımından D-GAL grubuna kıyasla DMSO grubunda anlamlı olmayan artış gözlenmiştir ($p>0.05$).

Katran grubu ile D-GAL+Katran grubu karşılaştırıldığında:

MDA bakımından Katran grubuna kıyasla D-GAL+Katran grubunda anlamlı olmayan bir artış gözlenmiştir ($p>0.05$).

Katran grubu ile DMSO grubu karşılaştırıldığında:

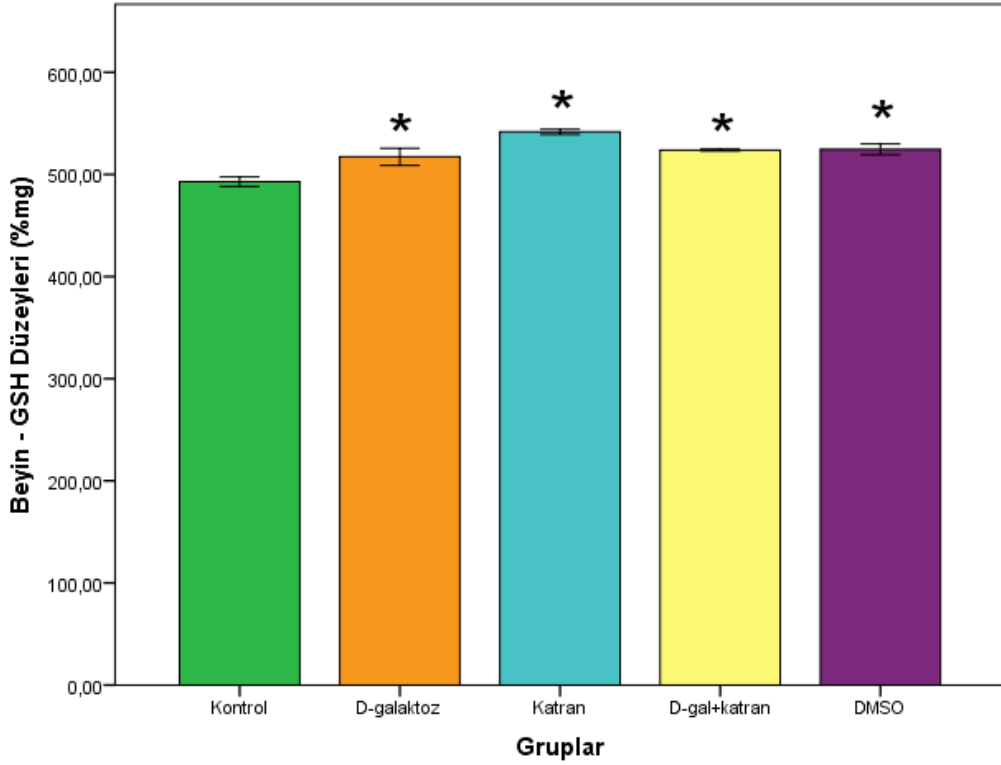
MDA bakımından Katran grubuna kıyasla DMSO grubunda anlamlı olmayan artış gözlenmiştir ($p>0.05$).

D-GAL+Katran grubu ile DMSO grubu karşılaştırıldığında:

MDA bakımından D-GAL+Katran grubuna kıyasla DMSO grubunda anlamlı olmayan artış gözlenmiştir ($p>0.05$).

4.2.3. Beyin Dokusunda GSH Düzeyleri

Grafik 6: Beyin dokusunda GSH düzeyleri



Kontrol grubu ile D-GAL grubu karşılaştırıldığında:

GSH bakımından Kontrol grubuna kıyasla D-GAL grubunda anlamlı derecede artış gözlenmiştir ($p < 0.05$).

Kontrol grubu grubu ile Katran grubu karşılaştırıldığında:

GSH bakımından Kontrol grubuna kıyasla Katran grubunda anlamlı derecede artış gözlenmiştir ($p < 0.05$).

Kontrol grubu ile D-GAL + Katran grubu karşılaştırıldığında:

GSH bakımından Kontrol grubuna kıyasla D-GAL+Katran grubunda anlamlı derecede artış gözlenmiştir ($p < 0.05$).

Kontrol grubu ile DMSO grubu karşılaştırıldığında:

GSH bakımından Kontrol grubuna kıyasla DMSO grubunda anlamlı derecede artış gözlenmiştir ($p < 0.05$).

D-GAL grubu ile Katran grubu karşılaştırıldığında:

GSH bakımından D-GAL grubuna kıyasla Katran grubunda anlamlı derecede artış gözlenmiştir ($p < 0.05$).

D-GAL grubu ile D-GAL+Katran grubu karşılaştırıldığında:

GSH bakımından D-GAL grubuna kıyasla D-GAL+Katran grubunda anlamlı olmayan artış gözlenmiştir ($p > 0.05$).

