



**PARASETAMOL İLE KARACİĞER VE BÖBREK
TOKSİKASYONU OLUŞTURULAN RATLARDA,
SODYUM PENTABORATIN BAZI BİYOKİMYASAL
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Esra AKTAŞ ŞENOCAK

Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalı

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Necati UTLU**

Doktora Tezi-2019

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANABİLİM DALI

**PARASETAMOL İLE KARACİĞER VE BÖBREK
TOKSİKASYONU OLUŞTURULAN RATLARDA,
SODYUM PENTABORATIN BAZI BİYOKİMYASAL
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Esra AKTAŞ ŞENOCAK

**Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Necati UTLU**

**ERZURUM
2019**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANABİLİM DALI


**PARASETAMOL İLE KARACİĞER VE BÖBREK TOKSİKASYONU
OLUŞTURULAN RATLARDA, SODYUM PENTABORATIN BAZI
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Esra AKTAŞ ŞENOCAK

Tez Savunma Tarihi : 19.07.2019
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Necati UTLU
Jüri Üyesi : Prof. Dr. Onur ATAKIŞI
Jüri Üyesi : Prof. Dr. Emine ATAKIŞI
Jüri Üyesi : Prof. Dr. Fatih Mehmet KANDEMİR
Jüri Üyesi : Doç. Dr. Emrah Hicazi AKSU

Onay

Bu çalışma yukarıdaki Jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Duygu ARIKAN
Enstitü Müdürü

Doktora Tezi
ERZURUM - 2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
TABLolar DİZİNİ	XIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Bor Tanımı.....	3
2.1.1. Kullanım alanları	5
2.1.2. Bor kaynakları	6
2.1.3. Borun Organizma Üzerine Etkileri.....	7
2.1.4. Borun Biyokimyasal Etkileri.....	8
2.1.5. Borun Dağılımı ve Eliminasyonu.....	9
2.1.6. Bor Eksikliği ve Toksisitesi	10
2.2. Parasetamolün Tarihçesi	11
2.2.1. Parasetamolün Yapısı ve Farmakolojik Özellikleri.....	11
2.2.2. Parasetamolün Biyotransformasyon-Biyoaktivasyon Mekanizması.....	13
2.2.3. Parasetamolün Toksik Etkileri	14
2.2.4. Parasetamol Kaynaklı Hepatotoksisite	15
2.2.5. Parasetamol Kaynaklı Renal Toksisite.....	16
2.3. Serbest Radikaller	18
2.3.1. Serbest Radikal Kaynakları	20

2.3.2. Serbest Radikallerin Membran Lipidleri Üzerine Etkileri	21
2.3.3. Serbest Radikallerin Membran Proteinlerine Etkileri	22
2.3.4. Serbest Radikallerin Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkileri.....	23
2.3.5. Serbest Radikallerin Karbohidratlar Üzerine Etkileri	23
2.4. Antioksidan Savunma Sistemi.....	24
2.4.1. Antioksidanların Sınıflandırılması.....	24
2.4.2. Bazı Enzimatik Antioksidanlar	24
2.4.2.1. Süperoksit Dismutaz	25
2.4.2.2. Katalaz	25
2.4.2.3. Glutasyon Peroksidaz	25
2.4.3. Enzim Olmayan Antioksidanlar	26
2.4.3.1. Redükte Glutasyon.....	26
2.4.3.2. Enzim Olmayan Diğer Antioksidanlar	26
2.5. Sitokinler.....	27
2.5.1. Sitokinlerin Genel Özellikleri	29
2.5.2. Sitokinlerin Sınıflandırılması	30
2.5.3. Tümör Nekroz Faktör- α	31
2.5.4. İnterlökin-1	32
2.5.5. İnterlökin-33	33
2.5.6. Sitokinler ve Karaciğer.....	34
2.5.7. Sitokinler ve Böbrekler	35
2.6. Kaspazlar	36
3. MATERYAL VE METOT	38
3.1. Materyal.....	38
3.1.1. Deney Hayvanları.....	38

3.1.2. Deneyleerde Kullanılan Kimyasallar	38
3.1.3. Deneyleerde Kullanılan Cihazlar	38
3.2. Metot	39
3.2.1. Deneysel Uygulamalar	39
3.2.2. Numunelerin Alınması ve Analize Hazırlanması.....	39
3.2.2.1. Kan Numuneleri	39
3.2.2.2. Doku Numuneleri	40
3.2.3. Biyokimyasal Analizler.....	40
3.2.4. İstatistiksel Analizler.....	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. Karaciğer Dokusu için Biyokimyasal Bulgular.....	42
4.1.1. Serum AST Aktivitesi	42
4.1.2. Serum ALT Aktivitesi	43
4.1.3. Serum ALP Aktivitesi	44
4.1.4. Karaciğer MDA Düzeyi	44
4.1.5. Karaciğer SOD Aktivitesi	45
4.1.6. Karaciğer GSH Düzeyi.....	46
4.1.7. Karaciğer GPx Aktivitesi	46
4.1.8. Karaciğer CAT Aktivitesi	47
4.1.9. Karaciğer TNF- α Seviyesi.....	48
4.1.10. Karaciğer IL-1 β Seviyesi	48
4.1.11. Karaciğer Kaspaz-3 Aktivitesi	49
4.2. Böbrek Dokusu için Biyokimyasal Bulgular.....	50
4.2.1. Serum BUN Düzeyi.....	50
4.2.2. Serum Kreatinin Düzeyi.....	51

4.2.3. Böbrek MDA Düzeyi	52
4.2.4. Böbrek SOD Aktivitesi	52
4.2.5. Böbrek GSH Düzeyi.....	53
4.2.6. Böbrek GPx Aktivitesi	54
4.2.7. Böbrek CAT Aktivitesi	54
4.2.8. Böbrek TNF- α Seviyesi.....	55
4.2.9. Böbrek IL-1 β Seviyesi.....	56
4.2.10. Böbrek IL-33 Düzeyi	57
4.2.11. Böbrek Kaspaz-3 Aktivitesi	57
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	70
KAYNAKLAR	71
EKLER	108
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	108
EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU.....	109
EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU	110
EK-4. ENSTİTÜ YÖNETİM KURULU KARARI.....	111

TEŞEKKÜR

Doktora öğrenimim boyunca bilgi ve desteğini benden esirgemeyen başta danışman hocam Prof. Dr. Necati UTLU' ya, en derin saygı ve şükranlarımı sunarım. Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan başta Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Fatih Mehmet KANDEMİR olmak üzere bölümdeki tüm hocalarıma ve Araştırma görevlisi arkadaşlarıma, analizlerime çok değerli katkılarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Sefa KÜÇÜKLER' e ve doktora arkadaşım Şeyda KURT'a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Hayatım boyunca her türlü desteğini hissettiğim annem ve babama, çalışmamın deney ve yazma aşamasında moral ve her türlü olanağı sunan eşime, minik kızıma, kardeşlerime ve her an yanımda bulunan geniş aileme teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmanın gerçekleşmesi için 2018/6715 BAP proje numarası ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne teşekkürlerimi sunarım.

Esra AKTAŞ ŞENOCAK

ÖZET

Parasetamol ile Karaciğer ve Böbrek Toksikasyonu Oluşturulan Ratlarda, Sodyum Pentaboratın Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisinin Araştırılması

Amaç: Bu çalışmada parasetamol kaynaklı karaciğer ve böbrek toksisitesi üzerine sodyum pentaboratın etkileri araştırılmıştır.

Materyal ve Metot: 7'şer adet 5 grup olan 35 adet Sprague Dawley erkek ratlar, 6 gün uygulamaya tabi tutuldu. 1. Grup (Kontrol): 6 gün oral serum fizyolojik uygulandı. 2. Grup (Parasetamol, PRC): 6 gün oral serum fizyolojik uygulamasından 30 dk sonra 1 g/kg oral, tek doz parasetamol verilerek karaciğer ve böbrek toksisitesi sağlandı. 3. Grup (Sodyum pentaborat 100 mg/kg, Bor100): 6 gün oral olarak bor verildi. 4. Grup (Parasetamol+Sodyum pentaborat 50 mg/kg, PRC+Bor50): 6 gün oral olarak bor ve 6. gün bor uygulamasından 30 dk sonra oral tek doz parasetamol (1 g/kg) verildi. 5. Grup (Parasetamol+Sodyum pentaborat 100 mg/kg, PRC+Bor100): 6 gün oral olarak bor ve 6. gün bor uygulamasından 30 dk sonra oral tek doz parasetamol (1 g/kg) verildi. Çalışma sonunda alınan kan ve karaciğer ile böbrek dokularında biyokimyasal analizler yapıldı.

Bulgular: Parasetamol grubunun kontrol grubuna kıyasla serum ALP, ALT ve AST aktiviteleri ile serum BUN ve kreatinin düzeyleri arttı ($p<0.05$). Ayrıca PRC gruplarındaki SOD, CAT ve GPx aktiviteleri ile GSH düzeyinin düştüğü, MDA seviyesinin ise arttığı ($p<0.05$) tespit edildi. PRC grubu TNF- α , IL-1 β , IL-33 inflamatuvar markır düzeyleri ile Kaspaz-3 apoptotik markır aktivitesi yükseldi. Parasetamolün dokularda oluşturduğu hasara karşı borun; lipid peroksidasyonu, inflamasyon ve apoptozis belirteçlerin seviye/aktivitelerini anlamlı düzeyde azaltarak antioksidan düzeylerini arttırdığı gözlemlendi ($p<0.05$).

Sonuç: Parasetamol kaynaklı karaciğer ve böbrek toksisite üzerine bor uygulamasının her iki dozunun da etkili olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, böbrek, karaciğer, parasetamol, rat, sodyum pentaborat.

ABSTRACT

Investigation of the Effect of Sodium Pentaborate on Several Biochemical Parameters of Liver and Kidney Toxicity Induced by Paracetamol in Rats

Aim: In this study was aimed to investigate the effects of sodium pentaborate on paracetamol caused liver and kidney toxicity in rats.

Material and method: 35 Sprague Dawley male rats were divided into 5 groups, with 7 rats in each group were treated for 6 days. Group 1 (Control): Oral saline was given for 6 days. Group 2 (Paracetamol, PRC): 30 minutes after oral saline administration for 6 days, a single dose PRC was given (1g/kg) for inducing liver and kidney toxicity. Group 3 (Sodium pentaborate 100 mg/kg, Boron100): Boron was given orally for 6 days. Group 4 (Paracetamol+Sodium pentaborate 50 mg/kg, PRC+Boron50): Boron was given orally for 6 days and paracetamol (1 g/kg) was given orally 30 minutes after the boron on the 6th day. Group 5 (Paracetamol+Sodium pentaborate 100 mg/kg, PRC+Boron100): Boron was given orally for 6 days and paracetamol (1 g/kg) was given orally 30 minutes after the boron on the 6th day. Blood samples, liver and kidney tissue samples were biochemical analysed at the end of study.

Results: ALP, ALT, AST activities, BUN and creatinine levels, in serum were higher in contrast with control group, in PRC group ($p<0.05$). SOD, CAT, GPx activities and GSH levels of kidney and liver tissues were found to decrease and MDA levels were found to increase in PRC groups ($p<0.05$). TNF- α , IL-1 β , IL-33 inflammatory marker levels and Caspase-3 apoptotic marker activities were found to increase in PRC groups. Boron was found to decrease the lipid peroxidation, inflammatory and apoptosis indicator levels significantly, were found to increase the antioxidant levels against damage was caused by paracetamol in liver and kidney tissues ($p<0.05$).

Conclusion: Both doses of boron were effective on paracetamol induced toxicities of liver and kidney, was concluded.

Keywords: Antioxidant, kidney, liver, paracetamol, rat, sodium pentaborate.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α	:	Alfa
β	:	Beta
$^{\circ}\text{C}$:	Santigrad derece
ALP	:	Alkalen fosfataz
ALT	:	Alanin aminotransferaz
AST	:	Aspartat aminotransferaz
ATP	:	Adenozin trifosfat
B	:	Bor
CAT	:	Katalaz
CCl_4	:	Karbontetraklorür
COX	:	Siklooksijenaz enzimi
Da	:	Dalton (atomik kütle birimi)
Δ	:	Delta
dL	:	Desilitre
EU	:	Enzim Ünitesi
FAD	:	Flavin adenin dinükleotid
g	:	Gram
GGT	:	Gama (γ) glutamil transferaz
GPx (GSH-Px)	:	Glutatyon peroksidaz
GR	:	Glutatyon redüktaz
GSH	:	Redükte glutatyon
GSSG	:	Okside glutatyon
GST	:	Glutatyon S-Transferaz
H_2O_2	:	Hidrojen peroksit

HO[•]	:	Hidroksil radikali
IFN	:	İnterferon
IL	:	İnterlökin
ILC2	:	Doğuştan gelen lenfoid hücreler (Grup-2)
i.p.	:	Intraperitonel
LPO	:	Lipit peroksidasyonu
M	:	Molar
MDA	:	Malondialdehit
mtDNA	:	Mitokondriyal DNA
mg	:	Miligram
mL	:	Mililitre
mmol	:	Milimol
μ	:	Mikro
μmol	:	Mikro mol
NAD⁺	:	Nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	:	Nikotinamid adenin dinükleotid hidrojen fosfat
NAPQI	:	N-asetil-p-benzokinon-imin
nm	:	Nanometre
nmol	:	Nano mol
NO	:	Nitrik oksit
NO₂	:	Azot dioksit
NSAİİ	:	Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar
¹O²	:	Singlet oksijen
O^{2•-}	:	Süperoksit radikali
p.o.	:	Per os (oral)

PRC	:	Parasetamol
ppm	:	Milyonda bir
RNT	:	Reaktif nitrojen türleri
RO[•]	:	Alkoksil radikalleri
ROO[•]	:	Peroksil radikalleri
ROT	:	Reaktif oksijen türleri
-SH	:	Sülhidril grubu
SOD	:	Süperoksit dismutaz
Th	:	Yardımcı T hücreler
TNF	:	Tümör nekrozis faktör
γ	:	Gama

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Bor ürünleri şematik gösterimi.....	4
Şekil 2.2. Bazı bor ve türevlerinin kullanım alanları.....	5
Şekil 2.3. Parasetamolün kimyasal yapısı	11
Şekil 2.4. Parasetamolün insan vücudunda dağılımı ve metabolizması	14
Şekil 4.1. Serum AST aktivitesi.	43
Şekil 4.2. Serum ALT aktivitesi	43
Şekil 4.3. Serum ALP aktivitesi.	44
Şekil 4.4. Karaciğer MDA düzeyi	45
Şekil 4.5. Karaciğer SOD aktivitesi.....	45
Şekil 4.6. Karaciğer GSH düzeyi.....	46
Şekil 4.7. Karaciğer GPx aktivitesi	47
Şekil 4.8. Karaciğer CAT aktivitesi.....	47
Şekil 4.8. Karaciğer TNF- α seviyesi.	48
Şekil 4.10. Karaciğer IL-1 β seviyesi	49
Şekil 4.11. Karaciğer Kaspaz-3 aktivitesi	49
Şekil 4.12. Serum BUN düzeyi.	51
Şekil 4.13. Serum kreatinin düzeyi.....	51
Şekil 4.14. Böbrek MDA düzeyi	52
Şekil 4.15. Böbrek SOD aktivitesi.....	53
Şekil 4.16. Böbrek GSH düzeyi.....	53
Şekil 4.17. Böbrek GPx aktivitesi	54
Şekil 4.18. Böbrek CAT aktivitesi.....	55
Şekil 4.19. Böbrek TNF- α seviyesi	55

Şekil 4.20. Böbrek IL-1 β seviyesi	56
Şekil 4.21. Böbrek IL-33 seviyesi	57
Şekil 4.22. Böbrek Kaspaz-3 aktivitesi.	58



TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Nötron Capture Prompt X-Ray Activation Analizi (PGAA) ile bazı gıdalardaki bor düzeyleri	6
Tablo 2.2. Reaktif oksijen türleri (ROT).....	19
Tablo 2.3. Reaktif nitrojen türleri (RNT).....	19
Tablo 3.1. Deneylerde kullanılan cihazlar.	38
Tablo 3.2. Biyokimyasal parametrelerin analiz aşamaları.	41
Tablo 4.1. Serum AST, ALT, ALP aktiviteleri ile BUN ve kreatinin düzeyleri.	42
Tablo 4.2. Karaciğer dokusuna ait biyokimyasal parametreler.....	42
Tablo 4.3. Böbrek dokusuna ait biyokimyasal parametreler.....	50

1. GİRİŞ

Sağlık Bakanlığı'nın 2007 yılında yayınladığı bir rapora göre Türkiye'de en sık görülen akut zehirlenmelerin, ilaçlar (analjezikler, antidepresanlar, antihistaminikler, antihipertansifler, antiepileptikler vb.), böcek öldürücüler, tarım ilaçları ve ev içi kimyasallar, zehirli gazlar, çeşitli bitkiler, besinler ve zehirli hayvan ısırma ile sokmalarının olduğu bildirilmiştir. ¹ İlaç zehirlenme oranlarında ülkeler arasında, hatta ülke içinde bile bölgesel farklılıkların olduğu belirtilmiştir. ² İlaçların neden olduğu zehirlenmelerin genellikle tedavi amacı dışında, intihar girişimlerinde yüksek doz alınmasına bağlı olduğu belirtilmiştir. ³ Ülkemizde ilaçlara ulaşımın kolay olması, zehirlenme vakalarında ilaçların ilk sırayı almasına neden olmaktadır. İntihar amaçlı olarak genelde evlerde stok halinde bulunan analjezik, antidepresan gibi ilaçların kullanıldığı saptanmıştır. Türkiye'de yapılan araştırma verilerine dayanılarak Acil Servislere ve Zehir Danışma Merkezleri'ne başvuran akut zehirlenmelerin çoğunun ilaçlar ile olduğu bildirilmiştir. ⁴ Parasetamol, dünyada binlerce preparatın bileşiminde bulunurken, Türkiye'de 2015 yılından bu yana 300'den fazla ilacın içeriğinde bulunmaktadır. Ucuz ve kolay ulaşılabilir olmasından dolayı sık kullanılan bir analjezik olan parasetamol, zehirlenmelere en çok sebep olan ilaçların başında gelmektedir. ⁵ Parasetamol analjezik (baş, diş, çeşitli enfeksiyonlar, cerrahi operasyonlar, yaralanmaların neden olduğu ağrılar) ve antipiretik özelliklerinden dolayı halk arasında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. ⁶ Ancak yapılan çalışmalarda, parasetamolun aşırı dozda kullanılmasının reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretiminde artışa, antioksidan enzimlerin aktivitelerinde azalma ile hepatik nekroz ⁷ ve böbreklerde ^{8,9} hasara yol açtığı ifade edilmektedir. Günümüzde çevre faktörlerindeki olumsuzluklar ve kimyasal ajanlara maruz kalma, insan ve hayvan sağlığını tehdit etmekte ve gün geçtikçe kanser, diyabet gibi hastalıklarda ciddi oranda artış görülmektedir. Hastalıklardaki artışlar ilaç tedavisinin yanı sıra alternatif tıpa olan

ilgiyi artırmakta ve bu alanda da antioksidanlardan yararlanılmaktadır. ¹⁰ Antioksidanların hastalıklara neden olduğu düşünölen serbest radikalleri ve reaktif oksijen türlerini oksidatif strese karşı korumada önemli görevleri olduğu bildirilmektedir. Fakat metabolizmada üretilen antioksidanların sınırlı olması; ROT oluşumunun yükselmesi ile kapasitesini aşması halinde oksidatif hasar gözlenmektedir. Sadece vücutta üretimi yeterli olmayan antioksidanların besinler yoluyla da takviye yapılması halinde kanser, kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli hastalıkları önleme ve yaşlanma sürecini geciktirme gibi olumlu etkilerinin olduğu bildirilmektedir. ¹¹

Bor, doğada mineral bir madde olarak bulunur. Borun fizyolojik bakımdan tüm canlılarda önemli bir biyoelement olduğu ¹² ve hayvansal gıdalardan ziyade yoğun olarak bitkisel kaynaklarda bulunduğu bildirilmektedir. ¹³ Ayrıca bazı mineraller (Ca ve P) ¹⁴, enerji ¹⁵, hormonların (insülin, östrojen, testosteron, T3, T4) ¹⁶ ve vitamin D ¹⁷ metabolizmaları ile bazı enzimlerin aktiviteleri (aldehit dehidrogenaz, ksantin oksidaz, sitokrom b5 redüktaz) ^{12,17} ve reaktif oksijen türleri ¹⁸ üzerinde borun etkilerinin olduğu belirtilmektedir. Bunlara ilaveten diyetsel bor takviyesinin bazı kanser türlerini önlemede etkili olup borun bazı kültürlü prostat ¹⁹ ve göğüs kanseri hücrelerinin ²⁰ büyümesini ve insan prostat adenokarsinomu tümörlerinin farelerde büyümesini engellediği bildirilmektedir. ²¹ Borun bir antioksidan olduğu, böbrek taşının oluşumunu engelleyebileceğini ²² lipid peroksidasyonu, oksidatif strese, karaciğer, böbrek ve beyin dokularındaki histopatolojik değişikliklere karşı iyileştirici etkilerinin olduğu da belirtilmektedir. ^{23,24}

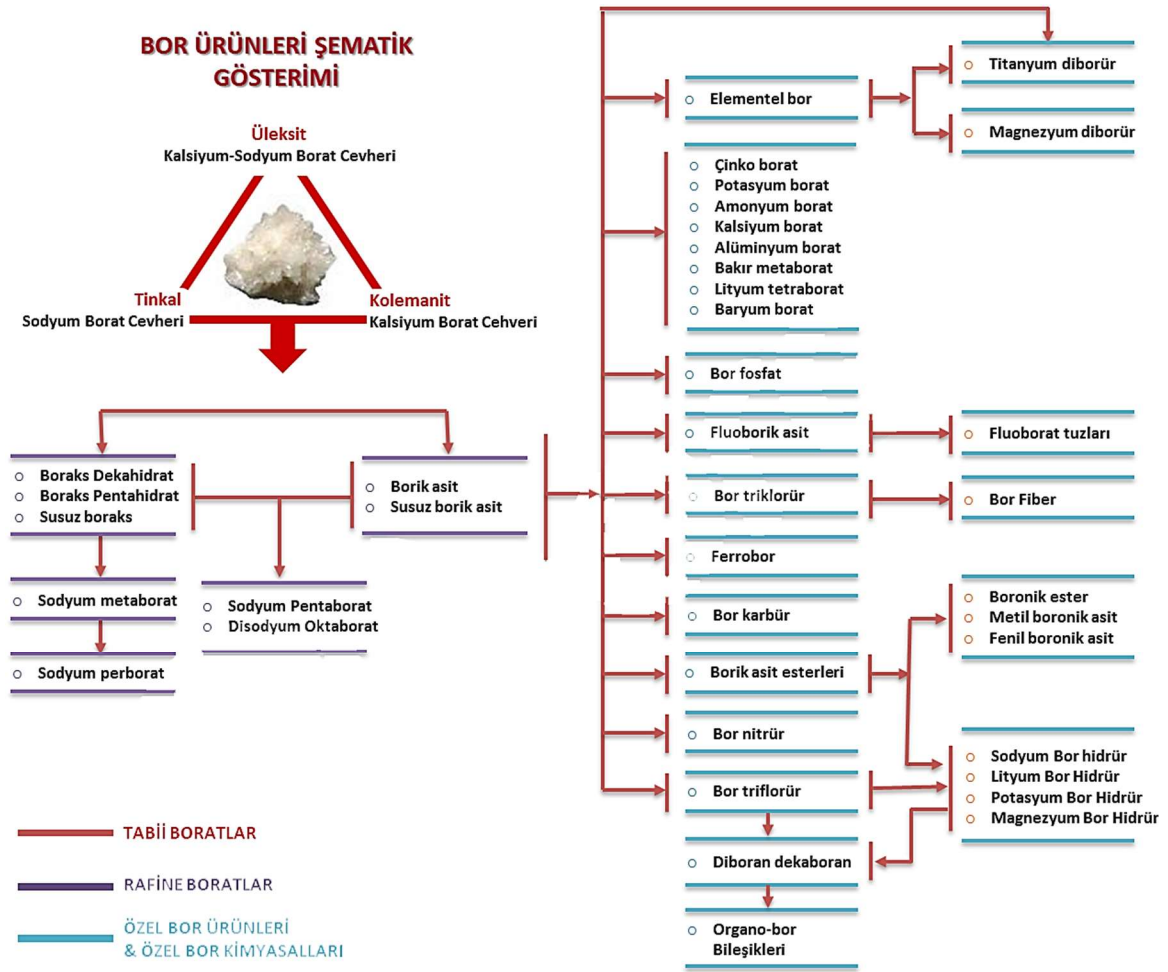
Bu çalışmada parasetamol ile ratların karaciğer ve böbrek dokularında oluşturulan toksisitede; oksidatif strese bağılı olarak gelişen inflamasyonun sergilenmesi ve bunun yanında sodyum pentaborat bileşiminin hasara karşı koruyucu etkinliği çeşitli biyokimyasal parametrelerle ölçölerek araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bor Tanımı

Bor, periyodik tabloda 'B' simgesiyle gösterilen, atom numarası 5, atom ağırlığı 10.811 g/mol, kaynama noktası 2500 °C, erime noktası 2200 °C yoğunluğu 2.34 g/cm³, iyonlaşma enerjisi 191 kcal/g atom, buharlaşma ısısı 128 kcal/g atom, sertliği 9.3 Mohs'dur. Hem metal hem de ametallerin özelliklerine sahip, yarı iletken özelliği olan ve serbest halden ziyade çoğunlukla bileşikleri halinde bulunan bir elementtir. Yapısındaki elektron sayılarının orbitallerdeki dağılım özelliklerinden dolayı kovalent bağ oluşturmaktadır.²⁵ Kütle numaraları 10 ve 11 olan iki kararlı izotop oluşturmaktadır. Kahverengi bir toz olan amorf ve oda sıcaklığında koyu gri renkli yarı iletken kristal yapıda olmak üzere iki formu mevcuttur.²⁶ Yeryüzünde toprak, kayalar ve suda yaygın olarak bulunan bir elementtir. Genel olarak toprakta yaklaşık 10-20 ppm, deniz suyunda 0.5-9.6 ppm, tatlı sularda ise 0.01-1.5 ppm düzeylerinde bor bulunduğu bildirilmektedir.²⁷

Bor tabiatta serbest olarak bulunmaz, gerek metaller gerekse ametaller (sodyum, magnezyum, kalsiyum ve oksijen gibi) ile yaklaşık 230 bileşik oluşturmaktadır. Önemli bileşiklerinden bazıları; boraks-tinkal (sodyum), kolemanit (kalsiyum), üleksit (sodyum-kalsiyum), kernit, probertit, szyabelit, datolit, sasolit, boraks pentahidrat, boraks, borik asit, sodyum perborat, sodyum pentaborat, hidrobor asittir. Borun oksijenle yaptığı bileşiklere borat denir ve çok sayıda borat bileşiği oluşmaktadır. Bor madeninin daha değerli kabul edilmesi, yüksek oranda B₂O₃ (bor oksit) bileşiğini içermesine bağlanmaktadır. En önemli bazı borat bileşiklerini; borik asit, boraks (sodyum tetraboratlar) ve bor oksitler oluşturmaktadır.²⁸⁻³⁰



Şekil 2.1. Bor ürünleri şematik gösterimi. ³¹

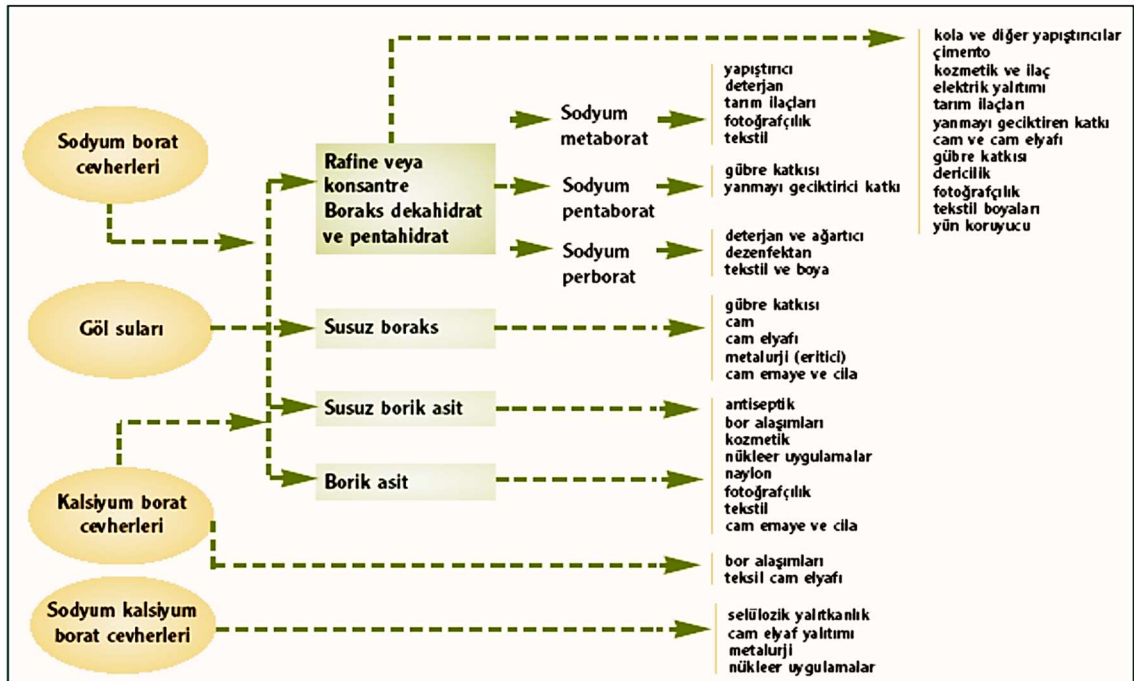
Boraks; beyaz, kokusuz kristal formda bulunan bor bileşiğidir. Borun oksidasyonunu; kristallik, parçacık boyutu, saflık ve oda sıcaklığı gibi çok çeşitli faktörler etkilemektedir. Bor, oda sıcaklığında hava ile reaksiyona girmez ancak, yüksek sıcaklıklarda B_2O_3 oluşturur. ³² Bor bileşiklerinde ticari olarak en önemli bileşiği boratlar olup boraksın doğada yaygın olmasından dolayı gerek endüstride, gerekse madencilikte sıklıkla kullanılmaktadır. Bor bileşikleri ve bunlardan elde edilen ürünlerin kesin bir sınıflandırılması bulunmamaktadır. Önemli bir bor şirketi olan Roskill Information Services Ltd'nin üç yılda bir yayınladığı raporlarında bor bileşiklerini Şekil 2.1'de verildiği gibi sınıflandırdığı görülmektedir.

2.1.1. Kullanım alanları

Bor'un önemli bileşiklerinden olan boraksın çok eski medeniyetlerden (Babililer kıymetli eşyalarını eritmede, Eski Yunanlılar ve Romalılar temizlik işlerinde, Mısırlılar mumyalama ve tedavide, Mezopotamya ve Arapların da bazı hastalıkların tedavisinde) günümüze kadar kullanıldığı bildirilmektedir. ³³

Bor ve türevleri hafif ve kimyasallara karşı dirençli olmasından dolayı endüstride (Şekil 2.2) plastik, elyaf, lastik, kâğıt, ilaç üretimi, ahşap endüstrisi, gıda sektörü, nükleer enerji santralleri, roket yakıtları, cam üretimi, elektronik cihazlar ve uzay araştırma cihazlarında kullanılmaktadır. Bunlara ilaveten yangın geciktirici, ağartıcı, deri, halı, sabun, deterjan, kozmetik ve tarım endüstrisi gibi pek çok alanda da önemli yer almaktadır. ^{34, 35}

Bir diğer kullanım alanı ise akarlar, pire, hamamböceği, termit gibi türlerde böcek ilacı olarak ayrıca zararlı mantarları ve yosunları öldürmek için de faydalanılmaktadır. ³⁶



Şekil 2.2. Bazı bor ve türevlerinin kullanım alanları. ³⁷

2.1.2. Bor kaynakları

Bor, dünyada % 0.001 kadar küçük bir orana sahip ve ticari borat yataklarının 10 milyon ton civarında olduğu tahmin edilmektedir. Başlıca rezervleri; Türkiye, Amerika Birleşik Devletleri, Arjantin, Peru, Rusya ve Çin'de bulunmaktadır. Rezervlerinin en büyük kısmının (% 72) Türkiye'de kurak, volkanik ve hidrotermal aktivitenin yüksek olduğu bölgelerde (Balıkesir, Kütahya, Eskişehir Kırka hattı) bulunmasına rağmen üretim bakımından ikinci sırada yer almakta ve ürettiği borun tamamına yakını ihraç etmektedir.^{27,38}

Besin maddeleri ile içme suyu canlı organizmanın bor alımı için en önemli kaynaklarını oluşturmaktadır.³⁹⁻⁴¹ WHO Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi' nin raporuna göre canlı organizmada günlük bor alımına, içme suyu katkısının ortalama 0.2-0.6 mg/gün olduğu⁴² ve Türkiye'deki içme sularındaki bor miktarının 0.01-7 mg/L arasında olduğu belirtilmektedir.⁴³

Tablo 2.1. Nötron Capture Prompt X-Ray Activation Analizi (PGAA) ile bazı gıdalardaki bor düzeyleri ($\mu\text{g/g-l}$).⁴⁴

Gıda Maddesi	Bor Düzeyi (PGAA)	Gıda Maddesi	Bor Düzeyi (PGAA)
Meyveler		Hayvansal ürünler	
Muz	1.04	Sığır eti	< 0.05
Elma	2.73	Tavuk	0.34
Kiraz	7.00	Kuzu	0.14
Portakal	2.17	Karaciğer (Sığır)	< 0.07
Şeftali	2.06	Peynir	0.19
Avokado	11.1	Süt (%2 yağ)	0.26
		Yumurta	0.12
Sebzeler		Tahıl Ürünleri	
Brokoli	2.47	Ekmek	0.48
Havuç	2.59	Mısır gevreği	0.92
Mısır	0.49	Pirinç	0.32
Domates	0.75	Makarna	0.14
		Yulaf unu	0.10
Diğer Ürünler			
Bal	6.07		
Şeker	0.29		

Bölgelerin coğrafi özellikleri ve beslenme şartlarına göre besinler ve suyun günlük bor alım miktarının 1-7 mg/gün arasında olduğu rapor edilmektedir. ⁴⁰ Tablo 2.1' de gösterildiği üzere borca zengin besin kaynakları bitkisel ürünlerde (baklagiller, yeşil yapraklı sebzeler, meyveler, yağlı tohumlar, şarap, elma şırası gibi) bulunurken, hayvansal besinlerde (kırmızı ve beyaz et) az miktarda olduğu bildirilmektedir. ^{41, 45, 46}

2.1.3. Borun Organizma Üzerine Etkileri

WHO'nun raporlarında borun canlılar için önemli bir biyoelement olabileceği ifade edilmektedir. ^{25, 47} Borun tüm canlılarda gerekli esansiyel bir element olup olmayacağını gösteren çok çeşitli araştırmalar mevcuttur. ^{12, 48, 49}

Yapılan araştırmalarda bor ve bileşiklerinin; insan, hayvan ve bitkiler için önemli elementlerden biri olup ^{12, 47} bazı mineraller (kalsiyum, magnezyum ve fosfor) ⁵⁰⁻⁵², enerji ^{15, 25, 53}, hormon (insülin, steroid, tiroid) ^{16, 48, 54}, vitamin D ^{49, 55}, metabolizmaları ile bazı enzimlerin aktiviteleri (aldehit dehidrogenaz, ksantin oksidaz, sitokrom b5 redüktaz) ⁵⁶ ve sitokinler ⁵⁷⁻⁵⁹ üzerinde etkilerinin olduğu vurgulanmaktadır.

Borun çok fazla alanda kullanıldığı ve her geçen gün öneminin arttığı belirtilmektedir. ⁶⁰ Borun türevlerinin, artrit ⁴⁶, osteoporoz ⁶¹, diş ⁶², kemik ⁶³, felç ¹², diyabet ⁶⁴, kalp ⁶⁵, beyin ^{24, 66}, yaşlılık ⁶⁷, bağışıklık ⁶⁸, yara iyileştirmede ⁶⁹ etkilerinin olduğu ve lipit peroksidasyonu, ağır metallerin oluşturduğu DNA ile genotoksik hasarı önleyerek, antioksidan savunmalarını güçlendirdiği vurgulanmaktadır. ^{18, 23, 70-72}

Ayrıca, antiinflamatuvar süreçlerde önemli olduğu ^{18, 24, 58}, antimikrobiyal aktivitesinin bulunduğu ⁷³, embriyogenez ⁷⁴ ve hayvan hücrelerinin replikasyonu ve gelişimi ⁷⁵ için de önemli olduğu çalışmalarla desteklenmektedir. Bor bileşiklerinin farelerde vücut ağırlığını azaltıcı yönde etkisinin olduğu tespit edilerek obezite çalışmaları yapılmış bu sayede borun termogenezi artırıp, vücut ağırlığında azalmayı sağlayabileceği vurgulanmaktadır. ^{48, 76}

Bor bileşiklerinin kanser hücreleri üzerinde potansiyel anti-kanser etkileri olduğunu ve birçok kanser türünün tedavisinde kullanılabileceği rapor edilmektedir. Bunlar arasında; prostat ⁷⁷, göğüs ⁷⁸, servikal ⁷⁹, akciğer ⁸⁰ kanserleri üzerine olumlu etki ettiği belirtilmektedir. Bor bileşiklerinin, insan kan hücresi kültürlerinde, sitotoksik, genotoksik ve mutajenik etki göstermediği bildirilmektedir. ^{18, 81} Bor nötron yakalama tedavisinde (BNCT- Boron Neutron Capture Therapy) borun bileşikleri özellikle borik asit farklı kanser türleri için yaygın olarak kullanılmaktadır. ^{82, 83} Bu tedavi ile yalnızca tümör hücreleri imha edilirken, sağlıklı hücrelerde de zararın minimum düzeyde olmasından dolayı tercih edilmektedir. ²⁹

Yüksek dozlarda farklı hayvan türlerine değişik beslenme şekillerinde bor türüleri ilave edilen çalışmalarda; dalak ⁸⁴, timüs ⁸⁵, bağırsak ⁸⁶, beyin ⁸⁷, böbrek ⁸⁸ ve kemik ⁸⁹ dokularında hasara neden olduğu, üreme ve gelişmede toksik etki oluşturduğu belirtilirken, insanların üreme sistemi için toksik olmadığı rapor edilmektedir. ⁹⁰

2.1.4. Borun Biyokimyasal Etkileri

Bor, hücrede hem yapısal ve hem de fonksiyonel olarak görev alan esansiyel elementtir. ²⁵ Biyokimyasal reaksiyonlarda hormon (transmembran sinyalizasyonuna ve düzenleyici iyonların trans-zar hareketini etkileyen hücre membran işlevleri) ve birçok enzimatik reaksiyonda regülatör olarak rol oynadığı bildirilmiştir. ^{16, 55}

İnorganik boratlar fizyolojik pH' da borik asite dönüşerek mukozal yüzeylerden emilerek ⁹¹ ve % 90' ından fazlasının idrarla borik asit şeklinde atıldığı rapor edilmektedir. ⁹² Borik asitin yapısındaki hidroksil grupları çeşitli substrat veya reaktanlar ile kompleksleşebilirler. ⁹³ Bu biyomoleküller, hayvan dokularında bilinen diğer bor ligandlarından daha yüksek afiniteye sahip olan S-adenozilmetiyonin ve diadenozin fosfatlar içermektedir. ⁹⁴ S-adenozilmetiyonin en sık kullanılan enzim substratlarından biri ⁹⁵ olup, % 95'i, DNA, RNA, proteinler, fosfolipitler ve hormonlar aktivitesini

etkileyen metilasyon reaksiyonlarında kullanılmaktadır. ⁹⁶ İlâveten bor, oksitlenmiş nikotinamid adenin dinükleotidi (NAD⁺) ⁹⁴ güçlü şekilde bağlar ve dolayısıyla içerdiği reaksiyonları etkileyebildiği ve ryanodin reseptörüne duyarlı depolardan Ca²⁺ salınımını azalttığı bildirilmektedir. ^{97(s.408)} Böylece borun, NAD⁺ ve/veya siklik ADP ribozu bağlayarak biyoaktif olduğu ve insülin salınımı, kemik oluşumu, bağışıklık tepkisi ve beyin fonksiyonu dahil olmak üzere bordan etkilenen birçok süreç için bir sinyal olan Ca²⁺ salınımını inhibe ettiği varsayılmıştır. ^{50, 52, 98} Ayrıca borun lipit peroksidasyonunu azalttığı ^{18, 23} ve diğer antioksidan sistemler üzerinde etki ederek antioksidan savunmayı güçlendirdiği bildirilmektedir. ^{48, 66} Borat veya türevleri oksidoredüktazların (NAD ve FAD) aktivitelerini engellediği ve NAD'ın ribozil cis-hidroksi grupları ile kompleksler oluşturduğu düşünülmektedir. Ayrıca bor türevleri pıhtılaşma faktörleri Xa, IXa, XIa, XIIa, aktive Hageman faktörü ve trombin, koagülasyon sırasında serin proteazlarla geçiş analoglarını oluşturarak inflamatuvar süreçte etkilidirler. Enerji substrat metabolizmasının önemli reaksiyonları, bor tarafından inhibe edilen enzimlerin her iki sınıfını da kapsamakta ve bazı enzimleri de düzenleyebildiği in vitro olarak belirtilmektedir. ⁹⁹

2.1.5. Borun Dağılımı ve Eliminasyonu

Boratlar, bor ile oksijen bağlarının koparılması için yüksek enerjiye ihtiyaç (523 kJ/mol) olması nedeniyle metabolize olamazlar ve vücuda alındıktan sonra mukozal yüzeyden emilimleri sırasında, uygun pH' da borik aside dönüştürülür, gastrointestinal sistemden kan dolaşımına hızla emilip pasif difüzyon yoluyla hızla vücuda dağılmaktadır. 21-24 saatlik yarılanma ömrü olan boratların yine vücuttan borik asit şeklinde idrarla atıldığı (% 90-95) ve atılmayan kısmının ise tırnak, diş, kıl, karaciğer vb. dokularda bulunduğu bildirilmektedir. ^{41, 92, 93} Yumuşak dokulardaki düzeylerinin plazmadaki ile aynı oranda bulunduğu ve kemiklerde daha yüksek düzeyde olduğu ve böylece kemiklerde biriktiği çeşitli çalışmalar ile desteklenmektedir. ^{92, 100, 101} Başka bir çalışmada

ise borun en çok kemiklerde birikmesinin yanında; beyin, kan, karaciğer, lenfoid nodüller, adrenal bez ve böbrek dokularında da yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu belirtilmektedir.⁹²

2.1.6. Bor Eksikliği ve Toksisitesi

Dünya Sağlık Örgütü raporlarına göre bor hava (0.44 µg/gün), içme suyu (0,2-0,6 mg/gün) ve besinler (1,2 mg/gün) ile vücuda alındığı belirtilmektedir.¹⁰² İnsanlarda bor bileşiklerinin en düşük letal dozu; oral 640 mg/kg, deri ile temasda 8600 mg/kg ve enjeksiyonla ise 29 mg/kg olarak bildirilmektedir. İnsanlarda günlük olarak 500 mg daha fazla miktarda alındığında görülen toksisite belirtileri; bulantı, kusma, baş ağrısı, karın ağrısı, ishal, kas kasılması, şok, halsizlik, sindirim, merkezi sinir sistemi düzensizlikleri, salgı bezleri çalışması ile üreme sistemi bozulması, iltihaplanma, tıkanıklık, renal tübüler hücrelerin granül dejenerasyonu, ödem oluşumu ve cilt lezyonları gibi yan etkilerinin olduğu rapor edilmektedir.^{41, 92, 102}

Bor bileşiklerinin kısa süreli oral olarak 100 mg/kg verilmesi hayvanlar için zararsız olup²³, laboratuvar hayvanları (fare-sıçan) için öldürücü dozun yaklaşık 400-700 mg/kg, kedi, köpek ve tavşanlar için ise 250-350 mg/kg olduğu bildirilmektedir.¹⁰³

Deney hayvanları üzerinde yapılan araştırmalarda bor eksikliğinde; iskelet, böbrek, beyin, merkezi sinir sistemi ve bağışıklık sistemini ile kalsiyum, bakır ve azot içeren besinlerin metabolizmasının etkilediği^{12, 104}, artrit, hafıza kaybı, osteoporoz, dejeneratif ve yumuşak kıkırdak hastalıkları, hormonal dengesizlikler ve libidoda görülen azalmaların olduğu belirtilmektedir.¹⁰⁵ Ayrıca sıçanlarda D vitamini eksikliğine bağlı azalmış kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunu artırdığı¹⁰⁶, civcivlerde plazma glikozu ve trigliserid düzeylerini yükselttiği¹⁰⁷ bildirilmektedir. İlaveten bor eksikliği olan sıçanlarda, oksidatif strese artma, kolesterol metabolizmasında bozulma ve hücrel membranın akışkanlığı değişimi^{56, 108}, farklı tür hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda

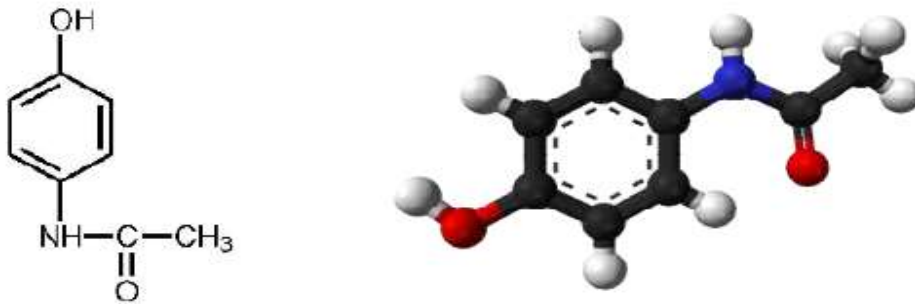
(sıçan, fare ve domuz, balık ve kurbağa) üreme ve gelişim dönemlerinde negatif yönde etkileri olduğu^{16,47} ve kanser riskini arttırdığı bildirilmektedir.¹⁰⁵

2.2. Parasetamolün Tarihçesi

Parasetamol, 1884 yılında (Almanya'da daha sonra Fransa'da) p-nitrofenolün asetik asitle reaksiyonundan elde edilmiş, 1893 yılından itibaren sağlık alanında kullanılmaya başlanmış, 1955 yılında Tylenol adında ticari olarak ABD'de, 1956 yılında ise analjezik ve antipiretik olarak İngiltere'de Panadol ticari adı ile piyasaya sürülmüş ve dünyada çocuk ve erişkinlerde kullanılan güvenilir bir ilaçtır.¹⁰⁹

2.2.1. Parasetamolün Yapısı ve Farmakolojik Özellikleri

Parasetamol (Asetaminofen, N-asetil-p-aminofenol, PRC) kimyasal adı N-4-hidroksifenilasetamid, molekül formülü $C_8H_9NO_2$ (Şekil 2.3), beyaz kristal yapıda, molekül ağırlığı 151.17, erime noktası 169 °C, yoğunluğu 1.263 g/cm³, sudaki çözünürlüğü 1.4 g/100 mL (20°C)¹¹⁰ ve ağrı kesici (analjezik) ve ateş düşürücü (antipiretik) özelliklere sahip azami dozlarda alındığında güvenli ve etkili bir ilaç olduğu rapor edilmektedir.¹¹¹⁻¹¹³



Şekil 2.3. Parasetamolün kimyasal yapısı.¹¹⁴

Endojen opioderjik sistemle etkileşim, siklooksijenaz (COX) enziminin inhibisyonu, nitrik oksit/L-arjinin yolunun etkisi ve beyinde metabolitlerinin kanabinoid

ve vaniloid reseptörlerinin etkileri parasetamolün analjezik etki mekanizmasında görev almaktadır. ^{115, 116}

Parasetamol diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ) kıyaslandığında etkisinin daha az olmasının; vücutta antiinflamatuvar etkili bileşiklerin oluşumunu sağlayan araşidonik asidi prostaglandin H₂'ye dönüştüren COX enziminin okside formunun parasetamol tarafından inhibe edilmemesi şeklinde değerlendirilmektedir. ¹¹⁷ NSAİİ benzeri ilaçlar, bu basamağı bloke etmekte ve AM404 (N-açılfenolamin) anesteziklerin etki ettiği gibi (lidocaine, procaine v.b) sodyum kanallarını inhibe ederek de analjezik etki gösterdiği bildirilmektedir. Parasetamol, prostaglandin sentezini COX-1 ve COX-2 ile beyinde ise COX-3' ü inhibe ederek santral sinir sisteminde analjezik etki göstermektedir. ¹¹⁸

Kafein, efedrin, kodein benzeri ilaçlarla beraber gribal enfeksiyonlarda alındığı gibi antiinflamatuvar ilaçların ağrı kesici etkisini artırmak amacıyla da kullanılmaktadır. Tek veya birden fazla alınan teröpatik dozlarda kardiyovasküler, solunum sistemi ve gastrik etkisinin olmadığı, asit-baz dengesini bozmadığı, salisilatların kullanımından kaynaklanan kanamalara neden olmadığı belirtilmektedir. ¹¹⁹

Parasetamol, aspirine karşı da etkili bir alternatif olup, antiinflamatuvar etkisinin kuvvetli olması, vücutta kolayca tolere edilmesi ile aspirinin neden olduğu birçok yan etkiyi göstermemesi ve analjezik (baş, diş, çeşitli enfeksiyonlar, cerrahi operasyonlar, yaralanmaların neden olduğu ağrılar) ile antipiretik özelliklerinden dolayı halk arasında yaygın bir şekilde kullanılan bir ilaç olduğu vurgulanmaktadır. ¹¹⁹⁻¹²¹

Parasetamol oral olarak alındığında mide ve ince barsaktan tamamen emilir, karaciğerde metabolize olur, serum düzeyi 90-120 dakikada zirveye ulaşır, yarılanma ömrü 2-4 saat olup % 80 oranda biyolojik fayda sağladığı fakat rektal yolla alındığında biyoyararlılığının %30-40'larda olduğu ve yavaş absorplandığı bildirilmektedir. ^{5, 122}

Parasetamolun, alerjik reaksiyonlar ve deri döküntüleri gibi karşılaşılan yan etkileri yanında, kronik kullanımı veya aşırı doz alımıyla birlikte çeşitli kazalar, intihar vakalarına bağlı olarak hepatik ve/veya renal hasar ve hatta ölümler görüldüğü rapor edilmektedir.^{121, 123-126}