D-GAL grubu ile DMSO grubu karşılaştırıldığında:

GSH bakımından, D-GAL grubuna kıyasla DMSO grubunda anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Katran grubu ile D-GAL+Katran grubu karşılaştırıldığında:

GSH bakımından D-GAL+ Katran grubuna kıyasla Katran grubunda anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

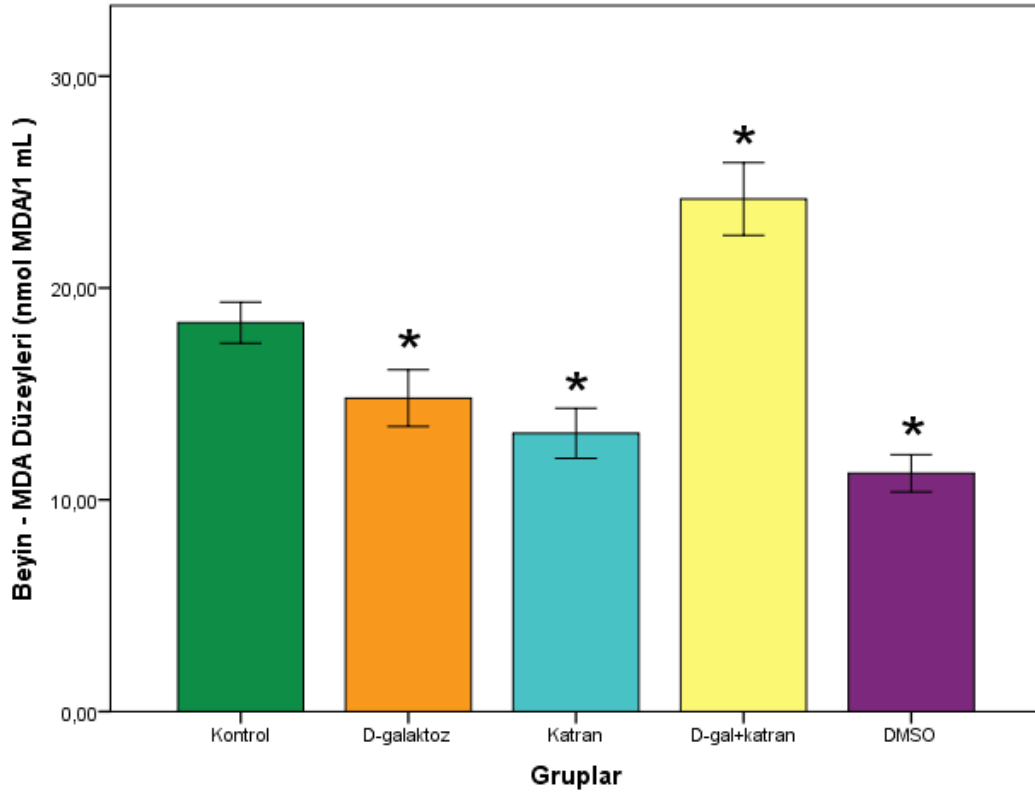
Katran grubu ile DMSO grubu karşılaştırıldığında:

GSH bakımından Katran grubuna kıyasla DMSO grubunda anlamlı olmayan azalma gözlenmiştir ($p > 0.05$).

D-GAL+Katran grubu ile DMSO grubu karşılaştırıldığında:

GSH bakımından D-GAL+Katran grubuna kıyasla DMSO grubunda anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

4.2.4. Beyin Dokusunda MDA Düzeyleri



Grafik 7: Beyin dokusunda MDA düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir.

Kontrol grubu ile D-GAL grubu karşılaştırıldığında:

MDA bakımından Kontrol grubuna kıyasla D-GAL grubunda anlamlı olmayan azalma gözlenmiştir ($p>0.05$).

Kontrol grubu ile Katran grubu karşılaştırıldığında:

MDA bakımından Kontrol grubuna kıyasla Katran grubunda anlamlı derecede azalma gözlenmiştir ($p<0.05$).

Kontrol grubu ile D-GAL + Katran grubu karşılaştırıldığında:

MDA bakımından Kontrol grubuna kıyasla D-GAL+Katran grubunda anlamlı derecede artış gözlenmiştir ($p<0.05$).

Kontrol grubu ile DMSO grubu karşılaştırıldığında:

MDA bakımından Kontrol grubuna kıyasla DMSO grubunda anlamlı derecede azalma gözlenmiştir ($p<0.05$).

D-GAL grubu ile Katran grubu karşılaştırıldığında:

MDA bakımından D-GAL grubuna kıyasla Katran grubunda anlamlı olmayan azalma gözlenmiştir ($p>0.05$).

D-GAL grubu ile D-GAL+Katran grubu karşılaştırıldığında:

MDA bakımından D-GAL grubuna kıyasla D-GAL+Katran grubunda anlamlı derecede artış gözlenmiştir ($p<0.05$).

D-GAL grubu ile DMSO grubu karşılaştırıldığında:

MDA bakımından D-GAL grubuna kıyasla DMSO grubunda anlamlı olmayan azalma gözlenmiştir ($p>0.05$).

Katran grubu ile D-GAL+Katran grubu karşılaştırıldığında:

MDA bakımından Katran grubuna kıyasla D-GAL+Katran grubunda anlamlı derecede artış gözlenmiştir ($p<0.05$).

Katran grubu ile DMSO grubu karşılaştırıldığında:

MDA bakımından Katran grubuna kıyasla DMSO grubunda anlamlı olmayan azalma gözlenmiştir ($p>0.05$).

D-GAL+Katran grubu ile DMSO grubu karşılaştırıldığında:

MDA bakımından D-GAL+Katran grubuna kıyasla DMSO grubunda anlamlı derecede azalma gözlenmiştir ($p<0.05$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulguları literatürde yapılan çalışmalarla karşılaştırdık sonuçlarımızı irdledik.

5.1. Grupların Ağırlıkları, Yem ve Su Tüketimlerinin Karşılaştırılması

Yaşlanmaya ile birlikte canlıların vücut ağırlığında çeşitli parametrelere bağlı değişimler görülmektedir. Fei ve ark., (2010) yılında yaptıkları çalışmada, Yaşlanan bireylerde zamana bağlı olarak ağırlık artışları olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda D-GAL ile oluşturulan yaşlanma modelinde ağırlık artışında kontrol grubuna kıyasla, anlamlı olmayan bir azalma görülmüştür (Grafik 1).

Deney grupları arasında yem tüketimi bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Grafik 2). Kontrol grubuna kıyasla Katran, D-GAL+Katran ve DMSO gruplarında, su tüketimi bakımından anlamlı derecede artış görülmüştür ($p<0.05$). Katran ve D-GAL+Katran gruplarına kıyasla D-GAL grubunda su tüketiminin bakımından anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0.05$), (Grafik 3).

5.2. D-GAL ile Uyarılan Yaşlanma Modelinde, D-GAL' ın GSH ve MDA Düzeyleri Üzerine Etkisi

Normal koşullarda vücutta serbest radikal ve antioksidan sistem denge halindedir. Yaşlanmaya bağlı olarak serbest radikal artışı sonucu dengenin serbest radikaller lehine bozulması ile antioksidan sistem görevini yerine getirememektedir. Yapılan çalışmalarda, artan oksidatif stresin, yaşlanma ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Benzer şekilde, beyinde artan oksidatif stresin nöron hücrelerini olumsuz yönde etkilemesi sonucu Alzheimer hastalığının gelişebileceği bildirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda, yaşlanma modeli oluşturmak için D-GAL, Doxorubicin ve β -galaktozidaz gibi çeşitli ajanlar kullanılmıştır (Chang ve ark., 2017; Li ve ark., 2016; Cebe ve ark., 2014; Saleh ve ark., 2019). Deney hayvanlarında D-GAL kullanımının oksidatif stres parametrelerine bağlı olarak yaşlanmaya ile birlikte bellek bozulmasına sebep olduğu görülmüştür (Ruan ve ark., 2013; Kumar ve ark., 2010; Panda ve ark., 2018; Campisi ve di Fagagna, 2007; Ji ve ark., 2017; Ghosh ve ark., 2016).

D-GAL ile oluşturulmuş yaşlanma modellerindeki sıçanlarda Alzheimer' ın belirteçleri arasında olan astrositler ve nöronların yapısal ve fonksiyonel işlevlerinde aksamalar meydana geldiği belirlenmiştir. Beyin, metabolik aktivitesinin yüksek olması, antioksidan sistemin sınırlı düzeyde bulunması ve içerdiği yüksek lipid oranı nedeniyle oksidatif stres mekanizmasına karşı hassas ve bu nedenle de yaşlanma sürecinde önemli kritik role sahip bir organizmadır (Tsai ve Yin, 2012)

D-GAL ile yapılan *in vivo* çalışmalarda; D-GAL yaşlanmayı tetikleyen bir ajan olarak sıçanlarda, yaşlanma ve Alzheimer modeli oluşturmada kullanılmaktadır. (Chen ve Zhou, 2018). Yaşlanma ile birlikte ilerleyen antioksidan savunma mekanizmasındaki kademeli azalma ile birlikte GSH düzeylerinde azalma ve buna bağlı olarak artan LPO düzeylerinin organizmada başta DNA hasarı ve akabinde nörodejeneratif hastalıkların oluşumunu tetiklediği gösterilmiştir (Banji ve ark., 2013; Ho ve ark., 2003; Navarro ve ark., 2004)

D-GAL' e kronik maruz kalmanın insan doğal yaşlanmasını taklit ettiğini normal D-GAL seviyeleri glikoza tamamen metabolize edilebilirken, Yüksek miktardaki D-GAL' in, reaktif oksijen türleri, oksidatif stres, apoptoz ve inflamasyonu hızlandırdığı, özellikle inflamasyon ve oksidatif stresinde yaşlanma gelişiminde önemli rol oynadığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Zhong ve ark., 2009; Ruan ve ark., 2013; Kumar ve ark., 2010; Panda ve ark., 2018; Campisi ve di Fagagna, 2007; Ji ve ark., 2017; Ghosh ve ark., 2016; Parameshwaran ve ark., 2010; Ji ve ark., 2017).

Bu literatür bilgileri ışığında bizde çalışmamızda, 150 mg/kg/gün olarak belirlediğimiz D-GAL dozu ile sıçanlarda yaşlanma modeli oluşturduk.

2 aylık Sprague Dawley sıçanları ile yapılan çalışmada, 8 hafta süre ile uygulanan D-GAL (500 mg/kg/gün, sc) sonucunda, Beyinde, oksidatif strese bağlı olarak MDA seviyesinde artış, Süperoksit dismutaz seviyesinde azalmalar görüldüğü bildirilmiştir (Zeng ve ark., 2014).

4 aylık Wistar sıçanlar ile yapılan bir başka çalışmada, 7 hafta süre ile uygulanan D-GAL (150 mg/kg/gün, sc) sonucunda beyinde MDA seviyesinin arttığı, GSH ve GPx seviyesinde azalmalar meydana geldiği bildirilmiştir (Banji ve ark., 2014).

Çalışmamızda plazmada Kontrol grubuna kıyasla, D-GAL grubunda, GSH ve MDA düzeyleri bakımından anlamlı olmayan bir azalma görülmüştür. Beyin dokusunda, kontrol grubuna kıyasla D-GAL grubunda GSH düzeylerinde anlamlı derecede bir artış gözlenirken ($p<0.05$), (Grafik 6). MDA düzeylerinde ise anlamlı olmayan bir azalma gözlenmiştir.

5.3. Ardıç katranı Uygulanan Grubun GSH, MDA Üzerine Etkisi

Juniperus oxycedrus (Ardıç katranı) dan ocakta piroliz yöntemi ile geleneksel olarak elde edilen katran; kloroform ve eter gibi çeşitli çözücülerde çözünürken, su içerisinde neredeyse çözünmemektedir Suda çözünmeyen bileşikler için yaygın olarak DMSO çözücü olarak kullanılmaktadır. (Arı ve ark., 2014; Arı ve ark., 2015; Andersen, 2001; Vasiljević ve ark., 2018)

Geleneksel olarak elde edilen Katran, çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda D-GAL ile oluşturulan yaşlanma modelinde sıçanlara DMSO da çözülmüş Ardıç katranı uygulandı.