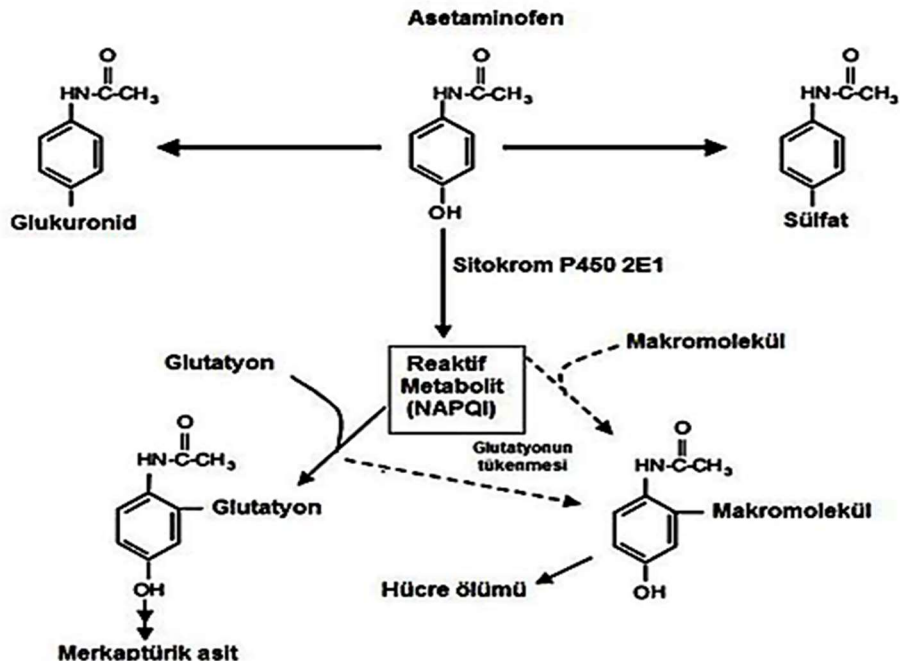
Bununla birlikte laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan çok farklı çalışmalarda parasetamolun aşırı doz uygulamasının başta karaciğer olmak üzere diğer dokularda toksisiteye sebep olduğu rapor edilmiş, hasarın 300 mg/kg ile 5 g/kg aralığında değişen dozlarda olduğu belirtilmiştir.¹²⁷⁻¹³²

2.2.2. Parasetamolün Biyotransformasyon-Biyoaktivasyon Mekanizması

Parasetamolun biyokimyasal metabolizması, majör ve minör olmak üzere iki şekilde karaciğer ve bir kısım da böbrekte olmak üzere glukuronidasyon, sülfasyon ve mikrozomal oksidasyon (sitokrom p450'ye bağlı) reaksiyonları ile gerçekleşmektedir. Parasetamol majör yolu kullanarak % 90'ı karaciğerde sülfat ve glukronit bileşikleriyle [üridin difosfoglukronil transferaz kullanılarak parasetamolün glukuronid konjugatına (PAR-GLUC), sülfotransferaz ile de sülfat konjugatına (PAR-SULP) dönüştürülerek] konjuge oluşturarak bir kısmı safraya bir kısmı kan dolaşımına geçmektedir. %2'lik kısım idrara değişmeden geçerken geriye kalan % 8'lik kısmı da minör yol ile hepatik sitokrom p450 enzimleri ile reaktif ve toksik bir metabolit olan N-asetil p-benzokinoimin (NAPQI) adlı bileşiğe dönüştürüldüğü belirtilmektedir.¹¹³ NAPQI metabolitinin bir kısmı protein arilasyonu oluştururken diğer bir kısmı ise glutatyon konjugatı meydana getirerek safraya gönderilmektedir. Glukuronidasyon ve sülfasyon basamaklarıyla oluşan metabolitler ile konjuge olmayan bileşikler vücut için toksik olmamakla birlikte idrarla dışarı atılmaktadır. Parasetamolün aşırı doz alımında toksisiteye sebep olan bileşik minör basamakta oluşan NAPQI (sitokrom P450'ye bağlı oksidasyon basamağında oluşur), serbest radikal oluşumu için oldukça elverişli olup, hızla redükte glutatyon (GSH) ile

bağlanarak Şekil 2.4’de görüldüğü gibi toksik olmayan merkapturik asit ve sistein metabolitlerine dönüştürülerek idrarla atılmaktadır. ^{133, 134}

Ancak parasetamolün aşırı doz alımlarında glutatyonun fazla tüketilmesiyle biriken NAPQI detoksifiye edilemeyeceğinden, NAPQI metabolitinin proteinler, lipidler ve DNA gibi makromoleküllere kovalent bağlanarak toksik etkiler meydana getirdiği ^{135, 136} ve dolayısıyla hücrede reaktif oksijen türlerinin oluşturduğu çalışmalarla desteklenmiştir. ¹³⁷⁻¹³⁹ Ayrıca NAPQI, Ca^{++} metabolizmasını düzenleyen proteinlerin yapısını denatüre ettiği ve sülfhidril gruplarını okside ettiği bildirilmiştir. ¹⁴⁰ NAPQI’ nın konsantrasyonunun artması hepatic nekroza ve ileri evrelerde de karaciğer yetmezliği ⁷ ile böbreklerde de hasar ^{8,9} oluşturduğu gözlenmektedir.



Şekil 2.4. Parasetamolün insan vücudunda dağılımı ve metabolizması gösterilmektedir. ¹⁴¹

2.2.3. Parasetamolün Toksik Etkileri

Başta karaciğer ve böbrek olmak üzere bazı organlar vücuda alınan kimyasal maddeleri toksik yapıya dönüştürürler. Oluşan metabolitler; membranda

makromoleküllere kovalent bağlanıp ya da nükleik asitler ile etkileşerek oksidasyon ve reaktif oksijen türlerini oluşturur ve toksisiteye yol açmaktadır. ¹⁴²

Parasetamolun, insan ve hayvanlarda aşırı dozda alınmasının en önemli yan etkisinin karaciğer ve böbrek toksikasyonunun olduğu bildirilmektedir. ¹³⁶ Doza bağımlı olarak ölümcül hepatik ve renal tübüler nekroz görülmesine ilave olarak hipoglisemi oluşturduğu belirtilmektedir. ¹⁴³

2.2.4. Parasetamol Kaynaklı Hepatotoksisite

Parasetamol vücuttan atılımının % 93'ü sülfat konjugatı olmak üzere glukoronid konjugatı ile gerçekleştirilir. Aşırı doz parasetamol alımında, sülfat konjugatının oranının % 43' lere düşmesi ve glukoronid konjugasyon oranının artması, glukuronidasyon hızının sınırlı olması, minör yolun önünü açarak sitokrom p450 sisteminin işleyerek toksik metaboliti NAPQI ortaya çıkarmaktadır. Bu metabolit GSH ile glutatyon konjugatı şeklinde detoksifiye edilmektedir. Ancak redükte glutatyon düzeyinin sınırlı olması reaktif NAPQI'nun hepatositlerde önemli makromoleküllere bağlanarak hepatotoksik etkiler ortaya çıkardığı bildirilmektedir. ^{144, 145}

Parasetamole bağlı karaciğer yetmezliğinin insidansı 90'lardan itibaren gittikçe artmıştır. ¹³⁷ Kanada'da parasetamoldan zehirlenen 1543 hastada yapılan bir araştırmaya göre, hastaların % 4.5' inde hepatotoksisitenin olduğu ve ölüm oranının yaklaşık % 0,1 olduğu belirtilmiştir. ¹⁴⁶ Ayrıca, Avrupa ve Amerika'da karaciğer yetmezliğine sebep olan ilaçlardan biri olup ¹³⁷ Amerika'da karaciğer yetmezliği vakalarının % 42'sine neden olduğu ve bu sebeple yılda 300.000'den fazla hastane yatışının yapıldığı rapor edilmektedir. ^{137, 147} Yedi ülkede parasetamol zehirlenmesine bağlı karaciğer transplantasyonlarının yapıldığı bir çalışmada; tüm karaciğer transplantasyon başvuruları içinde parasetamol zehirlenmesinin % 20'lik bir oranda olduğu ve bu oranın ülkelere göre

değiştirdiği (İrlanda'da % 52, İngiltere'de % 28, Fransa'da %18, Hollanda'da %8, İtalya'da %1) rapor edilmiştir. ¹⁴⁸

Parasetamole bağı hepatotoksisiteyi; açlık, diğer ilaçlarla etkileşim ve alkol kullanımı gibi faktörler de arttırmaktadır. Alkol kullanımı, hepatik sitokrom p450 enziminin, aktivitesini arttırıp, parasetamol etkisi ile oluşan toksik metabolitin birikimini hızlandırarak çok daha hızlı hepatotoksisiteye neden olmaktadır. ^{144, 149, 150}

Karaciğer hasarı ve şiddeti alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve alkalın fosfatazın (ALP) aktivite düzeyleri ile belirlenmektedir. ¹⁵¹ Bu testler, hepatositlerin (AST, ALT) ve biliyer sistemin bütünlüğü (ALP, γ -glutamil transferaz-GGT) ile ilgili fikir vermektedir. Karaciğer hasarı özellikle nekroz, lipid peroksidasyonunda yükselme ve glutatyon düzeylerindeki düşmeye bağı olarak ALT, AST, ALP aktivite ve bilirubin düzeylerinde önemli derecede yükselme ile belirlenmektedir. ¹⁵²

2.2.5. Parasetamol Kaynaklı Renal Toksikite (Nefrotoksikite)

Böbreklerin, vücutta homeostazının sağlanması, su, asit-baz ve elektrolit dengesi, endokrin fonksiyonlar ile atık ürünlerin atılımını gerçekleştiren ve vücut ağırlığının % 1'i oluşturan, kardiyak debinin % 20' sini alma kapasitesine sahip olduğu bildirilmektedir. ¹⁵³ Kan akımının yüksek oluşu, medüller interstisyumda toksik metabolitleri konsantre edebilme ve tübüler epitelde de özel taşıyıcıların mevcut olması gibi bazı sebepler nefronların hassasiyetine yol açmakta ve böylece diğer organlarla kıyaslandığında fizyolojik ve biyokimyasal özelliklerinin toksik hasara çok daha yatkın bir organ olduğu belirtilmektedir. ¹⁵³

Nefronlar heterojen yapıyla birlikte böbrekte bazı kısımlar toksik ajanlara hassas iken bazı kısımlar daha dirençli olabilmekte ve toksik ajanlara verecekleri etki de farklı olmaktadır. Proksimal nefronlar çok daha fazla taşıyıcı sistem bulunduklarından

birçok toksik metabolit için hedef bölge konumunda olup önemli metabolik reaksiyonların (GSH-bağlı) gerçekleşmesinden dolayı toksikasyona daha fazla uğradığı belirtilmektedir. ^{127, 142}

Parasetamolün aşırı doz alımında oluşan toksikasyonda hem glutatyon hem de sülfat harcanması ve metabolik yolun oksidasyona kayması ile hücre hasarına ve apoptozise neden olan lipid peroksidasyonu başlar ve oksidatif stres nefron boyunca farklı şiddette etkilenmektedir. Parasetamole bağlı akut böbrek yetmezliğinde böbrek fonksiyonları belli oranda etkilenmektedir. ¹⁴² Proksimal tübülün medüller kısımlara göre hasara karşı daha dirençli olduğu, tübül epitellerin yenilenme özelliği çok daha aktifken, glomerül ve medulladaki hücrelerin bu fonksiyonu daha pasif gerçekleştirdiği ve toksik maddeler ile karşılaşan nefronların belli bir düzeye kadar hasarı tolere edebildiği ifade edilmektedir. ¹⁵⁴ Parasetamolün toksikasyonu; doz, tür, cinsiyet ve benzeri farklılıklara bağlı olarak karaciğer ve/veya böbrekte toksikasyon ^{124, 155} oluşturduğu ancak karaciğer hasarının, böbreklerden çok daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. ^{156, 157} Parasetamolün uzun süreli kullanımlarında analjezik nefropati riski artmakta, hepatotoksisite olmaksızın nefrotoksisitenin görülmesinin çok nadir ve genellikle de geri döndürülebilir bir olgu olduğu ifade edilmektedir. ¹²⁴ Karaciğerde toksikasyonun daha sık görülmesini, glutatyon düzeyinin böbreklerden çok daha fazla olmasına bağlanmaktadır. ¹⁵⁸ Parasetamolün sitokrom p-450 sistemiyle oksidasyonu sonucu böbrekteki glutatyon tükenerek fare ve rat proksimal tübül hücrelerde hasar gösterilmiş ve muhtemelen de endoplazmik retikulum stresi ile bu durum artmaktadır. Ayrıca nitrik oksit gibi reaktif nitrojen radikallerini artırarak hücre hasarına yol açtığı belirtilmektedir. ^{123, 125}

Parasetamole bağlı nefrotoksisite az görülen bir vaka olup ¹⁵⁹ böbrek hasarının karaciğer hasarından bağımsız olabileceği bildirilmektedir. ^{157 155} Yapılan çalışmalarda, parasetamolün uzun süreli kullanımlarında nefropati riskini artırdığı, böbrek hastalıkları

ile kronik parasetamol alımının ilişkili olduğu belirtilmektedir. ¹⁶⁰ Parasetamol zehirlenmesi sonrası böbrek yetersizliği gelişen on yedi vakanın beşinde böbrek yetersizliği bulguları ¹⁶¹ buna ilaveten 44 vakayı içeren başka bir çalışmada hafif nefrotoksisitenin ortaya çıktığı rapor edilmektedir. ¹⁵⁷ Ayrıca, yüksek doz parasetamol kullanımı sonrasında 302 olguda hepatotoksisite gelişmekle birlikte bunların 239'unda akut böbrek yetmezliğinin de görüldüğü bildirilmektedir. ¹⁶² Parasetamol doz aşımında, böbrek toksisitesinin ¹⁶³ oluştuğu, hastaların yaklaşık %1-2'sinde böbrek yetmezliğinin geliştiği ve aynı zamanda hepatotoksisite de oluşturduğu rapor edilmektedir. ^{124, 157}

Alkol alımı, düşük proteinli diyetler, açlık ve p-450 enzimatik sistemini ilaçlarla (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin vb.) indüklemeye gibi bazı klinik durumlar, parasetamol nefrotoksisitesini arttırabildiği ifade edilmektedir. ¹⁶⁴

Böbrekte oluşan hasarının değerlendirilmesinde, glomerüler filtrasyon hızı, elektrolit emilimi, üre ve kreatinin gibi parametreler kullanılmaktadır. Ortaya çıkan anlamlı değişimler böbreğin fonksiyonel rezerv kapasitesi, idrar yolu ile atılan maddelerin kan değerleri ile böbrek epitel hücrelerinin kaybedilmesi gözlenmektedir. ¹⁶⁵

2.3. Serbest Radikaller

Serbest radikal; dış orbitallerinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron bulduran atom veya moleküler olup reaktif özellik taşıyan bu metabolitler yüksek enerjili, sürekli atak halinde, kısa ömürlü ve hücrenin mitokondrisinde oksijen tüketimi ile endojen ve eksojen birçok kaynaktan açığa çıkmaktadırlar. ^{166, 167} Oksijen hücrede enerji üretiminde kullanılan, reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif nitrojen (RNT) türlerinin oluşmasında etkilidir. ¹⁶⁸ Süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil ($OH^{\cdot-}$), peroksil (ROO^{\cdot}), alkoksil (RO^{\cdot}), tiyol (RS^{\cdot}), lipit peroksil (LOO^{\cdot}) radikalleri serbest oksijen türleri (Tablo 2.2) iken nitrik oksit (NO^{\cdot}) ve nitrojen dioksit (NO_2^{\cdot}) ise reaktif nitrojen türlerindedir ve kolaylıkla başka radikal olmayan reaktif türlere dönüşebilmektedirler (Tablo 2.3).

Bunlara ilaveten oksidanlar; singlet oksijen ($^1\text{O}_2$), hidrojen peroksit (H_2O_2), ozon (O_3), hipoklorik asit (HOCl), nitrik asit (HNO_2), peroksinitrit (ONOO^-), dinitrojen trioksit (N_2O_3) ve lipid peroksit (LOOH) gibi radikal olmayan diğ er reaktif türlerde mevcuttur.

169, 170

Tablo 2.2. Reaktif oksijen türleri (ROT).¹⁷¹

Radikaller		Nonradikaller	
Süperoksit	$\text{O}_2^{\cdot-}$	Singlet oksijen	$^1\text{O}_2$
Hidroksil	$\text{OH}^{\cdot-}$	Hidrojen peroksit	H_2O_2
Peroksil	ROO^{\cdot}	Hipokloröz asit	HOCl
Alkoksil	RO^{\cdot}	Hipobromöz asit	HOBr
Hidroperoksil	HO_2^{\cdot}	Ozon	O_3
Lipit peroksil	LOO^{\cdot}		

Tablo 2.3. Reaktif nitrojen türleri (RNT).¹⁷¹

Radikaller		Nonradikaller	
Nitrik oksit	NO^{\cdot}	Nitrik asit	HNO_2
Nitrojen dioksit	NO_2^{\cdot}	Nitrosil katyonu	NO^+
		Nitrosil anyonu	NO^-
		Dinitrojen trioksit	N_2O_3
		Dinitrojen tetraoksit	N_2O_4
		Peroksinitrit	ONOO^-
		Peroksinitrik asit	ONOOH
		Nitronyum katyonu	NO_2^+
		Nitril klorid	NO_2Cl
		Alkil peroksinitrit	ROONO

Serbest radikallerin lipid, protein ve nükleik asitler gibi makromoleküllerin yapısında zararlı etkilerine karşın düşük düzeylerde bulunmasının yararları vardır.¹⁶⁹ ROT ve RNT' lerin düşük düzeyi; vücutta fagositoz vasıtasıyla enfeksiyonlara karşın savunma, sitotoksik lenfosit ve makrofajların kanser hücrelerini yok etme, sitokrom p450 aracılığı ile ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, ATP (adenozin trifosfat) üretimi, hücre büyümesi gibi çok ciddi görevleri mevcuttur. Bunlara ek olarak hücre sel sinyalizasyon kapsamında; nükleer transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, kalsiyum salınımı, tirozin

amino asidinin fosfatlanma aktivasyonu, non-reseptör tirozin kinaz aktivasyonu, bazı sitokinler ve büyüme faktörü sinyallerinin aktivasyonu gibi çok önemli fonksiyonlar üzerinde etkilidirler. Ayrıca nöronlarca üretilen NO hayati bir transmitter molekül iken makrofajlar aracılığı ile üretilen NO ise immün yanıt için önemlidir. Süperoksit ve hidrojen peroksitin de ikinci haberci olarak görevlendirildiği bildirilmektedir. ^{169, 172, 173}

Serbest radikal türleri organizmada metabolizma ile üretilmekle beraber hücrel yaşlanmaya, doku-hücre yıkımına bağlı olarak zayıf immün sisteme, kalp-damar hastalıklarına, katarakta, bazı kanser türlerine ve sinir sistemi bozukluklarına yol açmaktadır. ^{174, 175}

2.3.1. Serbest Radikal Kaynakları

Serbest radikaller metabolik yollar, çevresel faktörler ve değişik kimyasalların oluşturduğu etkilere bağlı olarak hem endojen hem de ekzojen olarak oluşmaktadır. ^{174, 176} Serbest radikallerin endojen ve ekzojen olarak oluşumunu etkileyen faktörler aşağıda açıklanmaktadır. ^{177, 178}

Bazı endojen kaynakların oluşumu;

- Oksijenlerin aerobik solunumu sırasında elektron transport sistemi (ETS) tarafından katalizlenmesi,
- İnflamasyonda sitokinlerin salınmasıyla birlikte, nötrofil ve makrofajların ROT üretmesi,
- Lipid peroksidasyonu, ksantin oksidaz ve mitokondriyel sitokrom oksidaz gibi çeşitli kaynaklar,
- Düz kas hücreleri, plateletler ve araşidonik asit metabolizması,
- Otooksidasyon reaksiyonları sırasında ksantin oksidaz (XO) ile nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz gibi enzimlerle endoplazmik retikulumda sitokrom p450 sisteminde ortaya çıkan elektron kaçakları,

- Vücutta oluşan stres reaksiyonları ile kortizol ve katekolamin gibi hormonların uyarılması ve
- İmmün sistem hücreleri patojenlere yanıt olarak serbest radikal veya radikal olmayan türler meydana getirmesi ile oluşmaktadır.

Bazı eksojen kaynakların oluşumu;

- Ultraviyole, X-rays, gamma ve mikrodalga ışınları,
- Metal iyonları (demir, bakır, kadmiyum, nikel, krom, civa gibi),
- Yiyeceklerin pişirilirken yakılması,
- Orman yangınları, volkan faaliyetleri,
- Hava kirleticiler (asbest, mineral tozlar, bazı solventler, hipoklorit, kükürtdioksit, benzen, karbonmonoksit, formaldehit, egzoz gazı, ozon ve toluen gibi),
- Değişik amaçlar için kullanılan kimyasallar (temizlik ürünleri tutkal, boya, tiner, parfüm ve böcek ilacı gibi),
- Kloroform ve diğer trihalometanlar gibi su kirletici maddeler,
- İlaç toksikasyonları (Parasetamol, aminotriazol, bleomisin, doksorubisin, hiperbarik oksijen, klonazin, klosapin, 3,4-metilendioksimetamfetamin, nitrofurantoin, siprofloksasin, siklosporin, trisiklik antidepresanlar, troglitazon),
- Bağımlılık yapan kimyasallar (alkol, uyuşturucu ve sigara gibi).

2.3.2. Serbest Radikallerin Membran Lipidleri Üzerine Etkileri

Hücre membranı lipid ve proteinlerden meydana gelmektedir. Membranlardaki lipidler serbest radikal hasarına oldukça duyarlı olup lipid peroksidasyonuna maruz kaldığında son derece zarar görmektedirler.^{179, 180 178} Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan toksik ara ürünlerin fazla düzeyde üretilmesine bağlı olarak membranların geçirgenliği ve akışkanlığını olumsuz yönde etkilemekte ve meydana gelen membran hasarının geri dönüşümsüz olduğu bildirilmektedir. Oluşan metabolitler ikincil ajan gibi aktifleşerek

üretildiği ortamdan çok daha uzak bir alanda dahi etkisini göstermektedir.¹⁸¹ Lipit peroksidasyonu çeşitli türlerin elektrofilik etkileri ile başlatılmaktadır. Bir metilen grubundan (CH₂) bir hidrojen (H) atomunun koparılması ile karbon atomu (CH) üzerinde eşlenmemiş bir elektron bulunan karbon radikali oluşmaktadır. Molekül içi çift bağların pozisyonlarının düzenlenmesi ile konjuge dien yapısı meydana gelir ve oksijen molekülü ile reaksiyona girerek lipit peroksil radikalini (LOO[·]) oluşturmaktadır. Lipid peroksil radikalleri, membrandaki diğer çoklu doymamış yağ asitleri ile tepkimeye girerek radikaller oluşturur ve açığa çıkan H[·] parçacığı ile birleşip lipid hidroperoksitlerini (LOOH) meydana getirerek zincir reaksiyonlarının başlamasına sebep olmaktadır.^{169, 172, 173, 180, 181}

2.3.3. Serbest Radikallerin Membran Proteinlerine Etkileri

Serbest radikallerin proteinler üzerine etkileri, yapılarında bulunan amino asit çeşidine bağlı olarak değişmektedir. Bileşiminde doymamış bağ ve sülfür içeren biyomoleküller ile serbest radikaller çok daha reaktiftir. Buna bağlı olarak yapılarında triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin ve sistein gibi amino asitleri fazla bulunduran proteinler serbest radikallerle rahatlıkla reaksiyon vermektedirler.^{170, 179, 182} Proteinlerdeki tiyol grupların oksidasyonu, enzim aktivasyonu, membranlarda iyon ve metabolit geçişleri ve kontraktıl fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir.¹⁸³ Serbest radikaller, yapılarında 'Hem' içeren proteinleri de (oksihemoglobin, süperoksit ve hidrojen peroksit ile reaksiyona girerek methemoglobini oluşturur) etkilemektedir.^{184, 185} Serbest radikaller, hücre membranının yapısal proteinlerinin fonksiyonlarını ve enzim aktivitesini bozarak hasara yol açmaktadır. Reaktif türlerin sebep olduğu protein oksidasyonu, kararlı ve reaktif ürünler ile geçiş metallerinin etkileşimi sonucu radikaller oluşabilmektedir. Protein hidroperoksit türlerinin düzeylerinin artması sonucu çeşitli hastalıklar ve yaşlanmaya sebep olmaktadır.^{172, 186}

2.3.4. Serbest Radikallerin Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkileri

Endojen veya ekzojen faktörlerin etkisiyle reaktif oksijen ve nitrojen türleri DNA üzerine etki ederek hücrenin genetik materyalinin bozulmasına neden olmaktadır. Eksojen kaynaklar ile (iyonize edici radyasyon gibi) endojen kaynaklar (DNA replikasyonu ve rekombinasyonu gibi) sonucu oluşan serbest radikaller DNA'nın yapısındaki değişikliklerle birlikte mutasyon, kanser ve yaşlanmaya sebep olduğu bildirilmektedir.¹⁸⁷

DNA özellikle OH[•] gibi radikallerinin saldırılarına maruz kalarak deoksiriboz ve azotlu bazlarla hızlıca reaksiyona girerek hidrojen atomlarının koparılması veya eklenmesi (Özellikle, pirimidinin C4-C5 çift bağı hidroksil radikali ataklarına karşı oldukça hassastır) söz konusudur. Pürinler hidroksil radikal saldırılarına karşı duyarlı olup 8-hidroksi deoksiguanozin ve 8-hidroksi deoksiadenozin formamidopirimidinleri meydana getirmektedirler. Serbest radikal atakları sonucu polisentetaz (ADP-riboz) aktifleşerek hücre ölümü ve DNA'nın parçalanması aynı zamanda, elektron taşıma zincir sistemini de kısıtlayarak NAD⁺ düzeylerini azaltmaktadır.^{172, 173}

Çekirdek DNA'sının yanı sıra mitokondriyal DNA'da (mtDNA) da oksidatif hasarın gözlendiği çeşitli çalışmalarla desteklenmekte ve hatta mtDNA' da oksidatif baz hasarı çekirdek DNA'sından çok daha fazla olduğu bildirilmektedir. En etkin hücre içi ROT kaynağının mtDNA' da olması, hasar onarım sisteminin yetersizliği ve yaşa bağlı olarak mtDNA' da görülen mutasyonlardaki artışın sebep olduğu belirtilmektedir.^{188, 189}

2.3.5. Serbest Radikallerin Karbohidratlar Üzerine Etkileri

Serbest radikaller, karbohidratlar ile oksidasyona uğrayarak molekülden bir hidrojen atomu çıkarılmasıyla karbon merkezli radikal üretilmekte ve hyaluronik asit gibi yaşamsal biyomoleküllerde zincir kırılmalarına yol açmaktadırlar.¹⁷² Ayrıca ortaya çıkan hidrojen peroksit, peroksit ve okzoaldehid yapısındaki metabolitler meydana gelerek

DNA, RNA ve proteinlere bağlanmayla beraber aralarında çapraz bağ oluşturabildiklerinden dolayı antimitotik etki gösterdikleri ve kanser ile yaşlanma gibi hastalıklarda etkilerinin olduğu düşünülmektedir. ¹⁶⁹

2.4. Antioksidan Savunma Sistemi

Antioksidan savunma sistemleri, vücuda farklı kaynaklardan alınan, fizyolojik koşullarda reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engelleyen veya ortamda bulunan türleri belli bir düzeyde tutan, enzimatik veya nonenzimatik sistemler şeklinde iki grup halinde sınıflandırılan ^{189, 190} ve aşağıdaki şekillerde etkilerini gösteren sistemlerdir.