Plazmada, Kontrol grubuna kıyasla Katran grubunda GSH ve MDA düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (Grafik 4-5).

Çalışmamızda beyin dokusu homojenatlarında, Kontrol grubuna kıyasla Katran grubunda GSH düzeylerinde anlamlı artış gözlenirken ($p<0.05$), (Grafik 6), MDA düzeylerinde ise anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0.05$), (Grafik 7).

Bu sonuçların, Katran çözücüsü olarak DMSO kullandığımızda kaynaklandığını düşünmekteyiz. DMSO' nun yüksek düzeyde kullanılmasına rağmen 0.25 μ l' lik Ardıç katranın özellikle Beyin dokusu sonuçlarında, Katran ve D-GAL+Katranın kontrol grubuna kıyasla GSH düzeyinde anlamlı artış gösterdiği ($p<0.05$), (Grafik 6) buna göre Katranın düşük dozlarında bile beyin doku antioksidan bakımında olumlu sonuçlar verebileceği görülmektedir.

Çalışmamız D- GAL ile uyarılan yaşlandırma modelinde Ardıç katranın etkisinin incelendiği ilk çalışma olma özelliğini de taşımaktadır.

5.4. D-GAL+Katran Uygulanan Grubun GSH ve MDA Düzeyleri Üzerine Etkisi

Çalışmamızdaki bulgulara bakıldığında plazmada kontrol ve D-GAL grubuna kıyasla D-GAL+Katran grubunda GSH düzeylerinde, anlamlı derecede bir artış görülürken ($p<0.05$), MDA düzeylerindeyse anlamlı olmayan artış görülmüştür (Grafik 4).

Beyin dokuda, Kontrol grubuna kıyasla D-GAL+Katran grubunda, GSH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir artış görülmektedir ($p<0.05$). D-GAL grubuna kıyasla D-GAL+Katran grubunda GSH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış görülmüştür. Kontrol ve D-GAL grubuna kıyasla D-GAL+Katran grubunda, MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür ($p<0.05$), (Grafik 6-7)

Çalışmamızı, antioksidan özelliği olduğunu öngördüğümüz katran ve kullandığımız DMSO yönünden irdelediğimizde, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olmasının nedenini katranın 0.25 μ l doz da bile DMSO' nun yüksek dozları üzerinde iyileştirici rolü olduğunu, MDA düzeylerinin yüksek olmasını DMSO' nun yüksek dozundan kaynaklanabileceği düşünmekteyiz.

5.5 DMSO Uygulanan Grubun GSH ve MDA Düzeyleri Üzerine Etkisi

DMSO, Ağaç endüstrisinin bir yan ürünü olan hem sulu hem de organik ortamda çözünür halde olan oldukça polar bir alana ve iki apolar gruba sahip bir amfipatik moleküldür. Bu fiziko-kimyasal özellikleri nedeniyle, hidrofobik ilaçlar için bir solvent olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. DMSO' nun, antioksidan özellikleri üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Yuvaç ve ark., 2017; Sanmartín-Suárez ve ark., 2011) .

DMSO, yaygın olarak kullanılan antiinflamatuvar bir ajandır. Hidroksil radikallerini temizleyerek artan mikrovasküler geçirgenliğini ve nötrofil yapışkanlığını azalttığı görülmüştür (Bektaşoğlu ve ark., 2006, Halliwell ve ark.,1987).

DMSO ile yapılan bir çalışmada, sıçanlardan elde edilen beyin homojenatının, demir iyonları ve hidrojen peroksitin etkisi ile indüklenen lipid peroksidasyonunu azaltabilecek antioksidan kapasitesinin olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmada aynı zamanda DMSO' nun, serbest radikallerin zincir reaksiyonlarına müdahale etme kabiliyeti

ve buna bağlı olarak lipid peroksidasyonunun yayılmasını önlediği bildirilmiştir (Herscu-Kluska ve ark., 2008).

DMSO'nun birçok antioksidan gibi iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarının nihai sonucu olan mikrovasküler geçirgenlikteki değişiklikleri zayıflatmada etkili olduğu kanıtlanmıştır (Şahin ve ark., 2004). Arka ekstremit I/R sıçan modelinde DMSO' nun koruyucu etkilerini göstermiştir. Ayrıca oksidatif stresi önemli ölçüde azaltıp, böbrek dokusunda antioksidan kapasite düzeylerini arttırdığı ve biyokimyasal düzeyde DMSO üreter obstrüksiyonlu böbrek parankimini korumada faydalı olabileceği gösterilmiştir (Yuvan ve ark., 2017).

Lewis ve ark., (2004) sıçanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada, DMSO s.c olarak uygulanmış ve LD50 dozu 12000 mg/kg olarak belirlenmiştir. Bu dozun üzerine çıkıldığında *in vivo* olarak toksik etki göstereceği bildirilmiştir.

Yapılan alışmalarda, DMSO' nun yüksek olmayan dozlarda kullanıldığında, serbest radikalleri ortadan kaldırma potansiyelinin olduğu bildirilmektedir. DMSO, kemoterapötik ilaçlarında, hematopoetik progenitör hücrelerin korunması için ve kök hücre çalışmaları aşamasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan alışmalarda DMSO' nun anti-tümör, anti-inflamatuar ve antioksidan özellik gösterdiği bildirilmiştir (Huang ve ark., 2016; David, 1972; Deol ve ark., 2019).