1. Süpürücü etki (Serbest oksijen türlerini tutarak); Antioksidan enzimler, küçük moleküller bu yolla etkisini göstermektedirler. ¹⁹¹
2. İnaktifleştirici etki (Radikallerle etkileşerek bir hidrojen aktarım aktivitesini azaltma); vitaminler ve flavonoidler gibi maddeler yöntemler ile etki göstermektedirler. ¹⁹²
3. Zincir kırıcı etki (Radikalleri bağladıktan sonra zincirlerini kırıp fonksiyonlarını inhibe ederler); hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller etkilerini bu yola kullanmaktadırlar. ¹⁹³
4. Onarıcı etki (Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması) göstermektedirler. ¹⁹⁴

2.4.1. Antioksidanların Sınıflandırılması

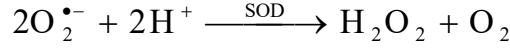
Antioksidanlar genel olarak endojen ve eksojen ile enzimatik ve enzimatik olmayanlar şeklinde sınıflandırılmaktadır.

2.4.2. Bazı Enzimatik Antioksidanlar

Genel olarak endojen şekilde oluşmaktadırlar ve bazıları; süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon S-transferaz (GST), katalaz (CAT), mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi, hidroperoksidazlardır. ¹⁶⁹

2.4.2.1. Süperoksit Dismutaz (E.C.1.15.1.1)

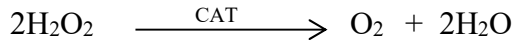
Süperoksit dismutaz (SOD), süperoksit radikallerinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştürülmesini sağlayan bir metalloenzimdir.



Tepkime sonunda membrandan geçemeyen süperoksit radikali membranı aşabilen hidrojen peroksit'e dönüşmektedir. Hidrojen peroksit, geçiş metalleri varlığında Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları ile önemli ölçüde reaktif hidroksil radikallerine dönüşmektedir.¹⁹⁵ Bu nedenle SOD aktivitesindeki artıştan kaynaklanan aşırı H₂O₂ birikiminin ancak CAT ve GPx enzimleri ile kontrol altına alındığı bildirilmektedir.¹⁹⁶

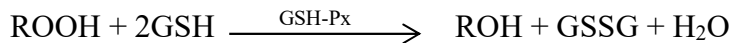
2.4.2.2. Katalaz (EC: 1.11.1.6)

Katalaz (CAT) çoğunlukla peroksizomlarda, az miktarlarda da sitozolde ve mikrozomal fraksiyonda H₂O₂'yi oksijen ve suya dönüştürerek hidroksil radikaline dönüşümünü önler. Ayrıca katalaz enzimi hidrojen peroksit varlığında peroksidaz enzimiyle ile metanol, etanol gibi alkoller, formaldehid, asetaldehide yükseltgerler.^{197,}
¹⁹⁸



2.4.2.3. Glutasyon Peroksidaz (E.C.1.11.1.9)

Elektron kaynağı olarak glutasyonu kullanan GPx, hidrojen peroksit ve organik hiperoksitlerin indirgenmesini sağlayan, mitokondri, sitozol ve hücre membranlarında bulunan, tetramer yapısına sahip dört selenyum atomu içeren ve lipit peroksidasyonunu inhibe eden bir enzimdir.¹⁹⁶



Reaksiyon sonunda oluşan okside glutatyon (GSSG), glutatyon redüktaz (GSH-R, GR) etkisi ile tekrar indirgenmiş glutatyon (GSH) formuna çevrilmektedir. Her iki enzim de sitozolde en yüksek miktarda bulunmaktadır. GPx eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidan olup hücrenin yapısını ve fonksiyonlarını korumaktadır. ¹⁹⁹

2.4.3. Enzim olmayan antioksidanlar

2.4.3.1. Redükte Glutatyon

Glutamik asit, sistein ve glisin amino asitlerinden oluşan, düşük molekül ağırlıklı bir tripeptit olan, hücrede (sitozol, mitokondri ve nükleusta) büyük oranda indirgenmiş (tiyol) ve diğer kısmı da okside glutatyon (GSSG) halde bulunan bir antioksidandır. ²⁰⁰

Redükte glutatyon (GSH) özellikle hidroksil ve singlet oksijen gibi reaktif oksijen türleri, diğer serbest radikal ve peroksitler ile tepkime vererek hücreyi zararlı etkilere karşı korumaktadır. Proteinlerdeki –SH (sülhidril) gruplarını redükte halde tutar böylece protein ve enzimlerin hasarlanması engellenmektedir. ²⁰¹

2.4.3.2. Enzim olmayan diğer antioksidanlar

Hem endojen (glutatyon, melatonin, seruloplazmin, transferrin, miyoglobin, hemoglobin, ferritin, kreatinin, bilirubin, sistein, metiyonin, ürat, laktoferrin, albümin, sitokinler vb.) hem de eksojen [α -tokoferol (vitamin E), β -karoten, askorbik asit (vitamin C), folik asit (folat)] kaynaklıdır. Eksojen antioksidanlar ilaç şeklinde de alınmakta ve aşağıda da bazıları sınıflandırılmaktadır. ^{171, 202}

İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar;

- Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)
- NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri,
- Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
- Rekombinant süperoksit dismutaz

- Trolox-C (vitamin E analogu),
- Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GSH-Px aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)
- Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)
- Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)
- Nötrofil adezyon inhibitörleri
- Sitokinler (TNF ve IL-1)
- Barbitüratlar
- Demir şelatörleri.

2.5. Sitokinler

İmmün sistem; canlıyı hastalıklara karşı korur, patojen ve tümör hücrelerini tanıyarak etkilerini yok etmektedir. Bu mekanizma, doğuştan ve sonradan kazanılan immün sistem olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Doğuştan gelen immün sistem, organizmaya ait olanı ve olmayanı ayırt edebilirken, patojenleri birbirinden ayırt edememektedir. Sonradan kazanılan immün sistemde de patojenler ve yabancı maddeler ayırt edilerek, B ve T lenfositler başta olmak üzere makrofaj ve diğer hücrelerce spesifik yanıt verilmektedir. Ayrıca bu yabancı maddelere karşı bir bağışıklık kazandırılmaktadır.²⁰³

Vücutta oluşan anormal hücreler ve enfeksiyonların birçoğu, immün sistemin fonksiyonları ile kısa sürede kontrol altına alınabilmekte ve bu organizmalar onarılarak, etkileri inhibe edilerek sağlığın korunması sağlanmaktadır. Bağışıklık sisteminde enfeksiyona karşı gösterilen ilk tepki inflamasyon olup²⁰⁴ kızarıklık, şişme, ağrı, ateş ile hücresel fonksiyonların azalma belirtileriyle kendini göstermektedir. İnflamasyonda yaralanma ya da enfekte olma, hücrelerce salınan eikosanoidler (prostaglandinleri ve lökotrienler) ve sitokinler tarafından oluşturulmaktadır.²⁰⁵

Sitokinler; immün sistem hücrelerini aktive eden, hücreler arasında belli bir etkileşimi olan, ~5–20 kDa (kilodalton) ağırlığında, peptid veya glikoprotein yapısında, birçok hücre popülasyonu tarafından üretilen (embriyo, periferal kan lenfositleri, makrofajlar, oviduktal ve endometriyal hücreler) fakat baskın üreticileri; yardımcı T hücreleri (Th) ve makrofajlar olan moleküllerdir.²⁰⁶⁻²⁰⁸ Lenfokin (lenfositler tarafından üretilen), monokin (monositler tarafından üretilen) gibi hücrelerde üretilenler ile kemokin (kemotaktik aktiviteye sahip), interlökin (bir lökosit tarafından üretilen lökositler arasında iletişim sağlayan) ve interferonlara genel olarak sitokin adı verilmektedir.^{208,209}

Sitokinlerin biyolojik aktiviteleri, molekül yapıları, hastalıkların (kanser, otoimmün lenfoproliferatif sendrom, AIDS, iskemik hasar, Parkinson, Alzheimer gibi nörodegeneratif hastalıklar, insülin direnci ve obezite) tanı ve seyrinde aktif rol almaları ve tedavi edici ajanlardaki önemleri üzerine yapılan çalışmalar ile son dönemlerde özellikle kanser, inflamasyon, immünoloji gibi birçok alanda üzerinde araştırmalar devam etmektedir. Apoptozis (programlı hücre ölümü), kanser vakalarında hücre çoğalmasını baskıladığından, kanserin gelişim ve ilerlemesine katılır. Sitokinlerin kanserli ve normal hücrelerde büyüme ve canlılık kazandırması hastalıklarda apoptozis ve sitokinlerin etkileşimlerini ortaya koyarak kanser vakalarında belirteç olarak kullanılmaktadır.²¹⁰⁻²¹²

Sitokinler, kanser hücreleri üzerine direkt inhibe etkisi yaparak tümörde regresyona sebep olabilirler ve vücutta antitümör etkilerin artırılmasında önemli rolleri vardır. Fakat bazı sitokinler, malign hücreler için büyüme unsuru olabilir ve etkilerinin inhibe edilmesi ile tedavi oluşturulabilir.^{213,214} Sitokinler genellikle tümörlü dokuların tepkilerini göstermekte²¹⁵ ve bazı hastalıklarda tedaviye yanıt ve prognoz hakkında bilgi vermektedirler.^{213,216} Bilimsel çalışmalar, metabolik sendrom ve bileşenleri ile ilgili

başlıca sitokinlerin TNF- α , IFN- γ , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, IL-21 ve IL-33 rolü olduğunu göstermektedir. ²¹⁷

2.5.1. Sitokinlerin Genel Özellikleri

- Hücrelerde büyüme, farklılaşma, aktivasyon, kemotaksi, apoptoz, fibrozis gibi çeşitli etkilerde rolleri bulunmaktadır. ^{218, 219}
- Çeşitli uyarılarla kalıcı olamayacak biçimde bir süre salgılanır. Etkisi kısa süreli, üretimi sınırlı, bölgesel, depolanamayan ve kendi kendini kontrol edebilen özelliklere sahiptir. ^{218, 220, 221}
- Farklı antijenlere karşı yanıtta salgılanan immün sistem ve inflamatuvar reaksiyonları düzenleyen özelleşmiş polipeptid biyomoleküllerdir. ²¹⁸
- Yüksek oranda biyolojik aktivite gösterirler. Spesifik reseptörü olan hücrelerde 10^{-10} - 10^{-15} mol/L konsantrasyonlarda bile etkisini göstermektedirler. ^{208, 218}
- Çeşitli hücreler tarafından üretilir. ^{206, 222}
- Farklı sitokinleri aynı hücreler salgılayabilir fakat etkileri aynı ya da benzer olabilir ki bu şekilde birçok farklı hücre tiplerine etki etmelerine pleiotropizm denilmektedir. ²¹⁸
- Bir sitokin türü başka sitokinlerin ekspresyonunu uyarır ya da baskılayabilir: Sitokinler sinerjik etki (iki sitokinin toplam etkisinin, tek başına bir sitokinden çok daha nitelikli olması) ve antagonistik etki gösterebilir (bir sitokin tarafından oluşturulan etkinin farklı bir sitokin tarafından inhibe edilmesi). ^{208, 218}
- Sitokinler kontrollü iletişim ağını sürdürmektedirler. ²¹⁸
- Endokrin hormonlara benzemelerine rağmen etkileri hormonlardan farklıdır ²²³. İmmün ve nonimmün hücrelerden sentezlenen sitokinlerin; salgılayan hücrenin kendisi olabileceği gibi (otokrin etki), yakındaki hücelere (parakrin etki) veya bazı

durumlarda uzak hücelere (endokrin etki) etki etmektedirler. IL-1 gibi bazı sitokinler de hem parakrin hem de otokrin etki göstermektedirler. ^{206, 207, 224}

- Sitokin reseptörlerinin ekspresyonlarını belirli spesifik sinyaller düzenleyerek hücelerin tepkilerini değiştirebilir ve ihtiyaç halinde yeni bir gen transkripsiyonu gerekmektedir. ^{221, 225}
- Yalnız immün hücelerde değil, tüm hücelerde etki gösterebilir ve işlevlerine göre pro- ve anti-inflamatuar veya yardımcı T hüceleri (Th) ile ilişkili ve düzenleyici (Treg) hücelere olarak çok çeşitli şekillerde sınıflandırılabilirler. ^{218, 222}

2.5.2. Sitokinlerin Sınıflandırılması

Sitokinler yapılarına veya fonksiyonlarına göre farklı şekillerde sınıflandırılırken temel olarak;

- İnterlökinler; IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-18, IL-33
- Hematopoietin ailesi; IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12, IL-13, IL-15, IL-21, IL-23, GM-CSF, G-CSF, Growth hormon, Prolaktin, Eritropoietin/hematopoietin
- İnterferonlar; IFN- α , IFN- β , IFN- γ , IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24
- TNF ailesi; TNF- α , TNF- β , CD40L, Fas (CD95), BAFF, APRIL, LT β
- İnterlökin 17 Ailesi; IL-17 (IL17-A), IL-17B, C, D, F
- Kemokinler; IL-8, CCL19, CCL21, RANTES, CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α) gruplandırılabilirler. ²²⁶

Fonksiyonlarına göre sitokinler 4 gruba ayrılırlar ²²¹;

Doğal bağışıklığa katkısı bulunanlar; Tip I interferonlar (IFN), Tümör nekrotizan faktör (TNF), İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6), Kemokinler

Lenfosit aktivasyonu, büyüme, T lenfositlerin spesifik antijenleri tanımlarına yardımcı olanlar; İnterlökin-2 (IL-2, T-hücresi büyüme faktörü), İnterlökin-4 (IL-4, IgE sentez regülatörü), Transforming büyüme faktörü-b (TGF-b)

Bağışıklık sistemi ile inflamasyonu düzenleyenler: İnterferon γ (IFN- γ , Mononükleer fagositlerin birincil aktivatörü), Lenfotoksin (LT, Nötrofil aktivatörü), İnterlökin 10 (IL-10, Mononükleer fagositlerin negatif regülatörü), İnterlökin-5 (IL-5, Eosinofil aktivatörü), İnterlökin-12 (IL-12, Naturel Killer – NK ve T hücre stimülatörü)

İmmatür lökosit büyüme ve farklılaşmasına yardımcı olanlar; c-kit-ligand, İnterlökin-3 (IL-3, Koloni stimüle eden faktör), Granulosit-makrofaj koloni simulatör faktör (GM-CSF), Monosit-makrofaj koloni uyaran faktör (M-CSF), Granulosit koloni stimülatör faktör (G-CSF), İnterlökin-7 (IL-7), İnterlökin-9 (IL-9), İnterlökin-11 (IL-11).

Ayrıca TNF, IL-1, IFN, IL-6, IL-12, IL-17 ve IL-18 proinflamatuvar sitokinler iken; IL-4, IL-10, IL-13, IFN ve TGF- β anti-inflamatuvar sitokinleri oluşturmaktadır. ²⁰⁸

Bazı sitokinler

2.5.3. Tümör Nekroz Faktör- α

İlk defa LPS (lipopolisakkarit) ile tedavi edilen hayvanların serumunda bir tümör nekroz aracısı olarak tanımlanıp TNF- α (kaşektin) ve TNF- β (lenfotoksin) olmak üzere iki şekilde bulunmaktadır. ²²⁷ TNF'nin lipid metabolizması, koagülasyon, insülin direnci, endotel fonksiyon ve otoimmün hastalıklar üzerine etkileri olan proinflamatuvar sitokindir. ^{228, 229} TNF ailesi üyeleri; hayatta kalma ve ölüm sinyallerini hücrelere iletebilme ayrıca hücre çoğalması, farklılaşma, apoptoz ve immün yanıtların modülasyonu ve inflamasyonu indüklemeye gibi önemli süreçlerde görev almaktadırlar. ²²⁸ Yüksek düzeydeki enfeksiyonlarda ilk salınan sitokinler arasında olan TNF- α fazla miktarda üretilerek sistemik ve patolojik olaylara neden olmaktadır. Gram (-) bakterilere ve başka enfeksiyöz mikroplara karşı oluşturulan akut inflamatuvar tepkinin ana belirtecidir. ^{221(s.73)} TNF- α , reseptörlerinin aynı anda birçok yerde bulunma yeteneğine bağlı olarak multibl sinyal üretmeyi aktifleştirmesi ve çok fazla miktarda gen ekspresyon, indüklemeye veya baskılama gibi etkileri olan sitokindir. ²³⁰

B, T hücreleri ve makrofajların uyarılmasını sağlayarak kemokinlerin (RANTES, IL-8, MIP-1 gibi) ve diğer proinflamatuvarları (IL-1, IL-6, GM-CSF) sentezler ve IL-1, IL-6 ve IFN' ler ile sinerjik etkiler göstermektedir. Başlıca monosit ve makrofajlarda olmak üzere B ve T hücreleri, NK, mast hücreleri tarafından TNF' nin sentezlenmesi, çeşitli uyarılarla (bakteri, protozoa ve bazı tümör hücreleri) gerçekleşmektedir. ^{221, 231}

TNF hayvan deneylerinde makrofaj ve sitotoksik T hücrelerin antitümör fonksiyonların birçoğunda etkili olduğu ancak tüm tümörler için etkili olmadığı, etkisini doğrudan tümör hücrelere değil, muhtemelen tümör dokularının damarlanmasında olumsuz etkiler göstererek nekroz oluşturduğu rapor edilmektedir. ²³²

2.5.4. İnterlökin-1

Lökositlerden salgılanarak lökositler arasında iletişimi sağlayan sitokinler olup, kemotaktik etkiye sahip olanlara kemokin denmektedir. İnterlökin-1, sitokinler içinde bir aracı molekül olmakla birlikte monositler (kan ve plasenta), doku makrofajları (alveoler makrofaj, kupffer hücreleri, sinovyal hücre ve peritoneal makrofaj) ve lenfositlerden (TH, B hücre NK hücreler) sentezlendiği ve salgılandığı belirtilmektedir. Ayrıca vasküler, beyin (astrosit, mikroglia), deri (langerhans) ve diğer hücrelerin (dendritik, nötrofil, fibroblast) IL-1 kaynağı olduğu ifade edilmektedir. ²³³

IL-1'lerin; IL-1 α ve IL-1 β ve IL-1Ra (IL-1 reseptör antagonisti) olmak üzere üç ligandı mevcut olup temel olarak IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33'ten oluşmaktadır. ^{221, 234} IL-1 α ve IL-1 β 'nin inflamatuvar yanıtta aktif olduğu ve ikisinin de önce propeptid olarak salındığı sonra olgun forma dönüştüğü belirtilmektedir. Dolaşımda en çok bulunan Pro-IL-1 β biyolojik olarak inaktiftir ve IL-1 β 'ya dönüşünce aktifleşir ancak; Pro-IL-1 α aktiftir ve dönüştüğü IL-1 α çok daha aktiftir. ²²⁸

IL-1' in diğer sitokinlerden çok daha güçlü olduğu, serumdaki düzeyinin çok daha düşük (10 pg/mL altında) olmasına bağlanmaktadır. İnterlökin-1 yanıtta akut faz

proteinlerinin üretimi, ateş yüksekliği, deneysel artrit modellerinde rol oynadığı ve Th1 ve Th17 yanıtlarını arttırdığı vurgulanmaktadır İmmun sistem hücreleri üzerine IL-1, çoğu zaman IL-6 ve TNF ile birlikte (özellikle enfeksiyon ve yangısal reaksiyonlarda) sinerjik etki oluşturmaktadır. ²³⁵

TNF ile birlikte etki gösteren IL-1, TNF' ye benzer olarak enfeksiyon ve diğer inflamatuvar uyarılara karşı yanıtın bir bileşenidir. ^{221(s.74)} Proinflamatuvar sitokin olan IL-1 β , endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu hızlandırarak ve akut faz yanıtına sebep olmaktadır. ²³⁶ İnterlökin-1 β , yağ doku inflamasyonunu düzenleyerek obezitede gerçekleşen karaciğer yağlanması üzerinde olumlu role sahip olduğunu bildirmişlerdir. ²³⁷

2.5.5. İnterlökin-33

Hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etki gösterebilen IL-33'ün, IL-1'den eksprese edilen ve benzer özellikler gösteren bir nükleer sitokindir. ²³⁸⁻²⁴¹ Ayrıca, molekül ağırlığı 30.000 Da, öncü bir protein olarak sentezlenen IL-33'ün hem kaspaz-1 ^{241,242} hem de kaspaz-3 ²⁴² tarafından molekül ağırlığı 20.000-22.000 Da arasında olan bir forma dönüştürülmektedirler.

Endotel hücrelerde hücre içi transkripsiyonel düzenleme, alerjik inflamasyon, eozinofil homeostazı ve insan astımında önemli roller oynamaktadır. ^{236, 243, 244}

Schmitz ve ark.'nın ²⁴¹ farelerde IL-33 enjeksiyonunun akciğerde inflamatuvar yanıtla ilişkili patolojik değişiklikler oluşturduğunu bildirmektedir. Ayrıca insan preadipositlerinde ve adipositlerinde IL-33 gen ekspresyonu tespit edilerek ²⁴⁵ obezitede ortaya çıkabilen yağ dokusu inflamasyonunun önleminde ²⁴⁶ koruyucu fonksiyonuna bağlı olarak ateroskleroz riskini azalttığı bildirilmektedir. ^{247,248} Diyabet kaynaklı böbrek hastalarında insülin direnci ve mikroalbuminüriye bağlı olarak serum IL-33 düzeyinin arttığı belirtilmektedir. ²⁴⁹

Yapılan çalışmalarda, IL-33'ün, alerjenlere, parazitlere veya virüslere maruz kaldıktan kısa bir süre sonra alerjik inflamasyonun başlaması için, ILC2'lerin (doğuştan gelen lenfoid hücrelerin) büyük miktarda IL-5 ve IL-13 üretimine katkısının olduğunu göstermektedir. ^{241, 250} IL-33'ün hücre hasarı veya mekanik yaralanma sonrası hücre dışı alana serbest bırakılabildiği ^{242, 251} ve bu nedenle travma veya enfeksiyon sonrası doku hasarının immün sistemini uyarması için hücre içi alarm sinyali olarak işlev gördüğü rapor edilmektedir. ^{242, 251}

2.5.6. Sitokinler ve Karaciğer

Normalde karaciğerde bulunan tüm hücreler, çevresindeki hücreleri (parakrin etkisi) veya kendilerini (otokrin etkisi) uyararak, sitokin üretimine ve bir inflamatuvar tepkinin çoğalmasına (örneğin nötrofil aktivasyonu) yol açan sitokinleri sentezlemektedirler. ²⁵²

Bazı önemli ilaç sınıfları veya çeşitli etkilerle klinik öncesi hepatotoksisite göstermesi ile parankimin hem nekroz hem de apoptozis ile ilişkili olarak TNF α , IL-1 β ve IL-6 gibi immün yanıtın moleküler mediatörlerinde yükselme gözlenmektedir. Böylece, TNF- α , IL1- β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler, karaciğerde ve hepatik toksik yaralanma sırasında hem karaciğerden hem de uzak bölgelerden kan dolaşımına salmaktadır. ²⁵³ Doku hasarına hücrel yanıt olarak üretilen sitokin sinyalleri, hücrel tepkilerin biyobelirteçleri olarak kullanılmaktadır. Plazmadaki sitokin düzeylerindeki değişiklikler hızlıdır ve beraberinde plazmatik transaminaz artışı ile karaciğerde lezyonlarla görünür histolojik oluşumun önüne geçebilmektedirler. Kısa yarı ömürleri göz önüne alındığında, sitokinler hızlı bir şekilde seviyelerine geri döner ve bu nedenle hasarın geri dönüşümünün etkin göstergeleri olabilmektedirler. Sitokinlerin önemli bir avantajı, hem kemirgenlerden hem de insandan plazmada kolayca değerlendirilebilmeleridir. ²⁵⁴

Toksik ajanlara maruz kalmayı takiben hedef organda ilk olarak, TNF α , kemokinler ve reaktif oksijen ile azot türleri gibi yüksek seviyelerde inflamatuvar mediatörleri (özellikle TNF α ve IL1) bulunarak, parasetamol^{255, 256}, tiyoasetamid^{252, 257} veya galaktozamin/LPS gibi ilaçlarla tedavi edilen farelerin/sıçanların karaciğer veya plazmasında saptanmıştır.²⁵⁸

2.5.7. Sitokinler ve Böbrekler

Kronik böbrek hastalığı; glomerülonefrit, hipertansif nefropati, interstisyel nefrit ve diyabet nefropati gibi durumlara bağlı olarak gelişen çok yönlü bir hastalıktır. Bazı çalışmalar kronik böbrek hastalığının immün aracılı inflamatuvar bir durum olduğunu ve böbrek fonksiyonunun azalması ile inflamatuvar belirteçlerde bir yükselmenin olduğunu göstermektedir.²⁵⁹

Bazı sitokinler inflamasyonda kilit rol oynayarak kronik böbrek hastalıklarının gelişmesine yol açmaktadır.²⁶⁰ Böbrek rahatsızlıklarında IL-12 ve IL-18 plazma seviyelerinde yükselme ile²⁶¹ IL-7 seviyelerinde azalma²⁶² olduğu bildirilmektedir. Ayrıca IL-33 ve reseptör alt ünitesi ST2'nin böbrek hastalarında yüksek düzeyde görülen paratiroid hormonunun (PTH) düzenleyici bir hedefi olabileceğini ve kemik metabolizmasını etkileyebileceğini göstermektedir.²⁶³ IL-33'ün fonksiyonel bir ST2 ligandı olarak tanımlanmasından bu yana, IL-33/ST2 ekseninin immünomodülatör ve inflamatuvar dair çalışmalar mevcuttur.^{238, 264} Serum sST2, bağışıklık kazanmış hastalıkların düzenlenmesinde de rol oynayabilmektedir.²⁶⁵

Ayrıca farklı dozlarda uygulanan parasetamol toksisite çalışmalarında hasarlı böbrek dokusu sitokin (TNF- α , IL-1 β ve/veya IL-33) düzeylerinde yükselmenin olduğu saptanmıştır.^{266, 267}

2.6. Kaspazlar

Fizyolojik ya da patolojik şartlarda görülen apoptozis; toksik kimyasallar, kemoterapötikler, iyonize radyasyon ve oksidanların yol açtığı, hızlı gelişen, genler tarafından düzenlenen, morfolojik değişikliklere dayanan programlı hücre ölümü olarak adlandırılmaktadır. ^{268,269} Apoptozun; oksidatif stres, sitokinler, kaspazların aktivasyonu ve inflamatuvar yaralanma ile tetiklenerek kanser, viral enfeksiyonlar, otoimmün ve nörolojik bozukluk gibi birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı gözlenmektedir. ²⁷⁰

Genel olarak apoptozun düzenlenmesinde kaspazlar, kalsiyum, seramid, p53, sitokrom-c gibi proteinler, mitokondri, Bcl-2 bu gibi moleküllerin fonksiyonları vardır. ²⁷¹ Apoptozisi düzenleyen genler; kaspaz olarak bilinen sistein proteazlar olup aspartik asitten sonraki peptid bağı kırıcıları bilinmektedir. Yaklaşık yüz farklı hedef proteini keserek apoptoza neden olan kaspazlar hücrede inaktiflerdir ancak proteolitik olarak birbirlerini aktifleştirmektedirler. ²⁷²

Kaspazlar; DNA onarımı ve replikasyonu için gerekli enzimleri inhibe ederek hücre iskelet proteinlerini kesip hücre zarının tomurcuklanmasına yol açmaktadırlar. Apoptoz sürecinden 1 saat veya daha uzun bir süre sonra DNA' da tek iplikte bir çentikle başlayan karakteristik ve geri dönüşümü olmayan parçalanmanın olduğu bildirilmektedir. ²⁷³ Tüm bu verilere rağmen apoptozisin mekanizması tam anlamıyla aydınlatılmamakla beraber apoptozisle kurulan önemli bağlantının kaspazların aktivasyonu olduğu düşünülmektedir. ²⁷⁴ Apoptotik süreçte en önemli fonksiyonun kaspaz-3'e ait olduğu ve kaspaz-9'nda ona benzer özellikler gösterdiği rapor edilmektedir. ²⁷⁵ DNase (deoksiribonükleaz) aktivasyonunun gerçekleşmesine neden olan kaspaz-3'ün DNA hasarında doğrudan payının olduğu belirtilmektedir. ²⁷⁶

Kaspazlar 3 ana gruba ayrılırlar; ²⁷⁷⁻²⁷⁹

I- Başlatıcı kaspazlar; (Kaspaz-2,8,9,10); Apoptozisi başlatanlar kaspazlardır.

II- Efektör kaspazlar (Kaspaz-3,6,7); Apoptozisi yürütenlerdir.

III- İnflamatuar kaspazlar (Kaspaz-1,4,5,11,12,13,14); Sitokin sekresyonu ve inflamasyondan sorumludurlar. Ayrıca kaspaz-1, -4 ve -5 tetrapeptidlerdir ve kendi kendilerine aktive olabilmektedirler.

Apoptozisle ortaya çıkan ölüm sinyallerini başlatıcı kaspazlar efektör kaspazlara iletirler. Bu durumda ilgili proteinler efektörler tarafından parçalanarak apoptotik hücre morfolojisi açığa çıkmaktadır. Bir kaspaz inhibitörleri ailesi olan IAP (inhibitors of apoptosis) kaspazları inhibe ederler ve böylece apoptotik mekanizma durur. Bu inhibitörler birçok malign hücre tarafından ifade edilmesine ilave olarak hücre siklusunu da etkisi altına alarak apoptozisi durdurabilmektedirler. Kaspazdaki bozunmalar otoimmün hastalıklara, kanser ve bazı nörolojik bozukluklara yol açmaktadır.²⁸⁰ Kaspazlar apoptozisi aktive eden sinyaller ile etkin hale gelir, apoptozisin her üç aşamasında da doğrudan rol alırlar.²⁸¹

Mitokondri iç membranında bulunan bir protein olan sitokrom-c' nin de apoptozis sürecinde bir fonksiyonu olduğu saptanmış, stres durumlarında serbestleştiği ve apoptotik süreçte Kaspaz-3 aktivasyonunda önemli rol oynadığı belirtilmektedir.²⁸² Bu yüzden sitokrom-c'nin sitoplazmaya geçmesi apoptozisin başlayarak hücrenin geri dönüşümsüz bir yola girildiğini ifade eder. Sitokrom-c, mitokondriden apoptozis-indükleyici faktör (AIF) ile birlikte sitoplazmaya²⁸⁰ geçerek sitoplazmik protein olan APAF-1'e (apoptotic protease activating factor-1) bağlanıp (ATP harcanır) "apoptozom" denen kompleksi oluşturulur ve inaktif olan prokaspaz-9'u sonra prokaspaz-3'ü aktive eder ve aktif kaspaz-3 de ICAD'ı (inhibitör of caspase deoksiribonükleotid) CAD' a (caspase active deoksiribonükleotid) dönüştürerek kaspaza bağlı apoptozis mekanizması başlatılmaktadır.²⁸³

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Deney Hayvanları

Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun (HADYEK) 25.08.2017 tarih ve 75296309-050.01.04-E.1700238620 sayılı karar ile yürütülen çalışmada kullanılan hayvanlar; 250-300 g ağırlığında, 35 adet Sprague Dawley erkek rat olup Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden (ATADEM) temin edildi ve uygulama bu merkezde yapıldı. Ratlar, gruplar arasında istatistiki fark olmayacak şekilde tartılarak yedişerli olmak üzere beş gruba ayrıldı. Hayvanlar 24-25°C sabit sıcaklık ve on ikişer saatlik karanlık-aydınlık döngüsü sağlanarak kafeslerde tutuldu. Ratların deney öncesi bir hafta ortama uyumları sağlandı ve çalışma süresince standart pelet yem ve su ile *ad-libitum* olarak beslendi.

3.1.2. Deneylerde Kullanılan Kimyasallar

Parasetamol: Ticari olarak satılan Parol® tablet (500 mg/tablet) porselen havanda toz halinde öğütüldükten sonra tartımı yapıldı, distile su ile süspansiyon edildi ve parasetamol uygulanacak gruplara 1 g/kg tek doz oral olarak uygulandı. ^{120, 284}

Sodyum pentaborat: Sodyum pentaborat ($\text{NaB}_5\text{O}_8 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) bileşiği ticari olarak bir firmadan temin edildi. 50 ve 100 mg/kg'lık dozlar distile su ile çözülerek ratlara oral olarak uygulandı. ^{23, 285}

3.1.3. Deneylerde Kullanılan Cihazlar

Deneysel çalışmalarda Tablo 3.1'de belirtilen cihazlar kullanılmıştır.

Tablo 3.1. Deneylerde kullanılan cihazlar.

Cihaz	Marka/Model
Soğutmalı santrifüj	: Hettich Universal 38 R
UV-visible spektrofotometre	: Bio-Tek Epoch
pH metre	: Mettler Toledo (Seven Compact)
Hassas terazi	: Shimadzu Atx224

Otomatik pipetler	: Brand Transferpette
Buzdolabı	: Vestel Nofrost
Distile su cihazı	: Gfl 2001/2
Çalkalayıcı su banyosu	: Gfl 1083
Homojenizatör	: Tissuelyser II, Qiagen
Vorteks	: Ika Ms-2
Etüv	: Mmm Group, Ecocell 55
Trackman	: Gilson

3.2. Metot

3.2.1. Deneysel Uygulamalar

Çalışmada kullanılan ratlar her grupta 7 adet olacak şekilde 5 gruba ayrıldı ve aşağıda belirtilen şekilde 6 gün uygulamaya tabi tutuldular.

Grup 1 (Kontrol): Sadece 6 gün boyunca oral olarak serum fizyolojik uygulandı.

Grup 2 (Parasetamol, PRC): 6 gün oral serum fizyolojik verildi ve 6. gün serum fizyolojik uygulamasından 30 dk. sonra karaciğer ve böbrek toksisitesi sağlamak üzere 1 g/kg oral olarak tek doz parasetamol verildi.

Grup 3 (Sodyum pentaborat 100 mg/kg, Bor100): Oral olarak 6 gün bor verildi.

Grup 4 (Parasetamol + Sodyum pentaborat 50 mg/kg, PRC + Bor50): 6 gün bor oral olarak (50 mg/kg/gün) ve 6. gün bor uygulamasından 30 dk. sonra tek doz parasetamol (1 g/kg) oral olarak verildi.

Grup 5 (Parasetamol + Sodyum pentaborat 100 mg/kg, PRC + Bor100): 6 gün bor oral olarak (100 mg/kg/gün) ve 6. gün bor uygulamasından 30 dk. sonra tek doz parasetamol (1 g/kg) oral olarak verildi.

3.2.2. Numunelerin Alınması ve Analize Hazırlanması

3.2.2.1. Kan Numuneleri

Çalışma sonunda (parasetamol uygulamasından 24 saat sonra, 7. günde) hayvanlar hafif sevofluran anestezisi altında dekapite edilerek kan örnekleri alındı, 3000 devirde +4

°C’de 10 dk santrifüj edilerek, serumları ayrıldı ve biyokimyasal analizler (AST, ALT, ALP, BUN ve kreatinin) yapılmaya kadar -20 °C’de saklandı.

3.2.2.2. Doku Numuneleri

Hayvanlardan karaciğer ve böbrek dokuları alınarak -20 °C’de depo edildi. Daha sonra sıvı azot ile TissueLyser II (Qiagen) cihazında 5 mikron çapına kadar öğütüldü. Analizler için 0.1 gram karaciğer ve böbrek dokuları tartılarak 1.9 ml fosfat tamponu (pH= 7.4) ile 1/20 oranında sulandırılarak çalkalayıcı ile karışmaları sağlandı, homojenize edildi ve +4 °C’de 3000 rpm’de 20 dk. santrifüjlendi ve süpernatant kısımlarında biyokimyasal analizler yapıldı.

3.2.3. Biyokimyasal Analizler

Çalışmada; SOD, CAT, GPx, AST, ALT, ALP, Kaspaz-3 aktiviteleri ile MDA, GSH, TNF- α , IL-1 β , IL-33, BUN, Kreatinin düzeyleri ELİSA kitleri (YLBiont, Shanghai, China marka sandviç enzyme linked immünosorbent assay) ile analiz edildi. Analizler Tablo 3.2’ de belirtilen basamaklara göre yapıldı.

Analiz aşamaları şöyle özetlenmektedir;

- Çalışmada, çift antikor sandiviç ELISA kitleri kullanıldı.
- Spesifik monoklonal antibadi ile kaplı pleyt kuyucuklarına standart ve numune eklendi.
- Biotin ile işaretli ikinci antibadiler ilave edildi.
- Son olarak Streptavidin-HRP solüsyonu eklenen pleyt, inkübasyona bırakılarak kompleks oluşumu sağlandı.
- İnkübasyon sonunda kompleks oluşumuna katılmayan enzimlerin ortamdan uzaklaştırılması için pleyt yıkandı.
- Renk oluşumu sağlamak amacıyla kromojen A ve B eklenerek tekrar inkübasyona bırakılan kitlerdeki reaksiyon sonucunda mavi renk oluşumu gözlemlendi.

- Reaksiyon sonlandırıcı solüsyonun eklenmesi ile oluşan sarı renk 450 nm’de spektrofotometre ile analiz edildi.

Tablo 3.2. Biyokimyasal parametrelerin analiz aşamaları.

	Kör(µl)	Std (µl)	Örnek(µl)
Standard	-	50	-
Örnek	-	-	40
Antibadi	-	-	10
Sreptividin HRP	-	50	50
	37°C de 1 saat inkübasyon ve sonra 3 kez yıkama		
Kromojen A	50	50	50
Kromojen B (ışıktan sakının)	50	50	50
	37°C de 10 dk inkübasyon		
Reaksiyon Sonlandırıcı	50	50	50
	450 'de okuma ve standart grafiğe göre hesaplama		

3.2.4. İstatistiksel Analizler

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 20.0 yazılım programı kullanılarak yapıldı. Bütün ölçümlerde istatistiksel farklılıklar ve önem seviyeleri “One-way Analysis of Variance (ANOVA)” testi ile belirlenmiş ve çoklu karşılaştırmalarda Tukey testi uygulandı. $p < 0.05$ seviyesindeki sonuçlar önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Karaciğer Dokusu için Biyokimyasal Bulgular

Çalışmada antioksidan olarak bilinen bor biyoelementi (sodyum pentaborat 50 ve 100 mg/kg) dozlarının parasetamol ile oluşturulan karaciğer ve böbrek toksisitesi üzerine etkileri araştırıldı. Şekil ve tablolardaki aynı harfle gösterilen sütunlar istatistiki olarak fark olmadığını ($p>0.05$) ifade ederken, farklı harfler (a, b, c, d, e) istatistiksel farkı göstermektedir ($p<0.05$).

Tablo 4.1. Serum AST, ALT, ALP aktiviteleri ile BUN ve kreatinin düzeyleri.

Parametre	Kontrol	PRC	Bor100	PRC+Bor50	PRC+Bor100
AST (U/L)	49.78±0.68 ^d	95.46±2.15 ^a	54.24±0.98 ^d	74.13±1.15 ^b	64.62±1.11 ^c
ALT (U/L)	42.36±0.71 ^d	80.36±1.21 ^a	42.73±0.59 ^d	67.54±1.36 ^b	58.43±0.79 ^c
ALP (U/L)	57.09±1.34 ^d	107.57±2.88 ^a	59.33±1.31 ^d	88.09±1.55 ^b	73.05±1.08 ^c
BUN (mmol/L)	2.22±0.05 ^d	4.45±0.09 ^a	2.05±0.06 ^d	3.54±0.08 ^b	2.98±0.07 ^c
Kreatinin (µmol/L)	40.85±0.79 ^d	75.33±0.92 ^a	39.44±0.77 ^d	65.48±0.85 ^b	48.75±0.81 ^c

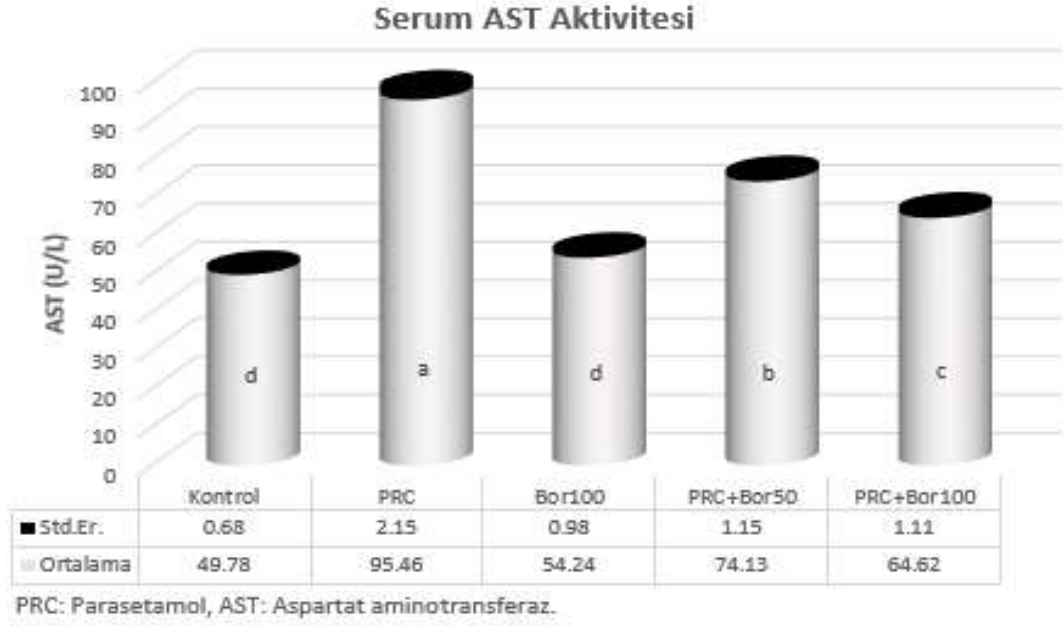
Tablo 4.2. Karaciğer dokusuna ait biyokimyasal parametreler.

Parametre	Kontrol	PRC	Bor100	PRC+Bor50	PRC+Bor100
MDA (nmol/g doku)	12.73±0.35 ^d	20.79±0.55 ^a	11.79±0.32 ^d	18.04±0.21 ^b	15.56±0.29 ^c
SOD (ng/mg protein)	0.51±0.01 ^a	0.28±0.01 ^d	0.53±0.01 ^a	0.36±0.01 ^c	0.42±0.01 ^b
GSH (nmol/g doku)	8.94±0.35 ^a	4.19±0.22 ^d	8.91±0.18 ^a	5.38±0.14 ^c	7.13±0.24 ^b
GPx (ng/g protein)	2.45±0.03 ^a	1.21±0.05 ^d	2.51±0.03 ^a	1.54±0.02 ^c	2.02±0.04 ^b
CAT (ng/g protein)	2.91±0.09 ^b	1.75±0.07 ^d	3.49±0.07 ^a	2.07±0.04 ^c	2.25±0.05 ^c
TNF-α (µg/g doku)	2.28±0.29 ^d	4.21±0.43 ^a	2.02±0.25 ^d	3.62±0.38 ^b	2.98±0.33 ^c
IL-1β (ng/g doku)	13.52±0.21 ^d	24.53±0.46 ^a	13.19±0.48 ^d	19.43±0.23 ^b	16.18±0.31 ^c
Kaspaz-3 (ng/g doku)	17.23±0.42 ^d	32.35±0.58 ^a	17.33±0.38 ^d	27.54±0.49 ^b	23.61±0.43 ^c

4.1.1. Serum AST Aktivitesi

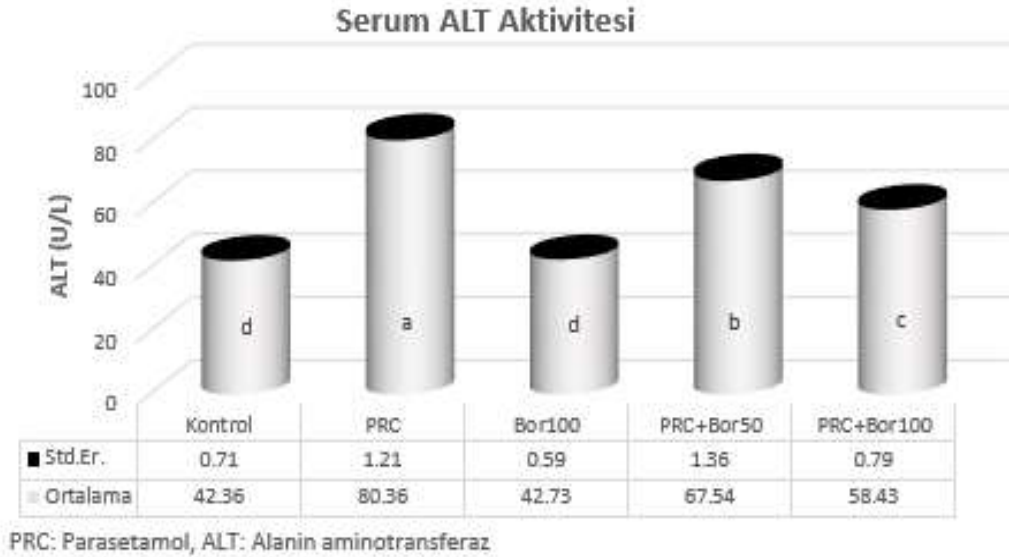
Karaciğer fonksiyon testlerinden biri olan serum AST aktivitesi incelendiğinde (Şekil 4.1, Tablo 4.1) kontrol ve Bor100 grupları arasında AST aktivitesinin istatistiksel anlamda fark olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$). Parasetamol uygulanan grubun kontrol ve Bor100 grubuna kıyasla AST aktivitesinin arttığı, parasetamol ile birlikte bor uygulanan

gruplarda (PRC+Bor50 ve PRC+Bor100) ise artan enzim aktivitesinin azaldığı ($p<0.05$) tespit edildi.



Şekil 4.1. Serum AST aktivitesi (Farklı harflerle adlandırılan sütunlar, çoklu karşılaştırma testine (Tukey) göre istatistiksel bir farklılık göstermektedir. $p<0.05$).

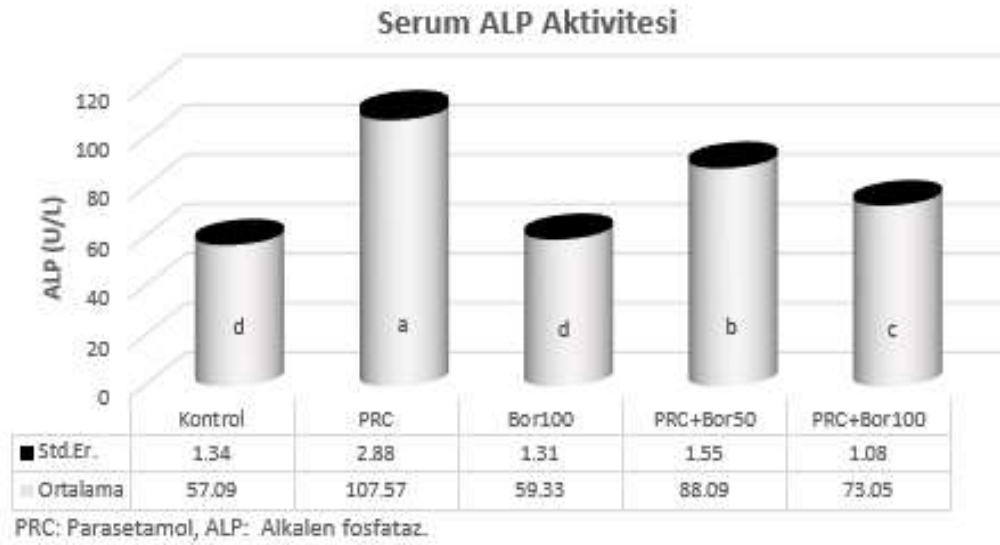
4.1.2. Serum ALT Aktivitesi



Şekil 4.2. Serum ALT aktivitesi (Farklı harflerle adlandırılan sütunlar, çoklu karşılaştırma testine (Tukey) göre istatistiksel bir farklılık göstermektedir. $p<0.05$).

Karaciğer hasar belirteçlerinden biri olan serum ALT aktivitesinin (Şekil 4.2, Tablo 4.1) parasetamol grubunun, kontrol grubuna kıyasla arttığı ($p<0.05$) ve parasetamol ile beraber borun uygulandığı gruplarda (PRC+Bor50 ve PRC+Bor100) her iki dozun da enzim aktivitelerini azalttığı saptandı ($p<0.05$). Ayrıca kontrol ile Bor100 grupları arasında istatistiki bir fark görülmedi ($p>0.05$).