Yapılan alışmalarda, DMSO'nun farklı konsantrasyonları (%0.01, 0.05, 0.1, 0.5 ve 1.0) HepG2 hücrelerinde denenmiştir. %0.005' den %0,1' ye varan konsantrasyonlarda yararlı olarak hücrelerin çoğalmasını sağlarken, %0.5' nin üzerinde yer alan konsantrasyonda çoğalma yönünde bir azalma görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca DMSO'nun düşük konsantrasyonlarının mitokondri ve hücre çoğalması üzerinde önemli bir rol oynayabileceği düşünmekle birlikte karaciğerde lipid birikimini ve serbest yağ asidine bağlı hücreli lipotoksisiteyi azalttığı bildirilmiştir (Deol ve ark., 2019)

Ağırlık düşürülerek oluşturulan kafa yaralanması travma sıçan modeli ile yapılan araştırmada, travmatik beyin yaralanmasında tedavi amaçlı kullanılan DMSO' nun (22,5 mg/kg–tek doz oral yolla) travmatik beyin yaralanması sonucu açığa çıkan hafızadaki bozuklukları azalttığı gözlemlenmiştir (İbrahim ve ark., 2017).

Biz de yaptığımız çalışmada, beyin dokuda kontrol grubuna kıyasla D-GAL grubunda GSH düzeylerinde, anlamlı bir artış olduğu görülürken ($p<0.05$), (Grafik 6), MDA düzeylerinde ise anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0.05$), (Grafik 7).

Plazmada Katran grubuna kıyasla DMSO grubunda GSH düzeylerinde anlamlı derecede bir azalma görülmüştür ($p<0.05$), (Grafik 4).

Çalışmamızda düşük dozda DMSO çözücüsüyle hazırladığımız yaşlanma modelinde DMSO' nun antioksidan özelliğinden dolayı kontrol grubuna kıyasla D-GAL grubunda GSH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı, bununla bağlantılı olarak da MDA düzeylerinin ise azaldığı yapılan diğer çalışmaları destekler niteliktedir.



6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Literatür bilgileri ışığında, taklitçi yaşlanma modelinde, 8 hafta süren deney sonucunda, grupların yem tüketimi ve ağırlık artışı bakımından birbirleriyle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Su tüketimi bakımından; Kontrol grubuna kıyasla Katran, D-GAL+Katran ve DMSO gruplarında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artış olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızın bazı gruplarında plazma ve beyin dokusundaki GSH ve MDA düzeylerinde farklılıklar tespit edilmiştir. D-GAL verilen sıçanların plazmasında kontrol grubuna kıyasla, D-GAL grubunda GSH ve MDA düzeylerinde anlamlı bir farklılık görülmezken, beyin dokusundaki GSH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür. Aynı zamanda plazma ve beyin dokuda kontrol grubuna kıyasla DMSO grubunda GSH düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede artış gözlenirken, beyin dokuda MDA düzeylerinde anlamlı derecede azalma görülmektedir. MDA düzeyindeki bu beklenilmeyen etkinin nedenini, çözücü olarak kullanılan ve antioksidan özellik gösteren DMSO' nun literatür verilerini destekler nitelikte olduğu görülmüştür.

Beyin dokuda Kontrol grubuna kıyasla, Katran grubunda GSH düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artarken, MDA düzeylerinin ise istatistiksel olarak anlamlı bir artma görülmüştür. MDA düzeyinde bu beklenmeyen sonuç bize dokudan dokuya ve kan-doku arasında birbiri ile çelişen sonuçların ortaya çıkabileceğini göstermiştir.

Plazmada, D-GAL grubuna kıyasla D-GAL+Katran grubunda GSH düzeylerinde anlamlı bir artış olduğunu ve bu artışın nedeninin antioksidan özelliği olduğunu düşündüğümüz ve çok düşük miktarda (0.25 µl) kullanılan katrandan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamız D-GAL ile yaşlanma üzerine Ardıç katranının uygulandığı ilk çalışmadır. Katran grubunun 0.25 µl lik gibi oldukça düşük dozda bile iyileştirici etkisi olduğu görülmekte olup bu sonuçlar sonraki çalışmalar için önem taşımaktadır.

Yaşlanma sürecine bağlı olarak artan ROT etkilerinin engellenmesi için antioksidan sistem devreye girmekte GSH, LPO ve SOD gibi birçok parametrenin

düzeylelerinde değişim meydana gelmektedir (Francis ve Baynosa, 2017; Zhao ve ark., 2017; Taviano ve ark., 2011; Kaplán ve ark.).

Çalışmamızda; kan ve doku örneklerinden SOD ve Nitrik oksit (NO) gibi önemli belirteçler bakılmamıştır. Literatüre önemli verilerin kazandırılması düşünüldüğünde bu belirteçlerin bakılması önem taşımaktadır. İleriki çalışmalar için beyin dokularının histopatolojik olarak incelenmesi, katranın farklı dozlarda ve farklı çözücülerle çalışmasının literatüre daha net bilgiler sağlayacağını düşünmekteyiz.

Yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı gelişen Alzheimer gibi nörodejenaratif hastalıklar, dünya genelinde sosyo-ekonomik açıdan zamanla artan sağlık problemi halini almaktadır. Bu nedenle yaşlanmaya yönelik terapötik yaklaşımlar giderek daha önemli hale gelmektedir.

Yaptığımız çalışmada Ülkemizde de eldesi mümkün olan Ardıç katranın, beyin yaşlanma sürecindeki bozulmasını, tedavi edici bir yaklaşım olabileceği kanısındayız. Son yıllarda Ardıç katranı ile ilgili yapılan çalışmalarda, içerdiği kimyasal bileşenlerin özellikle antikanser çalışmalarda terapötik etkilerinin bildirilmesi, bu bitkiden elde edilen kimyasalların sağlık alanında ilaç geliştirmeye kadar gidebileceği görüşündeyiz.

7. KAYNAKLAR

- Akkol, Esra Küpeli, Ayşegül Güvenç, ve Erdem Yesilada. 2009. "A comparative study on the antinociceptive and anti-inflammatory activities of five *Juniperus* taxa". *Journal of Ethnopharmacology* 125(2):330–36.
- Aksoy, Y. 2002. "Antioksidan Mekanizmada Glutasyonun Rol ". *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 22(4):442–48.
- Ari, Süleyman, Mustafa Kargio lu, Mehmet Temel, ve Muhsin Konuk. 2014. "Traditional Tar Production from the Anatolian Black Pine [*Pinus nigra* Arn. subsp. *pallasiana* (Lamb.) Holmboe var. *pallasiana*] and its usages in Afyonkarahisar, Central Western Turkey". *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* 10(1).
- Arı, Süleyman, Mehmet Temel, Mustafa Kargio lu, ve Muhsin Konuk. 2015. "Ethnobotanical survey of plants used in Afyonkarahisar-Turkey". *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine* 11(1).
- Aslankoç, Rahime, Deniz Demirci,  mmahan İnan, Mahmut Yıldız, Ahmet  zt rk, Mevl t  etin, Ecem  irin Savran, ve Burak Yılmaz. 2020. "Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü - Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutasyon peroksidaz (GPX)". *SD  Tıp Fakültesi Dergisi* 26(3):362–69.
- Banji, David, Otilia J. F. Banji, Swetha Dasaraju, ve Kranthi Kumar Ch. 2013. "Curcumin and piperine abrogate lipid and protein oxidation induced by d-galactose in rat brain". *Brain Research* 1515:1–11.
- Banji, Otilia J. F., David Banji, ve Kalpana Ch. 2014. "Curcumin and hesperidin improve cognition by suppressing mitochondrial dysfunction and apoptosis induced by D-galactose in rat brain". *Food and Chemical Toxicology* 74:51–59.
- Barnes, Tanya M. ve Kerry A. Greive. 2017. "Topical pine tar: History, properties and use as a treatment for common skin conditions". *Australasian Journal of Dermatology* 58(2):80–85.
- Chelikani, P., I. Fita, ve P. C. Loewen. 2004. "Diversity of structures and properties among catalases". *Cellular and Molecular Life Sciences* 61(2):192–208.
- Chen, Peng, Fuchao Chen, ve Benhong Zhou. 2018. "Antioxidative, anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of ellagic acid in liver and brain of rats treated by D-galactose". *Scientific Reports* 8(1):2–11.
- Coulter, Ian D., Mary L. Hardy, Sally C. Morton, Lara G. Hilton, Wenli Tu, Di Valentine, ve Paul G. Shekelle. 2006. "Antioxidants Vitamin C and Vitamin E for the Prevention and Treatment of Cancer". 2138:735–44.
-  akatay, U., 2010. Protein redox-regulation mechanisms in aging. In: *Aging and Age-Related Disorders*. Eds. Bondy, S. C, Maise, K., Springer Science Business Media, (2010), 1-24.)
- El-Abid, Hassan, Cristina Amaral, Sara C. Cunha, Tiago V. Augusto, José O. Fernandes, Georgina Correia-da-Silva, Nat rcia Teixeira, ve Mohieddine Moumni. 2019.

- “Chemical composition and anti-cancer properties of *Juniperus oxycedrus* L. essential oils on estrogen receptor-positive breast cancer cells”. *Journal of Functional Foods*.
- Eller, Fred J., Hikmet Keleş, ve İbrahim Tumen. 2013. “1 2 3 2”. 16(1):48–55.
- Erg, Metin. 2013. “Yaşlılık ve egzersiz”. 131–38.
- Fei, Jia, Carla Cook, Eric Blough, ve Nalini Santanam. 2010. “Age and sex mediated changes in epicardial fat adipokines”. *Atherosclerosis* 212(2):488–94.
- Finkel, Toren ve Nikki J. Holbrook. 2000. “Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing”. *Nature* 408(6809):239–47.
- Gao, Hong Wei, Xiao Fan Huang, Tzi Peng Yang, Kai Fu Chang, Ling Wen Yeh, Ming Chang Hsieh, Jun Cheng Weng, ve Nu Man Tsai. 2019. “*Juniperus communis* suppresses melanoma tumorigenesis by inhibiting tumor growth and inducing apoptosis”. *American Journal of Chinese Medicine* 47(5):1171–91.
- Gill, Sarvajeet Singh ve Narendra Tuteja. 2010. “Reactive oxygen species and antioxidant machinery in abiotic stress tolerance in crop plants”. *Plant Physiology and Biochemistry* 48(12):909–30.
- Gülsoy, S. ve A. Merdin. 2017. “Essential Oil Yield and Components of Juniper (*Juniperus excelsa* Bieb.) Leaves Boylu Ardıç (*Juniperus excelsa* Bieb.) Türünün Yapraklarında Uçucu Yağ Miktarı ve Bileşenleri”. 1(2):119–28.
- Harman, Denham ve D. Ph. 1972. “The Biologic Clock : The Mitochondria ?” (4).
- Ho, Shih Ching, Jue Hao Liu, ve Rey Yih Wu. 2003. “Establishment of the mimetic aging effect in mice caused by D-galactose”. *Biogerontology* 4(1):15–18.
- İbrahim, Bulama, Lawan Bilbis, Abdullahi Abbas, Nasiru Suleiman, ve kassim Ibrahim. 2017. “Recognition Memory Impairment and The Role of DMSO, ALA and Vitamin C During Traumatic Brain Injury in albino rats”. *The Journal of Neurobehavioral Sciences* 4(1):1.
- Ighodaro, O. M. ve O. A. Akinloye. 2018. “First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid”. *Alexandria Journal of Medicine* 54(4):287–93.
- Karaman, I., F. Şahin, M. Güllüce, H. Öğütçü, M. Şengül, ve A. Adigüzel. 2003. “Antimicrobial activity of aqueous and methanol extracts of *Juniperus oxycedrus* L.” *Journal of Ethnopharmacology* 85(2–3):231–35.
- Kargioğlu, Mustafa, Süleyman Cenkcı, Ahmet Serteser, Muhsin Konuk, ve Gürsel Vural. 2010. “Traditional uses of wild plants in the middle Aegean region of Turkey”. *Human Ecology* 38(3):429–50.
- Kireççi, Oğuz Ayhan. 2018. “Araştırma Makalesi/Research Article Bitkilerde Enzimatik ve Enzimatik Olmayan Antioksidanlar Enzymatic and Non-Enzymatic Antioxidants in Plants”. 7(2):473–83.