4.1.3. Serum ALP Aktivitesi



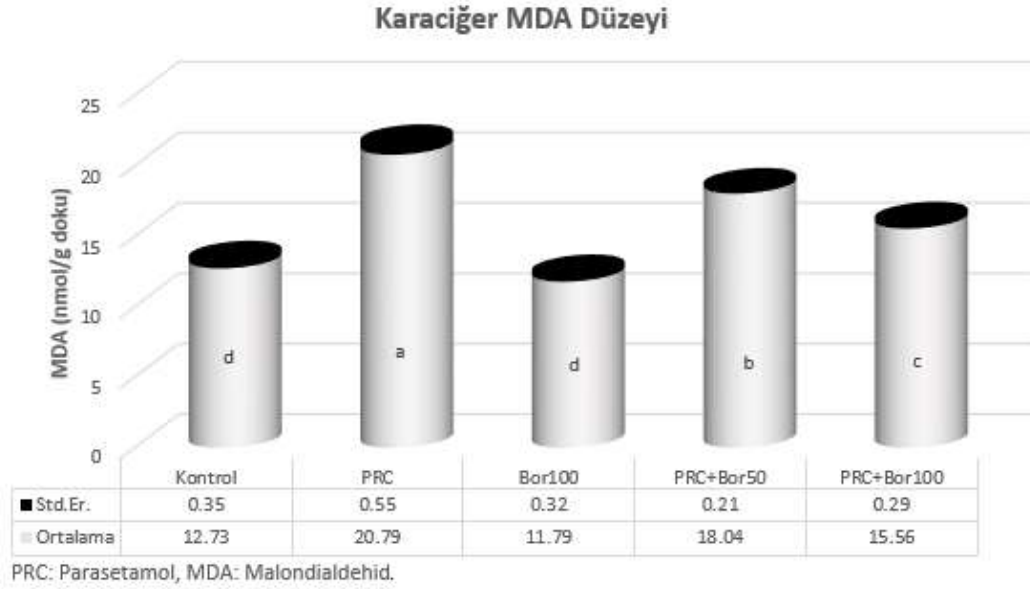
Şekil 4.3. Serum ALP aktivitesi (Farklı harflerle adlandırılan sütunlar, çoklu karşılaştırma testine (Tukey) göre istatistiksel bir farklılık göstermektedir. $p<0.05$).

Karaciğer fonksiyon testlerinden bir diğeri olan ALP aktivitesi istatistiksel olarak ele alındığında (Şekil 4.3, Tablo 4.1) kontrol grubu ve Bor100 grubu arasında anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.05$) parasetamol grubunun kontrol ve Bor100 grubuna kıyasla arttığı, parasetamol ile birlikte uygulanan bor gruplarının da artan ALP aktivitesini düşürdüğü saptandı ($p<0.05$).

4.1.4. Karaciğer MDA Düzeyi

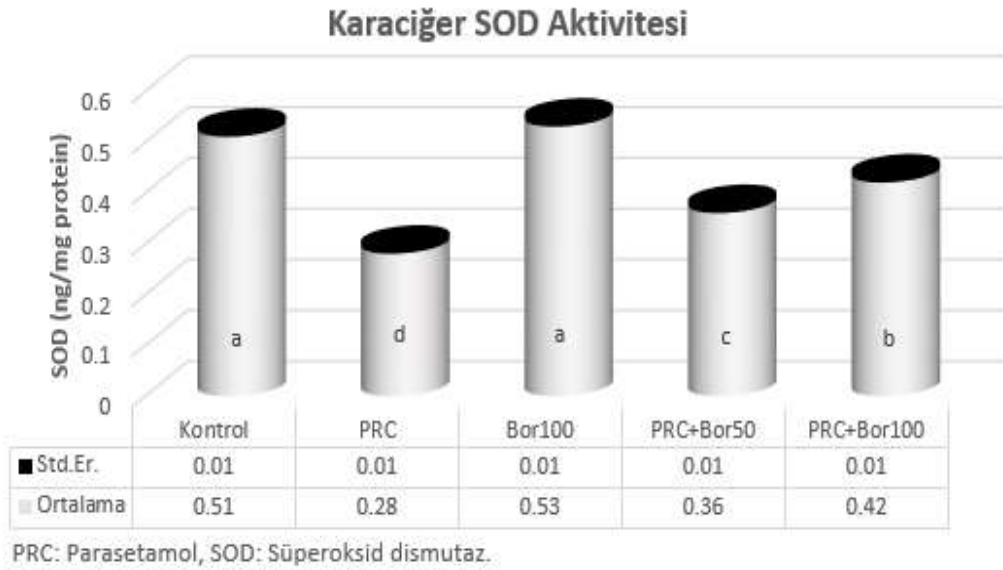
Karaciğer dokusu MDA düzeyleri incelendiğinde (Şekil 4.4, Tablo 4.2) parasetamol uygulanan grubun MDA seviyesinin kontrol grubuna göre arttığı ve borun

50 ile 100 mg dozlarının parasetamol ile birlikte uygulandığı gruplarda ise bu düzeyin azaldığı tespit edildi ($p<0.05$). Bor100 ve kontrol grubu arasında herhangi bir fark saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil 4.4. Karaciğer MDA düzeyi (Farklı harflerle adlandırılan sütunlar, çoklu karşılaştırma testine (Tukey) göre istatistiksel bir farklılık göstermektedir. $p<0.05$).

4.1.5. Karaciğer SOD Aktivitesi

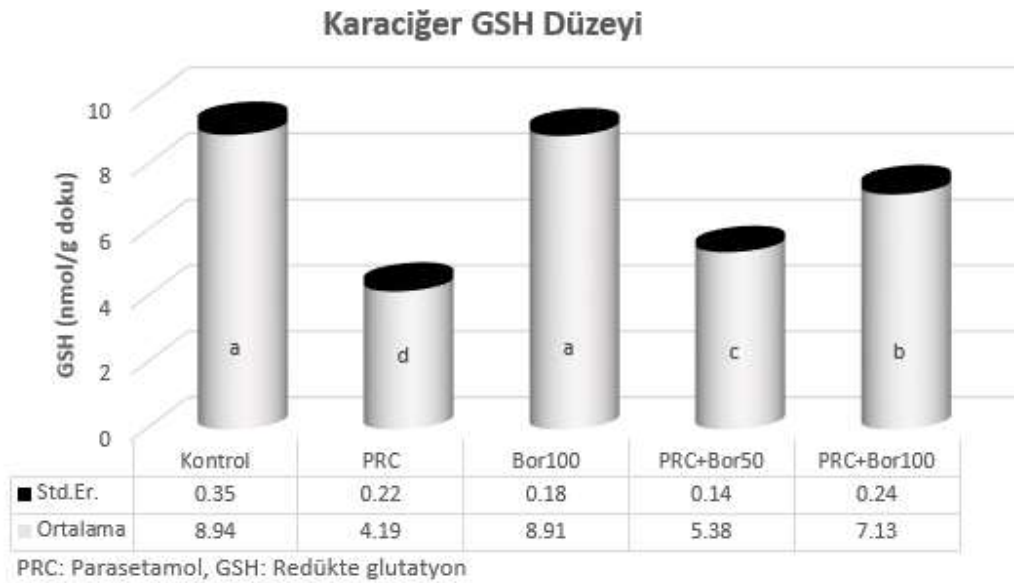


Şekil 4.5. Karaciğer SOD aktivitesi (Farklı harflerle adlandırılan sütunlar, çoklu karşılaştırma testine (Tukey) göre istatistiksel bir farklılık göstermektedir. $p<0.05$).

Enzimatik antioksidanlardan biri olan SOD aktivitesinin, yalnız parasetamolün uygulandığı grupta kontrol grubuna kıyasla azalma gözlemlendi (Şekil 4.5, Tablo 4.2). Parasetamol ile kombine olarak verilen borun 50 ve 100 mg'lık dozlarının her iki grubun (PRC+Bor50 ve PRC+Bor100) da karaciğer SOD aktivitesini yükselttiği belirlendi ($p<0.05$).

4.1.6. Karaciğer GSH Düzeyi

Kontrol grubu ile sadece borun 100 mg dozunun uygulandığı grubu arasında karaciğer GSH seviyesi bakımından anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.05$) parasetamol uygulanan grubun kontrol grubuna göre azaldığı tespit edildi (Şekil 4.6, Tablo 4.2). Bunun yanında parasetamol ile birlikte borun uygulandığı gruplarda da karaciğer GSH düzeylerini arttırdığı saptandı ($p<0.05$).

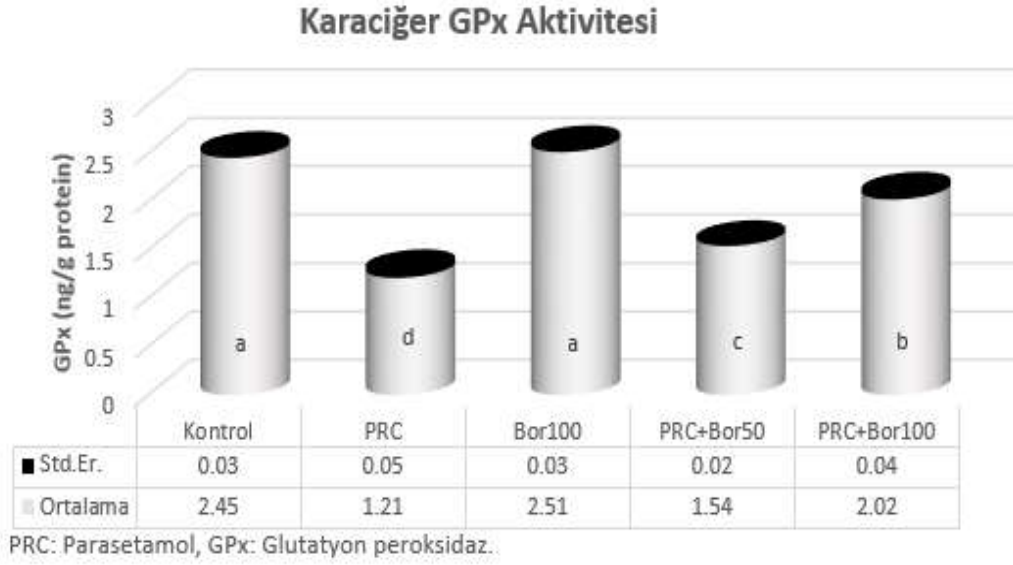


Şekil 4.6. Karaciğer GSH düzeyi (Farklı harflerle adlandırılan sütunlar, çoklu karşılaştırma testine (Tukey) göre istatistiksel bir farklılık göstermektedir. $p<0.05$).

4.1.7. Karaciğer GPx Aktivitesi

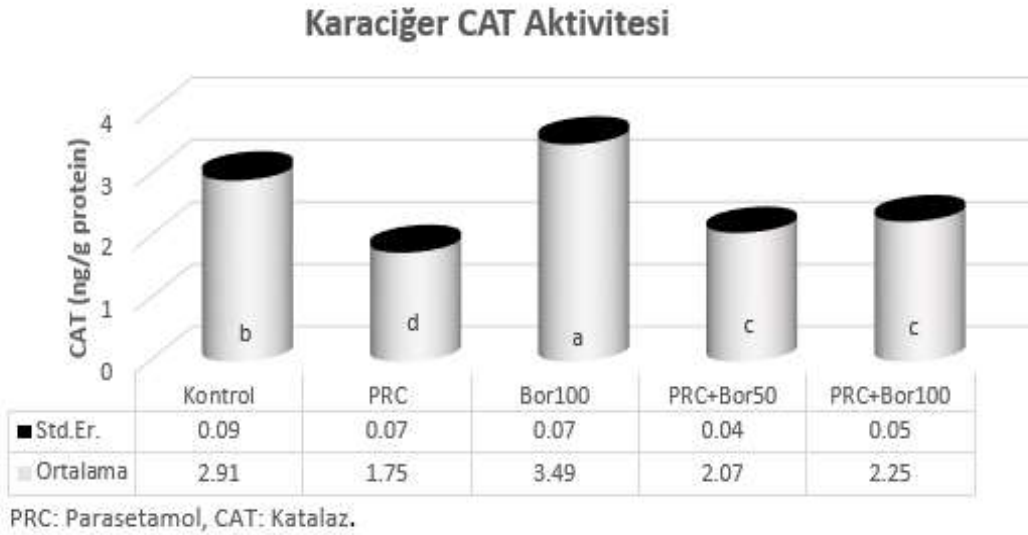
Hücrede H_2O_2 detoksifikasyonunu gerçekleştiren antioksidan bir enzim olan GPx aktivitesi incelendiğinde (Şekil 4.7, Tablo 4.2). Kontrol ve Bor100 gruplarında en yüksek GPx aktivitesi gözlenirken sadece parasetamolün verildiği grupta enzim aktivitesinin

düştüğü belirlendi ($p<0.05$). Bunun yanında parasetamol ile kombine olarak verilen bor gruplarında (PRC+Bor50, PRC+Bor100) GPx aktivitesinin yükseldiği gözlemlendi ($p<0.05$).



Şekil 4.7. Karaciğer GPx aktivitesi (Farklı harflerle adlandırılan sütunlar, çoklu karşılaştırma testine (Tukey) göre istatistiksel bir farklılık göstermektedir. $p<0.05$).

4.1.8. Karaciğer CAT Aktivitesi

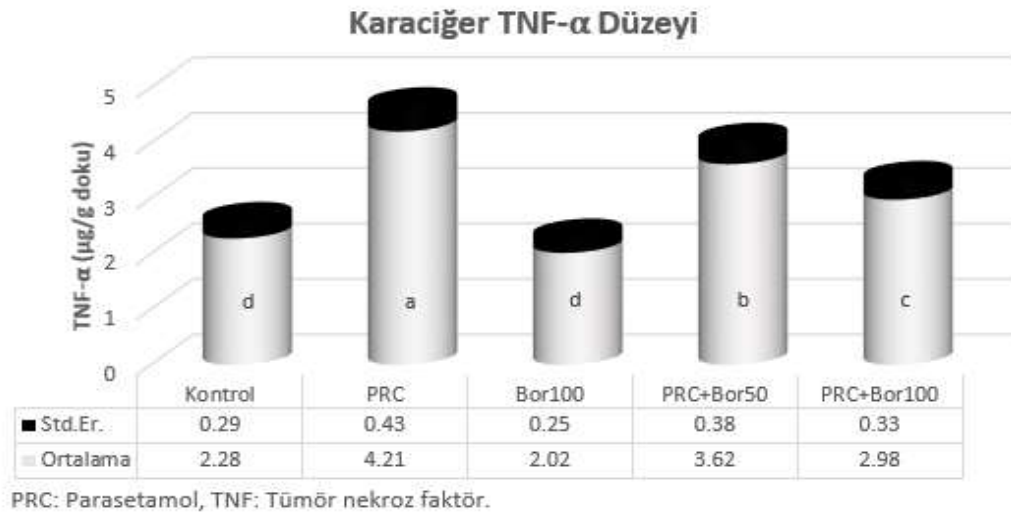


Şekil 4.8. Karaciğer CAT aktivitesi (Farklı harflerle adlandırılan sütunlar, çoklu karşılaştırma testine (Tukey) göre istatistiksel bir farklılık göstermektedir. $p<0.05$).

Hücrede hidrojen peroksitin yıkımlanmasından sorumlu önemli bir antioksidan enzim olan CAT aktivitesi ele alındığında; Bor100 grubu en yüksek aktiviteyi gösterirken parasetamol grubunun ise kontrol ve Bor100 gruplarına göre CAT aktivitesinin azaldığı tespit edildi (Şekil 4.8, Tablo 4.2). Ayrıca PRC+Bor50 ve PRC+Bor100 grupları arasında bir fark görülmemekle ($p>0.05$) birlikte sadece parasetamol uygulanan gruba kıyasla artışlar gözlemlendi ($p<0.05$).

4.1.9. Karaciğer TNF- α Seviyesi

Apoptozisin temelini oluşturan sitokinlerin başında gelen TNF- α seviyesine bakıldığında; kontrol ve Bor100 grupları arasında bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Ancak parasetamol uygulanan grubun TNF- α düzeyinde önemli bir artış belirlendi ($p<0.05$). Bunun yanında parasetamol ile birlikte verilen bor gruplarında ise parasetamol grubuna kıyasla azalmalar ($p<0.05$) gözlemlendi. (Şekil 4.9, Tablo 4.2).

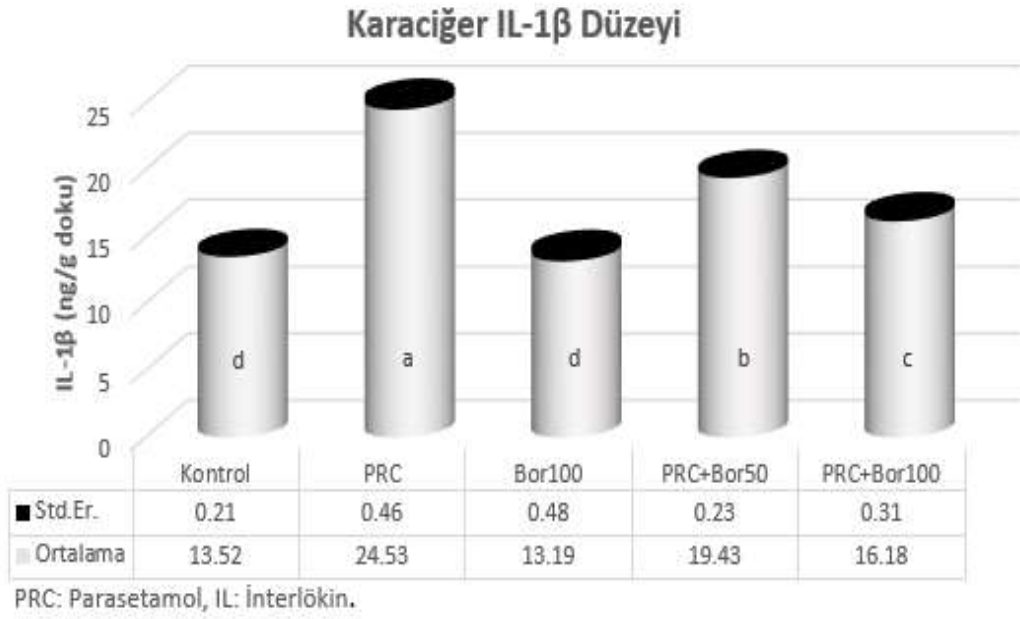


Şekil 4.9. Karaciğer TNF- α seviyesi (Farklı harflerle adlandırılan sütunlar, çoklu karşılaştırma testine (Tukey) göre istatistiksel bir farklılık göstermektedir. $p<0.05$).

4.1.10. Karaciğer IL-1 β Seviyesi

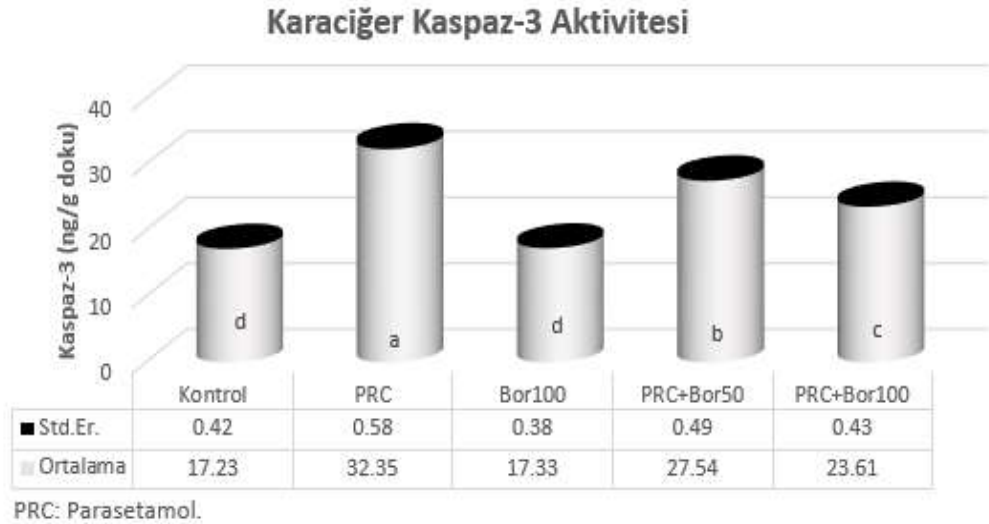
IL-1 β , immün sistemden salınan ve inflamatuvar etkilere sahip sitokinlerdendir. Bu çalışmadaki IL-1 β seviyeleri ele alındığında (Şekil 4.10, Tablo 4.2) parasetamol grubunun kontrol grubuna kıyasla yükseldiği ($p<0.05$) ve bor ile parasetamolün birlikte

verildiği (PRC+Bor50, PRC+Bor100) gruplarda ise parasetamol grubuna göre azalmaların olduğu belirlendi ($p<0.05$).



Şekil 4.10. Karaciğer IL-1 β seviyesi (Farklı harflerle adlandırılan sütunlar, çoklu karşılaştırma testine (Tukey) göre istatistiksel bir farklılık göstermektedir. $p<0.05$).

4.1.11. Karaciğer Kaspaz-3 Aktivitesi



Şekil 4.11. Karaciğer Kaspaz-3 aktivitesi (Farklı harflerle adlandırılan sütunlar, çoklu karşılaştırma testine (Tukey) göre istatistiksel bir farklılık göstermektedir. $p<0.05$).

Kaspazlar hasarlı hücrelerin etrafına zarar vermelerini önlemek için bu hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağlayarak apoptozisi uyaran proteazlardır. Kaspaz-3 aktiviteleri incelendiğinde parasetamol uygulanan grupta kaspaz aktivitesinin kontrol grubuna oranla arttığı tespit edildi ($p<0.05$). Ayrıca kontrol grubu ile B100 grubu arasında bir fark görülmemekle ($p>0.05$) birlikte parasetamol ile kombine olarak verilen bor gruplarının her ikisinde de Kaspaz-3 aktivitesinin azaldığı ($p<0.05$) izlendi (Şekil 4.11, Tablo 4.2).

4.2. Böbrek Dokusu için Biyokimyasal Bulgular

Şekiller ve tablolardaki aynı harfle gösterilen sütunlar istatistiki olarak fark olmadığını ($p>0.05$) ifade ederken, farklı harfler (a, b, c, d, e) istatistiki farkı göstermektedir ($p<0.05$).

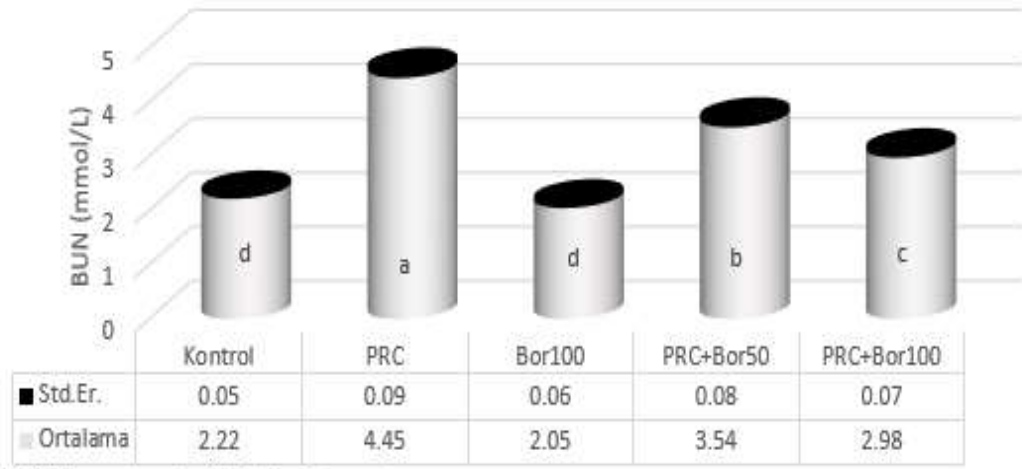
Tablo 4.3. Böbrek dokusuna ait biyokimyasal parametreler.

Parametre	Kontrol	PRC	Bor100	PRC+Bor50	PRC+Bor100
MDA(nmol/g doku)	17.84±0.21 ^d	27.09±0.58 ^a	16.65±0.34 ^d	23.77±0.33 ^b	20.65±0.34 ^c
SOD(ng/mg protein)	0.35±0.03 ^a	0.14±0.01 ^d	0.37±0.02 ^a	0.22±0.03 ^c	0.28±0.03 ^b
GSH(nmol/g doku)	10.52±0.27 ^a	5.05±0.11 ^d	10.74±0.42 ^a	6.18±0.16 ^c	7.91±0.21 ^b
GPx(ng/g protein)	3.23±0.06 ^a	1.31±0.05 ^d	3.32±0.06 ^a	1.92±0.05 ^c	2.71±0.06 ^b
CAT(ng/g protein)	3.81±0.09 ^a	1.93±0.04 ^d	3.99±0.06 ^a	2.42±0.07 ^c	2.93±0.06 ^b
TNF- α (μ g/g doku)	2.44±0.07 ^d	5.39±0.14 ^a	2.62±0.08 ^d	4.53±0.12 ^b	3.33±0.08 ^c
IL-1 β (ng/g doku)	11.99±0.46 ^d	22.56±0.64 ^a	11.66±0.48 ^d	18.81±0.58 ^b	15.89±0.52 ^c
Kaspaz-3(ng/gdoku)	18.97±0.41 ^d	29.39±0.67 ^a	19.78±0.43 ^d	25.38±0.61 ^b	23.32±0.54 ^c
IL-33(ng/g doku)	27.71±0.65 ^d	53.11±0.82 ^a	26.58±0.63 ^d	45.13±0.72 ^b	35.37±0.69 ^c

4.2.1. Serum BUN Düzeyi

Böbrek fonksiyon testlerinden biri olan serum üre düzeyi ele alındığında kontrol ve Bor100 grupları arasında istatistiksel anlamda fark görülmedi ($p>0.05$). Parasetamol uygulaması, serum üre düzeyini önemli derecede ($p<0.05$) artırırken parasetamole ilave olarak borun uygulandığı gruplarda (PRC+Bor50, PRC+Bor100) üre düzeyinin parasetamol grubuna kıyasla azaldığı ($p<0.05$) saptandı (Şekil 4.12, Tablo 4.1).