- Koca, Nuray ve Feryal Karadeniz. 2003. "Serbest Radikal Oluşum Mekanizmaları ve Vücuttaki Antioksidan Savunma Sistemleri Production Mechanisms Of Free Radical and Antioxiğant Defence Systems In The Body". *Gıda Mühendisliği Dergisi* (Diplock 1998):32–37.
- Loizzo, Monica R., Rosa Tundis, Filomena Conforti, Antoine M. Saab, Giancarlo A. Statti, ve Francesco Menichini. 2007. "Comparative chemical composition, antioxidant and hypoglycaemic activities of *Juniperus oxycedrus ssp. oxycedrus L.* berry and wood oils from Lebanon". *Food Chemistry* 105(2):572–78.
- Mckhann, Guy, David Drachman, Marshall Folstein, ve Robert Katzman. 1984. "views & reviews Clinical diagnosis of Alzheimer ' s disease :". (July).
- Moreno, L., R. Bello, B. Beltran, S. Cdlatayud, ve J. Esplugues. 1998. "Pharmacological Screening of Different". *Pharmacology & Toxicology* 82:108–12.
- Navarro, Ana, Carmen Gomez, José M. López-Cepero, ve Alberto Boveris. 2004. "Beneficial effects of moderate exercise on mice aging: Survival, behavior, oxidative stress, and mitochondrial electron transfer". *American Journal of Physiology Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 286(3 55-3):50-11.
- Öğüt, Serdal ve Emrah Atay. 2012. "Yaşlılık ve oksidatif stres". 19(2):68–74.
- Panda, Siva S., Adel S. Girgis, Atish Prakash, Leena Khanna, Pankaj Khanna, El Sayed M. Shalaby, Nehmedo G. Fawzy, ve Subhash C. Jain. 2018. "Protective effects of *Aporosa octandra* bark extract against D-galactose induced cognitive impairment and oxidative stress in mice". *Heliyon* 4(11):e00951.
- Parvizi, Mohammad Mahdi, Farhad Handjani, Mahmoodreza Moein, Gholamreza Hatam, Majid Nimrouzi, Jafar Hassanzadeh, Nasrin Hamidizadeh, Hamid Reza Khorrami, ve Mohammad Mehdi Zarshenas. 2017. "Efficacy of cryotherapy plus topical *Juniperus excelsa* M. Bieb cream versus cryotherapy plus placebo in the treatment of Old World cutaneous leishmaniasis: A triple-blind randomized controlled clinical trial" editör W. S. Al-Salem. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 11(10):e0005957.
- Şahin, M., F. M. Avsar, H. Ozel, S. Topaloglu, B. Yilmaz, H. Pasaoglu, M. C. Avunduk, M. Erikoglu, ve S. Hengirmen. 2004. "The effects of dimethyl sulfoxide on liver damage caused by ischemia-reperfusion". *Transplantation Proceedings* 36(9):2590–92.
- Sanchez, F., M. J. Gd, I. Jiménez, J. Jiménez, ve J. I. Oswza. 1994. "Hypoglycemic Activity of Juniper " Berries """. 197–200.
- Sanmartín-Suárez, Carolina, Ramón Soto-Otero, Inés Sánchez-Sellero, ve Estefanía Méndez-Álvarez. 2011. "Antioxidant properties of dimethyl sulfoxide and its viability as a solvent in the evaluation of neuroprotective antioxidants". *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 63(2):209–15.
- Serdaroğlu Kaşıkçı, Emel ve Hatice Kübra Gölkalp. 2018. "Sıçanlarda D-Galaktoz ile Uyarılmış Yaşlanma Modelinde Kefir'in Beyin Dokusundaki Oksidatif Stres Üzerine Etkisi". *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 22(Özel):221.