Serum BUN Düzeyi

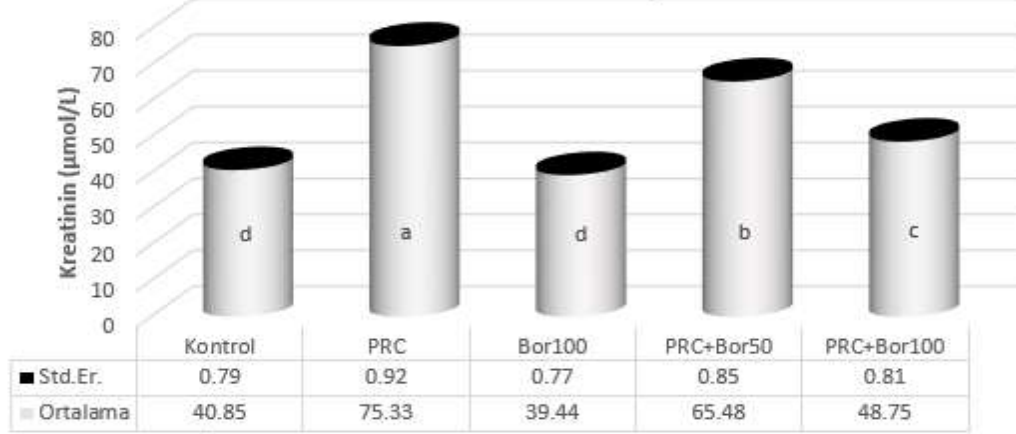


PRC: Parasetamol, BUN: Kan üre azotu.

Şekil 4.12. Serum BUN düzeyi (Farklı harflerle adlandırılan sütunlar, çoklu karşılaştırma testine (Tukey) göre istatistiksel bir farklılık göstermektedir. $p<0.05$).

4.2.2. Serum Kreatinin Düzeyi

Serum Kreatinin Düzeyi



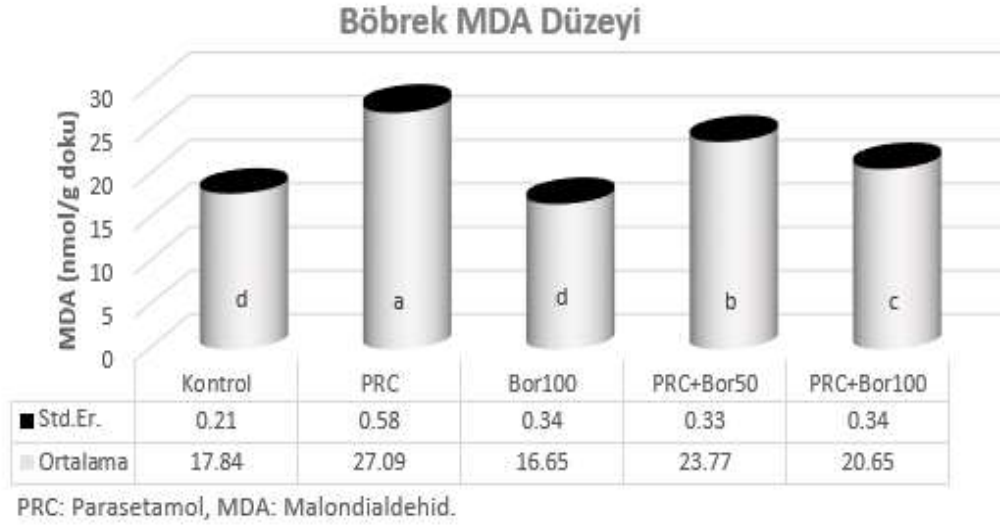
PRC: Parasetamol.

Şekil 4.13. Serum kreatinin düzeyi (Farklı harflerle adlandırılan sütunlar, çoklu karşılaştırma testine (Tukey) göre istatistiksel bir farklılık göstermektedir. $p<0.05$).

Böbrek hasarını belirleyen testlerden biri olan kreatinin düzeyi incelendiğinde (Şekil 4.13, Tablo 4.1) kontrol ve Bor100 gruplarında istatistiksel açıdan fark bulunmazken ($p>0.05$) parasetamol grubunun kontrole göre anlamlı olarak yükseldiği

($p<0.05$) saptandı. Bunun yanında PRC+Bor50 ve PRC+Bor100 gruplarının kreatinin düzeylerinin PRC grubuna kıyasla azaldığı belirlendi ($p<0.05$).

4.2.3. Böbrek MDA Düzeyi

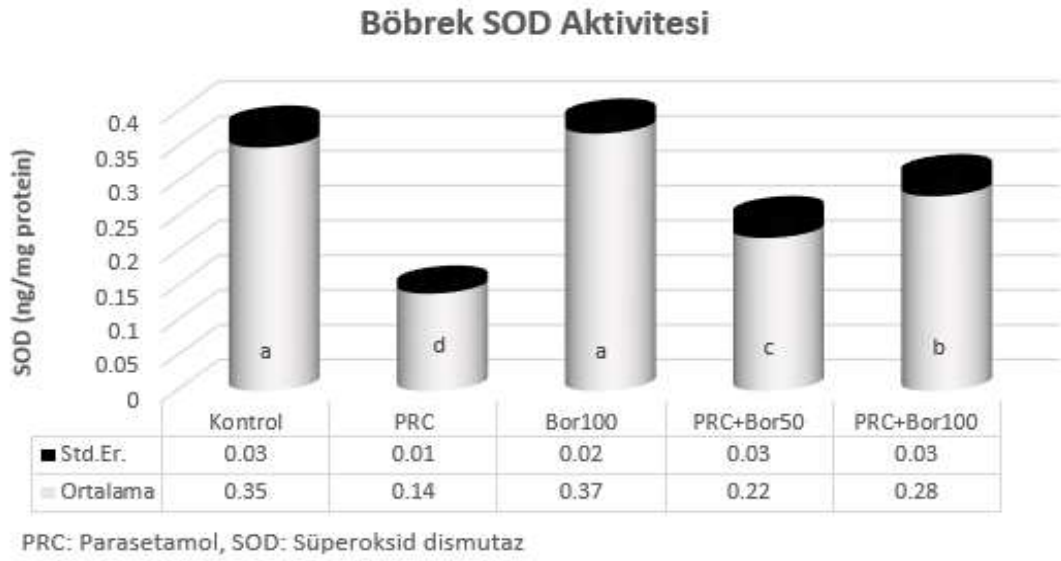


Şekil 4.14. Böbrek MDA düzeyi (Farklı harfle gösterilen sütunlar, Tukey çoklu karşılaştırma testine göre istatistiksel bir farklılık göstermektedir. $p<0.05$).

Böbrek MDA düzeyleri incelendiğinde parasetamol uygulamasının böbrek MDA düzeylerini kontrol ve Bor100 gruplarına göre artırdığı tespit edildi ($p<0.05$). Parasetamol ile beraber kullanılan PRC+Bor50 ve PRC+Bor100 dozlarının ise artan bu düzeyi düşürdüğü ($p<0.05$) belirlendi. Böbrek MDA düzeylerini azaltmada Bor100 dozunun Bor50 dozuna göre daha etkili olduğu gözlemlendi (Şekil 4.14, Tablo 4.3).

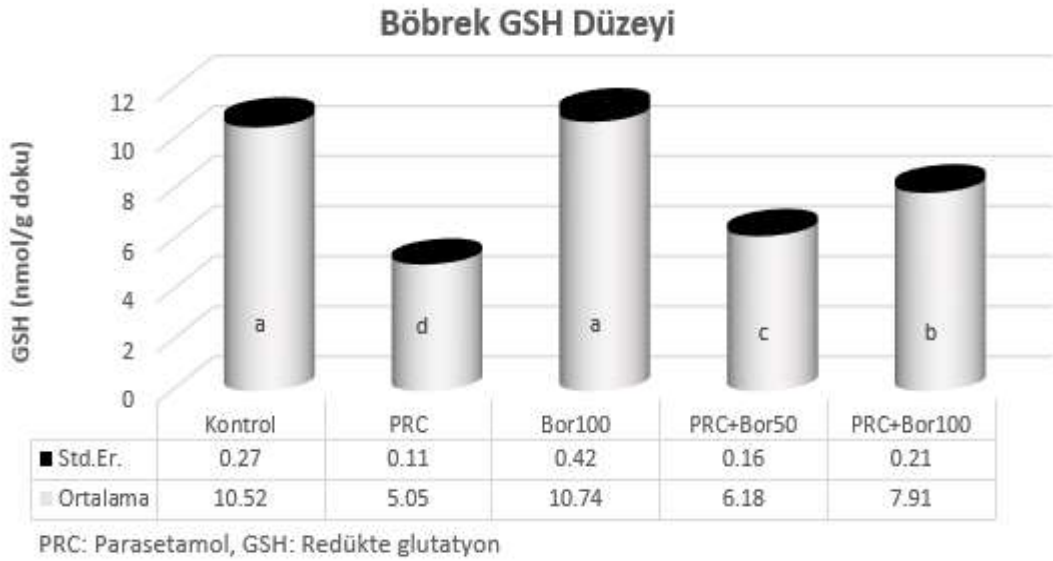
4.2.4. Böbrek SOD Aktivitesi

Böbrek SOD aktiviteleri incelendiğinde (Şekil 4.15, Tablo 4.3) kontrol ile Bor100 grupları arasında istatistiksel bakımdan bir fark bulunmazken ($p>0.05$) bu gruplara kıyasla parasetamol grubunun SOD aktivitesinin anlamlı düzeyde azaldığı ($p<0.05$) tespit edildi. Ayrıca PRC+ Bor50 ve PRC+Bor100 gruplarında parasetamolün azalttığı SOD aktivitesini yükselttiği ($p<0.05$) belirlendi



Şekil 4.15. Böbrek SOD aktivitesi (Farklı harflerle adlandırılan sütunlar, çoklu karşılaştırma testine (Tukey) göre istatistiksel bir farklılık göstermektedir. $p < 0.05$).

4.2.5. Böbrek GSH Düzeyi

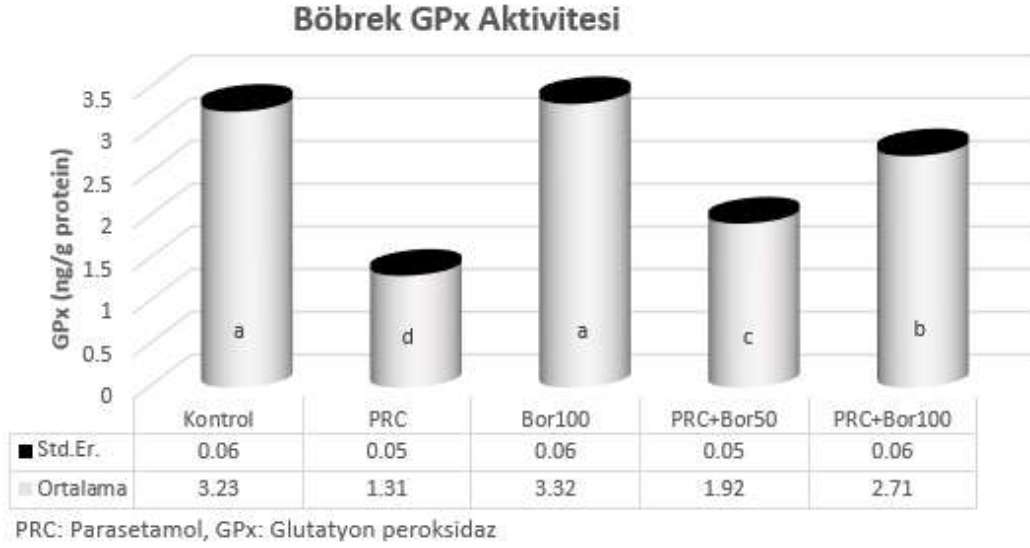


Şekil 4.16. Böbrek GSH düzeyi (Farklı harflerle adlandırılan sütunlar, çoklu karşılaştırma testine (Tukey) göre istatistiksel bir farklılık göstermektedir. $p < 0.05$).

Böbrek dokusu için GSH düzeyi değerlendirmesinde parasetamol grubunun kontrol ve Bor100 grupları karşılaştırıldığında önemli derecede azaldığı ($p < 0.05$) saptandı. Kontrol ile Bor100 grupları arasında fark bulunmazken ($p > 0.05$) parasetamol ile birlikte uygulanan 50 ve 100 mg'lık grupların (PRC+ Bor50 ve PRC+Bor100) doza

paralel olarak azalan GSH seviyelerini arttırdığı ($p<0.05$) tespit edildi (Şekil 4.16, Tablo 4.3).

4.2.6. Böbrek GPx Aktivitesi



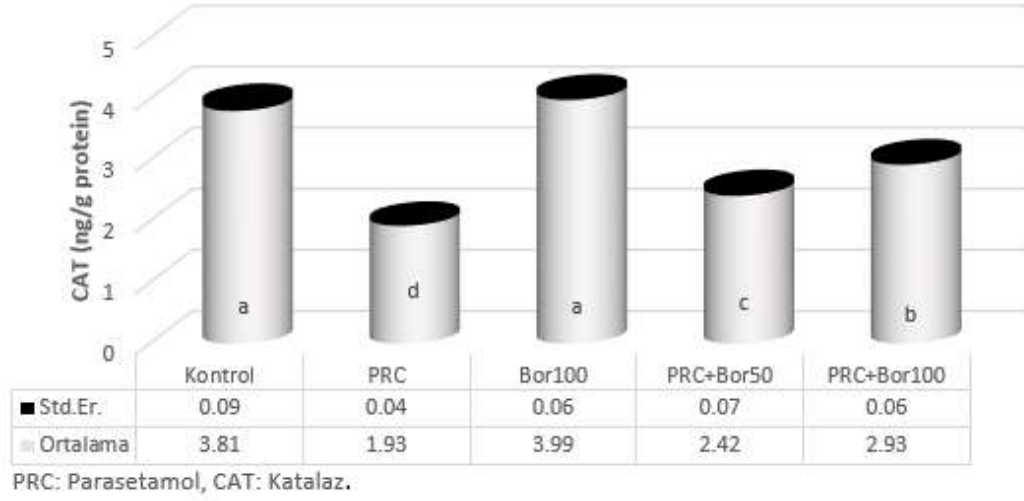
Şekil 4.17. Böbrek GPx aktivitesi (Farklı harflerle adlandırılan sütunlar, çoklu karşılaştırma testine (Tukey) göre istatistiksel bir farklılık göstermektedir. $p<0.05$).

Böbrek dokusu GPx aktivitesinde parasetamol grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak düşüş gözlemlendi ($p<0.05$). Parasetamol ile kombine olarak uygulanan her iki bor (PRC+ Bor50 ve PRC+Bor100) dozunun aktivitede artış gösterdiği saptandı ($p<0.05$). Böbrek GPx aktivitesini artırmada Bor100 dozunun Bor50 dozuna göre daha etkili olduğu belirlendi (Şekil 4.17, Tablo 4.3).

4.2.7. Böbrek CAT Aktivitesi

CAT aktivitesi ele alındığında Bor100 grubunda en yüksek enzim aktivitesi görülmekle birlikte istatistiksel anlamda kontrol grubu ile fark saptanmadı ($p>0.05$). Ayrıca sadece parasetamol verilen grubun kontrole göre CAT aktivitesinin azaldığı ($p<0.05$) belirlendi (Şekil 4.18, Tablo 4.3). PRC+ Bor50 ve PRC+Bor100 gruplarında da doza bağlı olarak aktivitede artışlar gözlemlendi.

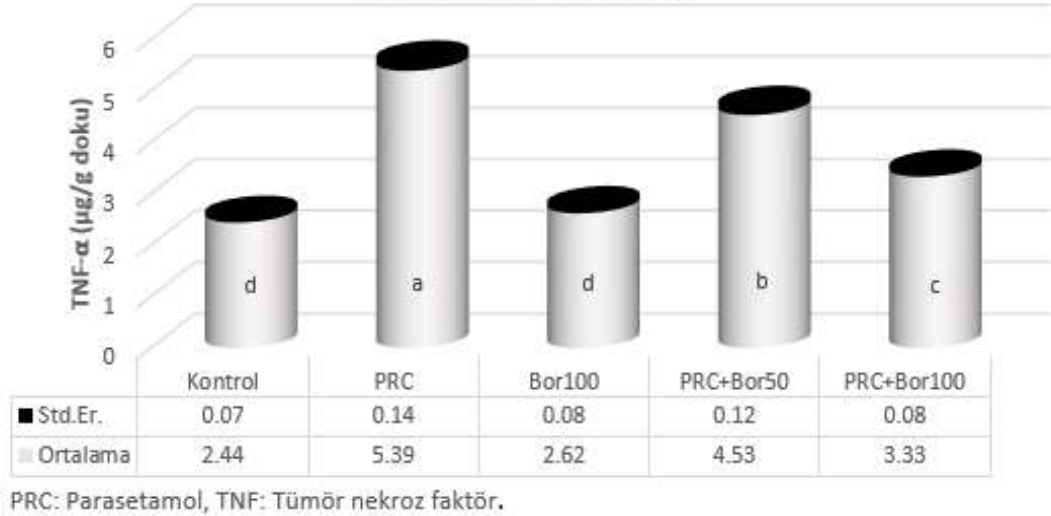
Böbrek CAT Aktivitesi



Şekil 4.18. Böbrek CAT aktivitesi (Farklı harflerle adlandırılan sütunlar, çoklu karşılaştırma testine (Tukey) göre istatistiksel bir farklılık göstermektedir. $p < 0.05$).

4.2.8. Böbrek TNF- α Seviyesi

Böbrek TNF- α Düzeyi



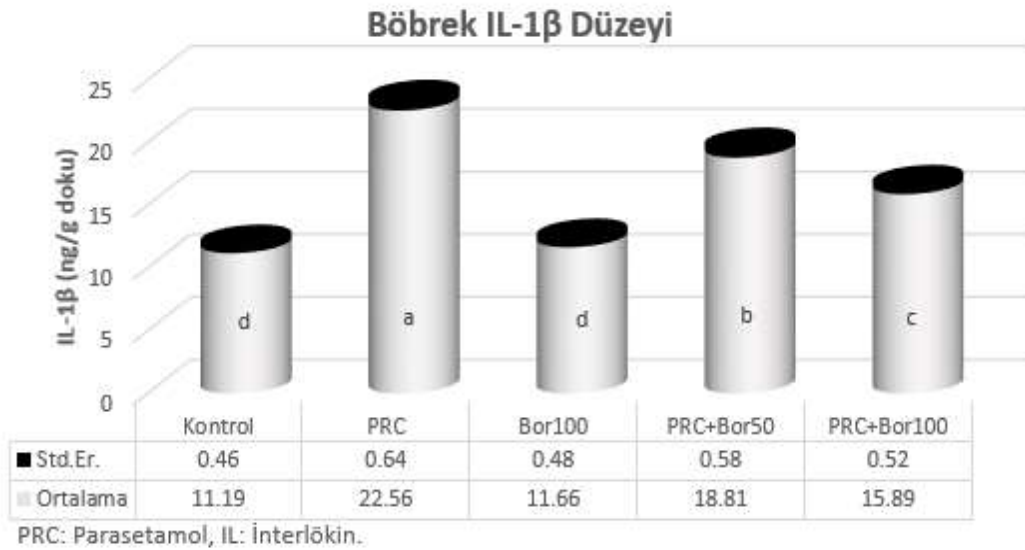
Şekil 4.19. Böbrek TNF- α seviyesi (Farklı harflerle adlandırılan sütunlar, çoklu karşılaştırma testine (Tukey) göre istatistiksel bir farklılık göstermektedir. $p < 0.05$).

Sunulan çalışmada kontrol ve Bor100 gruplarının TNF- α seviyeleri arasında istatistiksel bir fark bulunamadı ($p > 0.05$). Parasetamol, böbrek TNF- α düzeyini kontrol ve Bor100 gruplarına göre önemli derecede artırdı ($p < 0.05$) ve PRC+ Bor50, PRC+Bor100

grupları doza bağılı olarak bu düzeyleri (Şekil 4.19, Tablo 4.3) anlamlı bir şekilde düşürdü ($p<0.05$).

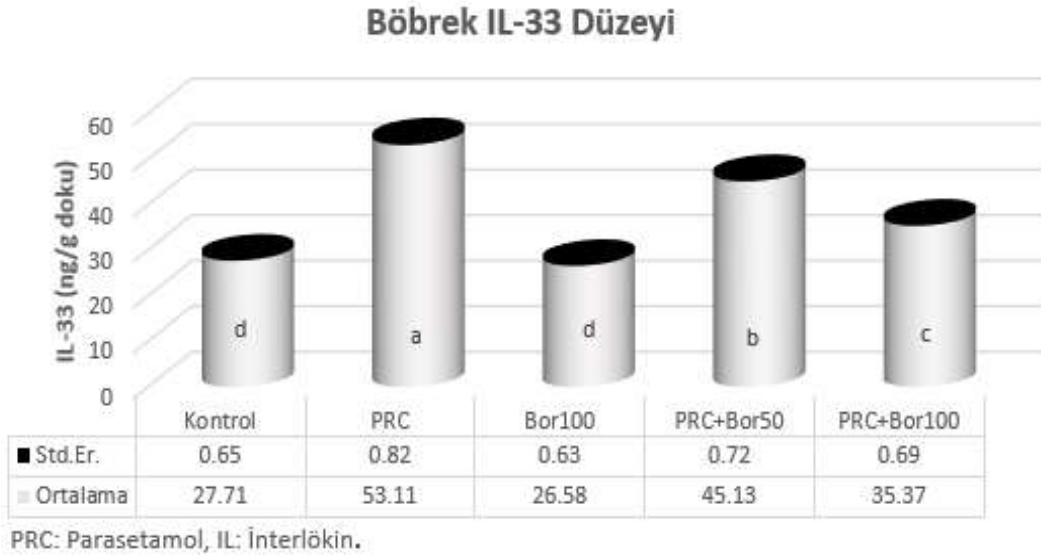
4.2.9. Böbrek IL-1 β Seviyesi

Böbrek dokusu IL-1 β seviyesi incelendiğinde (Şekil 4.20, Tablo 4.3), kontrol ve Bor100 grupları arasında istatistiksel bir fark görülmezken ($p>0.05$) toksisite oluşturulan parasetamol grubunda IL-1 β seviyesinin kontrol ve Bor100 gruplarına göre artırdığı ($p<0.05$) belirlendi. PRC+Bor50 ve PRC+Bor100 gruplarının artan IL-1 β seviyesini parasetamol grubuna göre doza bağılı olarak istatistiksel olarak düşürdüğü ($p<0.05$) gözlemlendi.



Şekil 4.20. Böbrek IL-1 β seviyesi (Farklı harflerle adlandırılan sütunlar, çoklu karşılaştırma testine (Tukey) göre istatistiksel bir farklılık göstermektedir. $p<0.05$).

4.2.10. Böbrek IL-33 Düzeyi



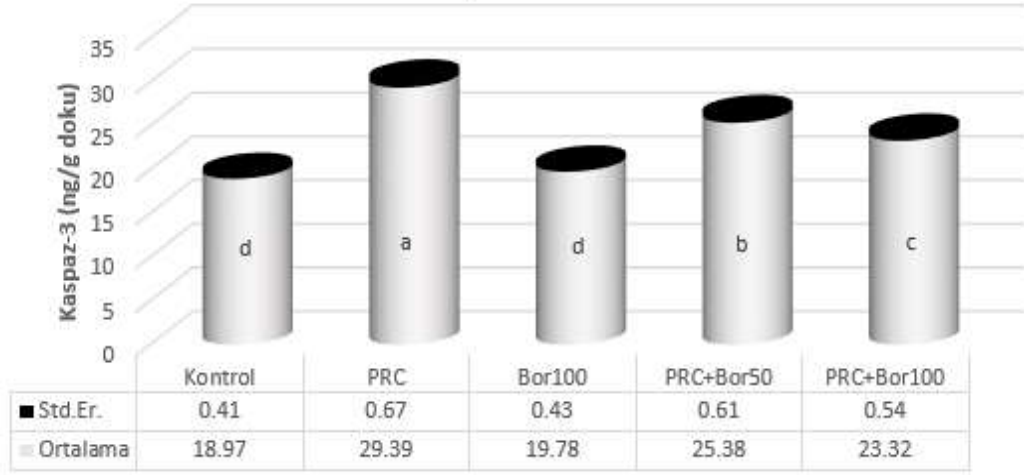
Şekil 4.21. Böbrek IL-33 seviyesi (Farklı harflerle adlandırılan sütunlar, çoklu karşılaştırma testine (Tukey) göre istatistiksel bir farklılık göstermektedir. $p < 0.05$).

Böbrek dokusu için spesifik bir belirteç olan IL-33' ün düzeyi ele alındığında; kontrol ile Bor100 grupları arasında istatistiksel bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Parasetamol uygulamasının IL-33 düzeyi, kontrol ve Bor100 gruplarına göre yükseldiği ($p < 0.05$) saptandı. PRC+ Bor50 ve PRC+Bor100 gruplarının artan IL-33 seviyesini PRC grubuna göre anlamlı bir şekilde düşürdüğü ($p < 0.05$) belirlendi. Bor100 dozunun Bor50 dozuna göre IL-33 düzeyini azaltmada daha etkili olduğu belirlendi (Şekil 4.21, Tablo 4.3).