- Tapia-arancibia, Lucia, Esteban Aliaga, Michelle Silhol, ve Sandor Arancibia. 2008. "New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease". *Brain Research Reviews* 59(1):201–20.
- Taviano, Maria Fernanda, Andreana Marino, Ada Trovato, Valentina Bellinghieri, Antonietta Melchini, Paola Dugo, Francesco Cacciola, Paola Donato, Luigi Mondello, Ayşegül Güvenç, Rita De Pasquale, ve Natalizia Miceli. 2013. "Juniperus oxycedrus L. subsp. oxycedrus and Juniperus oxycedrus L. subsp. macrocarpa (Sibth. & Sm.) Ball. 'berries' from Turkey: Comparative evaluation of phenolic profile, antioxidant, cytotoxic and antimicrobial activities". *Food and Chemical Toxicology* 58:22–29.
- Tsai, Shih-jei ve Mei-chin Yin. 2012. "Anti-oxidative , anti-glycative and anti-apoptotic effects of oleanolic acid in brain of mice treated by D -galactose". *European Journal of Pharmacology* 689(1–3):81–88.
- Tsai, Wen Chiuan, Nu Man Tsai, Kai Fu Chang, ve Jun Cheng Wang. 2018. "Juniperus Communis Extract Exerts Antitumor Effects in Human Glioblastomas Through Blood-Brain Barrier". *Cellular Physiology and Biochemistry* 49(6):2443–62.
- Tümen, İ. 2003. "Kozalak Ve Yaprak Uçucu Ya Ğ Larinin Bİ LeŞi Mİ Nde Bulunan Terpen Gruplari and Leaves of Grown in Turkey". 88–95.
- Üyesi ayla ünver alçay, öğr, öğr gör cansu akgül, öğr gör meryem badayman, ve öğr gör ekin dinçel. 2018. *ardıç meyve ve yağının kullanım alanları*. c. 2.
- Üyesi, Öğr, Ayla Ünver, Öğr Gör, ve Cansu Akgül. 2018. "Ardıç Meyve ve Yağının Kullanım Alanları". 2(2):45–60.
- Willcox, Joye K., Sarah L. Ash, ve George L. Catignani. 2004. "Antioxidants and prevention of chronic disease". *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 44(4):275–95.
- Yan, Liang-jun. 2014. "Redox Biology Positive oxidative stress in aging and aging-related disease tolerance \$". *Redox Biology* 2:165–69.
- Yuvañç, Ercan, Devrim Tuğlu, Üçler Kısa, Önder Bozdoğan, Bülent Bakar, Ertan Batislam, ve Erdal Yılmaz. 2017. "Deneysel Tek Taraflı Üreter Obstrüksiyonu Oluşturulan Ratlarda Dimetilsülfoksit Ve Pirasetam'ın Böbrek Hasarına Etkisi". *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 20(1):18–25.
- Zeng, Lingling, Yang Yang, Yujuan Hu, Yu Sun, Zhengde Du, Zhen Xie, Tao Zhou, ve Weijia Kong. 2014. "Age-related decrease in the mitochondrial sirtuin deacetylase sirt3 expression associated with ROS accumulation in the auditory cortex of the mimetic aging rat model". *PLoS ONE* 9(2).
- Zhong, Shu-zhi, Qing-hua Ge, Rong Qu, Qiao Li, ve Shi-ping Ma. 2009. "Journal of the Neurological Sciences Paeonol attenuates neurotoxicity and ameliorates cognitive impairment induced by D -galactose in ICR mice". *Journal of the Neurological Sciences* 277(1–2):58–64.

EKLER

Ek1. Etik Kurul

T.C.

Üsküdar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (ÜÜ-HADYEK)

Sayı: 2018-24

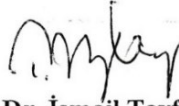
Konu: ÜÜ-HADYEK

28. kurul toplantısı

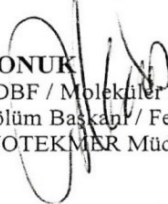
17.12.2018

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Emel Serdaroğlu Kaşıkçı

“D-Galaktoz ile oluşturulan yaşlanma modelinde Ardıç katranı'nın oksidatif stres ve SERPIN-1 düzeylerine etkisi” adlı projeniz üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.



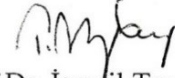
Prof. Dr. İsmail Tayfun UZBAY
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı
MDBF / Dekan / Moleküler Biyoloji ve Genetik -
Bölüm Başkanı



Prof. Dr. Muhsin KONUK
Rektör Yardımcısı / MDBF / Moleküler Biyoloji ve
Genetik (İngilizce) - Bölüm Başkanı / Fen Bilimleri
Enstitüsü Müdürü / BİYOTEKMER Müdürü /
PARGE Koordinatörü

Burcu ÇEVRELİ
Veteriner Hekim
Nöropsikofarmakoloji Uygulama ve Araştırma
Merkezi

Dr. Öğr. Üyesi Emel Serdaroğlu Kaşıkçı (kattımda)
Biyokimya Uzmanı
MDBF / Moleküler Biyoloji ve Genetik



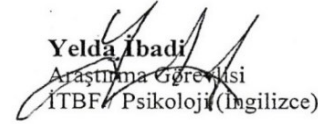
Prof. Dr. İsmail Tayfun UZBAY
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı



Doç. Dr. Mesut KARAHAN
SHMYO / Biyomedikal Cihaz Teknolojisi



Fadime Canbolat
Uzman Farmakolog
SHMYO / Gıda Teknolojisi



Yelda İbadi
Araştırma Görevlisi
İTBF / Psikoloji (İngilizce)

Mustafa Alper (T. Z. n. l.)
Sivil Toplum Örgütü Üyesi



Akif Güztoklusu
Sivil Üye

Ek2. Özgeçmiş

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı

: Refika Aydoğdu

Doğum Yeri ve Tarihi : Erzurum / 17.04.1989

Yabancı Dili : İngilizce

Telefon : 05433764927

E-Posta : refikaygd@gmail.com

Eğitim Durumu :

Lisans : Sakarya Üniversitesi/ Biyoloji - 2012

Yüksek Lisans : Üsküdar Üniversitesi/Moleküler Biyoloji - 2020