4.2.11. Böbrek Kaspaz-3 Aktivitesi

Kaspaz-3 aktiviteleri; kontrol ve Bor100 grupları arasında istatistiksel bir fark bulunmadığı ($p > 0.05$), parasetamol uygulanan grubun bu gruplara (Kontrol, Bor100) göre anlamlı ölçüde arttığı gözlemlendi ($p < 0.05$). Ayrıca parasetamolün artırdığı Kaspaz-3 aktivitelerini, borun 50 ve 100 mg'lık grupları doza paralel olarak azalttı (Şekil 4.22, Tablo 4.3).

Böbrek Kaspaz-3 Aktivitesi



PRC: Parasetamol

Şekil 4.22. Böbrek Kaspaz-3 aktivitesi (Farklı harflerle adlandırılan sütunlar, çoklu karşılaştırma testine (Tukey) göre istatistiksel bir farklılık göstermektedir. $p < 0.05$).

5. TARTIŞMA

Bu araştırmada ratlarda parasetamol ile oluşturulan toksisitede karaciğer ve böbrek dokularında oksidatif stresin sergilenmesi ve sodyum pentaborat bileşiğinin dokulardaki koruyucu etkisi bazı biyokimyasal parametrelerin aktivite veya düzeylerinin llerek araştırılması hedeflendi.

Ratlar üzerinde yapılan farklı çalışmalarda karaciğer ve böbrek dokusu hasarlarında farklı etken maddelere (CCl₄, malatyon vb.)^{24, 285} ilaveten parasetamol de kullanılıp, toksisite oluşturmak için 300 mg/kg ile 5 g/kg aralığında PRC uygulandığı rapor edilmektedir.¹²⁷⁻¹³² çalışmamızda dokularda toksisite oluşturmak için daha önce yapılan bu çalışmalar referans alınarak 1 g/kg PRC kullanıldı.

Parasetamolün analjezik ile antipiretik bir ilaç olarak halk arasında yaygın bir şekilde kullanıldığı belirtilmektedir.¹¹³ Ancak yapılan çalışmalarda, parasetamolun aşırı dozda kullanılmasının ROT retiminde artışa, antioksidan enzimlerin aktivitelerinde azalma ile birlikte özellikle karaciğer ve böbrek hasarına yol açtığı rapor edilmektedir.¹²³ Parasetamol, oral alındıktan sonra karaciğerde sitokrom p450 mikrozomal enzim sistemi tarafından NAPQI adlı bir bileşiğe metabolize olur ve endojen glutasyon ile detoksifiye edilmektedir. Aşırı doz alımlarında ise glutasyon yetersizliğinden detoksifiye edilemeyeceğinden; protein, lipid ve DNA gibi makromoleküllere kovalent bağlanarak toksik etkiler meydana getirdiği ve dolayısıyla hücrede reaktif oksijen türlerinin oluşturduğu düşünülmektedir.^{135, 150, 286} NAPQI' nın konsantrasyonunun artması hepatik nekroza ve ileri evrelerde de karaciğer yetmezlięi⁷ ile böbreklerde de hasar^{9, 123} oluşturduğu belirtilmektedir.

Bor çoğunlukla bileşikleri halinde bulunan ve tabiatta sodyum, magnezyum, kalsiyum ile kristal tuzları ve oksijen ile farklı borat bileşikleri (borik asit, tetra-penta boraks vb.) oluşturan önemli bir elementtir.²⁹ Boratlar doğada topraklarda, kayalarda ve yüzey suları ile okyanuslarda bulunmaktadır.¹⁰¹ Bor, canlı organizmalar için esansiyel^{12,}

⁴⁷ olup içme suyu, besinler ve çeşitli takviyelerle uygulanan bor türevleri üzerine yapılan çalışmalarda; kemik sağlığı ²⁸⁷, yara iyileştirme ⁶⁹, beyin aktivitesini artırma ⁴⁶, inflamatuvar yanıt ²⁸⁸ ile enerji ⁵³, hormon ⁵⁴ ve minerallerin ⁴⁹ metabolizmalarını düzenleme, antioksidan kapasiteyi ²³ arttırmanın yanında böbrek taşı oluşumu ²², obezite ⁷⁶, diyabet ²⁸⁹, kanser¹⁹ gibi hastalıkları inhibe ederek olumlu sonuçların elde edildiği rapor edilmektedir.

Sunulan çalışmada PRC ile gelişen toksisitede oluşan hasarı belirlemede ve esansiyel bir biyoelement olan borun ön tedavisinin karaciğerdeki etkileri için serum AST, ALT, ALP enzimlerinin aktiviteleri ile birlikte oksidatif parametreler incelendi.

İlaçlarla meydana gelen hepatotoksisite durumunda karaciğer enzimleri değerlendirilmektedir.²⁹⁰ Hücrede bulunan transaminazlar ve alkalen fosfatazın plazma ya da seruma geçişi karaciğer hasarının en önemli belirteçlerindedir. ²⁹¹⁻²⁹³ Toksik maddelerin (parasetamol, CCl₄, etanol vb.) vücuda alınmasıyla hepatotoksisitenin gelişimini gösteren selüler hasardan sonra AST, ALT, ALP enzimleri dolaşıma salınır. Bu enzimlerin aktivitelerindeki artış düzeyleri karaciğerde hasar derecesini belirlemektedir. ²⁹⁴ Çeşitli çalışmalarda PRC kaynaklı toksisitenin serum transaminaz aktivitelerinde artışa neden olduğu bildirilmektedir. ^{295, 296}

Salem ve ark.'ları ²⁹⁷ tarafından ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada standart hepatotoksik dozu saptamak için farklı ve artan PRC dozları uygulanmış AST, ALT, ALP serum seviyelerinde doza bağlı bir artış olduğunu kaydetmişlerdir. Liu ve ark.'nın²⁹⁸ yaptığı çalışmada PRC' nin 1g/kg i.p. olarak tek dozunun ratlarda plazma AST ve ALT aktivitelerinde yükselmeye sebep olduğunu saptamışlardır. Yapılan diğer bir çalışmada da PRC'nin serum transaminaz ve ALP aktivitelerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir. ²⁹⁹ Bunlara ilaveten Aba ve ark.'nın ¹²⁰ yaptığı araştırmada da 1g/kg p.o dozunun AST, ALT, ALP aktivitelerinin arttırarak serumdaki düzeylerini yükselttiği belirtilmiştir.

Çalışmada elde ettiğimiz bulgularla PRC verilen grupta ALT, AST ve ALP aktivitelerinde artış olduğunu belirledik ve mevcut bulgular PRC uygulanan çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Borik asit ve sodyum tetraboratın (boraks) farklı dozlar (10, 50, 100, 250) halinde broyler tavuklarına uygulandığı bir çalışmada 100 ve 250 mg/kg borik asit ile 50, 100 ve 250 mg/kg boraks takviye edilen tavuklarda, kontrollere kıyasla serum AST aktivitesinin önemli ölçüde azaldığını saptamışlardır. Borik asit takviyesi serum ALT aktivitesini anlamlı bir şekilde etkilemezken diyetle 10 ve 50 mg/kg boraks eklenmesinin kontrollere göre anlamlı derecede azalma olduğu tespit edilmiştir. ³⁰⁰

Borik asitin 28 gün boyunca 5, 10, 20 mg/kg p.o olarak üç ayrı dozda uygulandığı bir rat çalışmasında malatyon toksisitesine karşı bor ile tedavi edilen sıçanların, ALP, ALT, AST aktivitelerinde doza bağlı bir azalma ile birlikte malathion kaynaklı hepatotoksositeye karşı koruma sağladığı belirtilmiştir. ²⁴

Ayrıca CCl₄ ile oluşturulan bir hepatotoksosite çalışmasında farelerde CCl₄ yüklemesinden önce yedi gün boyunca 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarında borik asit ile yapılan tedavinin artmış AST, ALP ve ALT' nin serum düzeylerini azaltarak CCl₄ ile indüklenen değişimini doza bağlı olarak azalttığı gözlenmiştir. ²⁸⁵

Pawa ve ark.'nın ³⁰¹ ratlarda yaptığı üç günlük bir araştırmada ise tiyoasetamidle oluşturulan oksidatif strese karşı uygulanan boraks (4 mg/kg p.o) ön tedavisinin ALT, AST, ALP enzimlerinin hasarlı gruba kıyasla aktivite düzeylerinde anlamlı bir düşüş sağladığı ve kontrol grubuna göre tek başına boraksın etkisi incelendiğinde, serum AST ve ALP aktivitesinde bir değişiklik görülmezken serum ALT' de hafif bir azalmanın olduğu bildirilmiştir.

Tedavi olarak uygulanan borun PRC + Bor50 ve PRC + Bor 100 gruplarında artan enzim aktivitelerinin kontrol grubu düzeylerine inmesi de azalttığı ve borun karaciğer hasarını sınırlamaya yardımcı olabileceği tespit edilmiştir.

Böbrekler; kan basıncı, su, asit-baz ve elektrolit dengesini düzenleme ile metabolik ürünlerin yanında çok çeşitli toksin ve ilaç gibi yabancı maddeleri vücuttan uzaklaştırmada rol oynayan önemli organlardır.^{302, 303} Böbreğin uzaklaştırması gereken atık ürünler; üre (amino asitlerin metabolizmasından), kreatinin (kas kreatinden) ve ürik asit (nükleik asitlerden) gibi metabolitler içermekte ve hızla vücuttan atılmaktadır.³⁰⁴ Toksik kimyasallara maruz kalma durumunda reabsorbsiyon sürecinde kan üre azotu (BUN) ve kreatinin düzeyleri plazmada olduğundan daha yüksek konsantrasyonlara ulaşmakta ve bunun sonucu olarak böbrekte hasara yol açabileceği belirtilmektedir.¹⁶³ Üre, kreatinin, BUN ve ürik asit düzeyleri böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde önemli belirteçlerdir. Azalmış glomerüler filtrasyon ile tübüler geri emilimin artması sonucu serum üre, kreatinin ve ürik asit düzeylerinin yükseldiği gözlenmektedir.³⁰⁵

PRC' nin farklı dozlarının hem insanlarda hem de laboratuvar hayvanlarında renal tübüler nekrozu tetikleyebileceği³⁰⁶ ve serum üre ve kreatinin düzeylerindeki artışla kendini gösterdiği bu yüzden böbrek için önemli belirteç olduğu bildirilmektedir.³⁰⁷

Karabacak ve ark.²⁶⁶ çalışmasında, ratlara 1 g/kg PRC uygulanan gruplarda serum kreatinin ve BUN seviyeleri ve böbrek lipid peroksidasyon parametrelerinin artışı saptanmış, PRC' nin nefrotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir. Buna benzer çalışmalarda da aşırı doz sonrası parasetamolün renal toksisiteye yol açtığını destekleyen birçok araştırma mevcuttur.^{127, 290, 308, 309}

Bu çalışmada PRC grubu BUN ve kreatin düzeylerinin artışı yapılan çalışmalarla uyumlu olsa da Uçar ve ark.²⁸⁴ ratlara parasetamolü (1g/kg) oral olarak uyguladığı bir çalışmada renal toksisiteyi histopatolojik değişikliklerle belirgin olarak kanıtlamasına rağmen bulgularında serum kreatinin ve üre düzeyleri ile örtüşmediğini belirtmişler, bu sonuçları da PRC' nin düşük dozlu olmasına bağlamaktadırlar. Bu çalışmaya benzer şekilde 1 gr/kg PRC uygulamasının böbrek fonksiyon bozukluğu belirteçleri olan üre ve kreatinin seviyelerinde önemli bir değişiklik gözlenmediği bildirilmektedir.³¹⁰

Sisplatin nefrotoksisitesine karşın borik asitin 50,100 ve 200 mg/kg dozlarının (5 gün) uygulandığı bir çalışmada BUN ve kreatinin düzeylerinde kontrol grubu dışındaki tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunduğu, 50 ve 100 mg/kg borik asit dozlarının, sisplatin toksisitesine bağlı olarak artmış BUN seviyelerini etkilemezken 200 mg/kg dozunun da BUN düzeyini çok daha fazla arttırdığı bildirilmektedir. Aynı çalışmada boraksın (5,10,20 mg/kg) BUN seviyeleri üzerindeki etkisi incelendiğinde, 5 ve 20 mg/kg'lık dozların bir sisplatinin yükselttiği BUN seviyelerini etkilemediği, 10 mg/kg'lık dozun BUN seviyelerini azaltabildiği belirtilmiştir. Serum kreatin düzeylerinin sisplatin grubu ile karşılaştırılmasında, 200 mg/kg borik asit dozu ile 5 mg/kg boraks dozunun kreatin düzeylerini arttırdığı, diğer borik asit ve boraks dozlarının ise serum kreatin seviyelerini etkilemediği vurgulanmıştır. ³¹¹

Ratlarda akrilamid toksisitesine karşın borik asitin oral olarak; 5,10,20 mg/kg dozlarının (60 gün) uygulandığı bir çalışmada plazma BUN düzeylerinin doza bağlı olarak azaldığı ve kreatin düzeylerinin değiştirmedeği saptanmıştır. ²⁸⁸ Bir başka rat çalışmasında da kadmiyum toksisitesine karşın lityum boratın 15 mg/kg dozunun (5 gün) uygulanmasının üre ve kreatin düzeylerini etkilemediği belirtilmiştir. ³⁰⁵

Bu çalışmada diğer çalışmaların aksine borun her iki dozunun da parasetamolün yükselttiği BUN ve kreatinin düzeylerini azalttığı belirlenmiştir.

Biyolojik sistemlerde prooksidantlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik beraberinde oksidatif stresi getirmektedir. Artan oksidatif stres de savunma sistemde rol alan antioksidanların (SOD, CAT, GSH, GPx) kanda ve dokularda aktivite ve düzeylerini azaltarak MDA düzeylerinde yükselmeye neden olmaktadır. ^{23, 312}

Değişik kimyasallarla oluşturulan toksisitede ortaya çıkan reaktif ajanların süpürülmesine karşı ve diğer enzimatik antioksidanların korunmasında canlının en sık yararlandığı nonenzimatik antioksidanların başında GSH gelir. PRC toksisitesinde de en bariz zararlı etki, oluşan bir NAPQI ara metabolitinin GSH depolarını tknetmesidir. ³¹³⁻

³¹⁵ GSH' ın tükennesiyle oksidan/antioksidan denge bozular ve başta karaciğer ve böbrek olmak üzere dokularda nekroza ve apoptozise neden olmaktadır. ^{7, 124, 316}

Tzankova ve ark' nın ³¹⁰ ratlar üzerinde yaptığı bir araştırmada parasetamolün 1 g/kg p.o. dozu ile oluşturduğu toksisitede parasetamol grubunu kontrol grubu ile kıyaslandığında PRC grubunun karaciğer GSH düzeylerinin düştüğü saptanmıştır. Bir başka çalışmada da parasetamolün 1 g/kg i.p. dozu ile oluşturduğu toksisitede parasetamolün rat böbreğindeki GSH seviyesini önemli derecede azalttığı ifade edilmiştir. ⁹

Süperoksit radikallerinin H₂O₂'e dönüşümünü katalize eden SOD ve H₂O₂'i suya dönüştüren CAT enzimleri organizmada oksidatif strese rol alarak savunmayı sağlamaktadırlar. ³¹⁷ GPx ise GSH varlığında H₂O₂ ve alkil peroksidazları ortamdaki kaldırmakla görevlidir. ³¹⁸

Sundari ve ark. ⁷ ratlara parasetamolü (2 g/kg) oral olarak uygulamış ve deney sonunda karaciğer dokusu SOD, CAT aktiviteleri ile GSH düzeyinde azalma ve MDA düzeyinde artış olduğunu bildirmiştir. Parasetamol (1g/kg) ile nefrotoksisite oluşturulan bir başka çalışmada; parasetamol grubunun böbrek MDA düzeyinin kontrol grubuna göre önemli oranda arttığı, GPx aktivitesinin de azaldığı rapor edilmiştir. ²⁸⁴

Değişik dozlarda ratlara uygulanan parasetamolün karaciğer ^{297, 319, 320} ve böbrekte ^{127, 320} SOD, CAT, GPx aktivitelerini ile GSH düzeyini azalttığı farklı çalışmalarla desteklenmiştir.

Borik asit ve boraksın birlikte veya ayrı ayrı kullanıldığı çalışmalarda borun antioksidan kapasiteyi pozitif yönde etkileyerek, DNA hasarını azalttığı, lipid peroksidasyon düzeylerini düşürdüğü ^{23, 48} ve hepatoprotektif etkiye sahip olduğu vurgulanmaktadır. ²⁸⁵ Yapılan araştırmalarda sodyum tetraboratın (boraks) karaciğer yağlanması koruyucu rol oynadığını ortaya koymuşlardır. ^{321, 322}

İlaveten değişik bor bileşikleri tedavisinin uygulandığı ratlarda hepatik hücre karsinoması ³²³ karbon tetraklorür ²⁸⁵ ve malatyon ²⁴ kaynaklı toksisite ile indüklenen oksidatif stresle, SOD aktivitesini arttırarak koruyucu bir etki gösterebileceği belirtilmiştir. Karbon tetraklorür ile toksikasyon oluşturulan farelere borik asit takviyesinin, karaciğer GSH düzeyi ile SOD ve CAT aktivitelerini arttırdığı belirtilmiştir. ²⁸⁵ İnce ve ark.'nın ²³ rat üzerinde yaptıkları çalışmada, ayrı ayrı borik asit ve boraks (100 mg/kg) takviyesinin antioksidan savunma mekanizması ve karaciğer glutatyon düzeylerini arttırdığını rapor etmişlerdir. Buna ek olarak, Turkez ve ark. ¹⁸, periferik insan kanı kültürlerinde farklı düzeylerdeki bor bileşikleri (5-500 mg/L) ile yaptıkları çalışmada; 15 mg/L dozunda verilen bor bileşiklerinin, eritrositlerin SOD ve CAT aktivitelerini arttırırken, 500 mg/L bor ilavesinin azalttığını saptamışlardır. Pawa ve Ali ³⁰¹ ratlarda tiyoasetamid ile toksisite oluşturduğu bir çalışmada; 4 mg/kg boraks ilavesinin oksidatif stres parametrelerini azalttığı ve karaciğer GSH düzeyini anlamlı derecede arttırarak karaciğer dokusunun oksidan/antioksidan dengesini koruduğunu ifade etmişlerdir. Ratlara malatyonla oluşturulan oksidatif stresin, borik asitin farklı dozlarda (5, 10 ve 20 mg/kg) 28 günlük takviyesinin, doza bağlı olarak karaciğer ve böbrekte antioksidan enzim aktivitelerini arttırmasının yanında toksikasyona karşı koruyucu etkisinin olduğu görülmüştür. ²⁴ Khaliq ve ark.'nın ³²⁴ civcivlerde borik asitin farklı dozlarının (40, 80, 160, 320, 640 mg/kg) içme sularında ilave ettiği bir çalışmada böbrek MDA düzeyini 0-80 mg/kg dozlarında azalttığı; 160-640 mg/kg dozlarında arttırdığı, SOD ve CAT aktivitesini 80 mg/kadar (0-80) arttırırken 160 mg/kg sonrası (160-640) azalttığı, GSH düzeyini ise doza bağlı olarak arttırdığı bildirilmiştir.

Ayrıca ratlarda siklofosfamid kaynaklı böbrek hasarının oluşturduğu oksidatif strese karşı borik asitin yüksek dozunun (200 mg/kg) antioksidan aktiviteleri arttırarak lipid peroksidasyonunu azaltabileceği bildirilmiştir. ³²⁵

Sunulan bu çalışmada da ratlara tek doz (1 g/kg) uygulanan PRC grubunda GSH düzeyinin düştüğü, koruyucu olarak verilen borun GSH seviyesini yükselttiği gözlenmiştir. Ayrıca PRC uygulanan grupta SOD, CAT, GPx enzim aktivitelerinin düştüğü görüldü. Uygulanan tedavi grupları da hasarı önlemeye yardımcı olmuştur.

Ancak Mohora ve ark.³²⁶ 90 gün boyunca uygulanan 40 mg/kg borik asit ile tedavi edilen ratların karaciğer dokusunda GSH düzeyinin azaldığını bildirmişlerdir. Ayrıca İnce ve ark.'nın²³ 28 gün boyunca 100 mg/kg borik asit ve boraks takviyesini ayrı ayrı gruplara uyguladıkları çalışmada, kontrol hayvanlarına kıyasla plazma antioksidan kapasitesini bütünüyle değiştirmedini vurgularken Turkez ve ark.'nın¹⁸ insan eritrositlerinde yaptığı çalışma, çok yüksek dozlar haricinde (500 mg/kg) bor bileşiklerinin antioksidan savunma sistemini güçlendirdiği bulgularımızla benzerdir.

Gerek toksik maddelerle gerekse organizmanın normal reaksiyonları sırasında oluşan metabolitler, çoklu doymamış yağ asitleriyle lipid peroksidasyonuna yol açarak bir zincir reaksiyon oluşturur veya lipid, protein, DNA, karbonhidrat gibi hayati biyomoleküllere kovalent bağlanarak membranın yapısını bozarlar.³²⁷ Membranın yapısında mevcut olan kolesterol ve doymamış yağ asitleri çeşitli metabolitlerle reaksiyona girerek peroksidasyon ürünlerini açığa çıkarırlar ve sonuçta iyon dengesi ile oksidan/antioksidan dengesi bozulmasıyla membranın yapısındaki önemli proteinler ve lipidler yıkıma uğrar. Hücre membranındaki çoklu doymamış yağ asitlerinden ileri gelen bir aldehit olan malondialdehid (MDA) lipid peroksidasyonunun son ürünü olup MDA düzeyinin yükselmesi de dokularda hasarın göstergesi olarak kabul edilmektedir.³²⁸

El-Maddawy ve ark.'nın³²⁰ çalışmasına göre ratlara 2 g/kg PRC' nin hem karaciğer hem de böbrek dokularında MDA seviyelerini kontrol grubuna göre önemli ölçüde arttığını bildirmişlerdir. Bir başka araştırmada ratlara 1 g/kg oral olarak uygulanan PRC grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında karaciğer MDA düzeyinin PRC grubunda önemli derecede yükselme saptamışlardır.³¹⁰

Yapılan çalışmalarda çeşitli dozlarda parasetamol ile indüklenen toksisitede ratların karaciğer³¹⁹ ve böbrek^{9, 127} dokularında MDA düzeylerinin arttığı belirtilmektedir. Karaciğer ve böbrek toksikasyonuna karşı farklı dozlarda, farklı hayvanlara uygulanan çeşitli bor ve bileşiklerinin (borik asit boraks) tedavi çalışmalarında MDA düzeylerini bazı dokularda düşürdüğü gözlenmiştir.^{66, 301} Turkez ve ark.¹⁸ borun düşük dozlarda (5–50 mg/L) MDA konsantrasyonunu değiştirmediğini, ancak B bileşiklerinin çeşitli dozlarda (5–500 mg/L) uygulanan insan periferik kan kültürlerinde yüksek dozlarda (500 mg/L) artmadığını bildirmişlerdir. İnce ve ark. hem borik asit hem de boraksı ratlara uyguladığı bir çalışmasında karaciğerde MDA konsantrasyonunun istatistiksel olarak azaldığını, farklı olarak ise böbreklerde arttığını tespit etmişlerdir.²³ Aksine Mohora ve ark.³²⁶ diyetle 80 mg/kg borik asit desteğinin rat karaciğer dokusunda MDA düzeyini artırdığını bildirmişlerdir.

Literatür taraması sonucu belirtilen çalışmalara benzer olarak bu araştırmada da ratlara uygulanan 1 g/kg dozunda PRC' nin hem karaciğer hem böbrek MDA düzeylerini artırdığı belirlenirken hasara karşı uygulanan Bor50 ve Bor100 dozlarının lipid peroksidasyonunu önleyebileceği kanaatine varılmıştır.

Programlanmış hücre ölümü olan apoptozis oldukça kompleks basamaklı olup kanser hücrelerini ortadan kaldırmaya yönelik mekanizmalardandır. Apoptozis birçok hastalıkta görev alarak sitokinler, inflamasyon ve serbest radikal kaynaklı hasar varlığında ortaya çıkar.²⁷¹ Yapılan çalışmalarda apoptozis kanalıyla hücre ölümünün yükselişi veya artışının, otoimmün bozukluklar, viral infeksiyonlar, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi çok çeşitli hastalıklarla alakalı olduğu sergilenmiştir.^{269, 270}

Apoptozisin temelini tümör nekroz edici faktör (TNF), kaspazın aktivasyonu gibi önemli faktörler oluşturur. Apoptozisin mekanizması bütünüyle aydınlatılamamasına rağmen kaspazların aktivasyonunun çok büyük bir rolünün olduğu bildirilmiştir.²⁷⁶ Kaspazlar sistein proteaz olup aspartik asit bölgesindeki peptid bağını kıran enzimlerdir,

hücrede inaktiflerdir yalnız birbirlerini aktifleştirebilirler ve bu sayede 100 farklı hedef proteini yok ederek apoptoza yol açarlar. Kaspaz-3, apoptozun 3 tipinden (başlatıcı, efektör, inflamatuvar) biri olan efektör kaspazlardan olup hücrenin iskeletinin yıkılmasına yol açar. ^{277, 279}

Sitokinler, hücre türleri tarafından üretilip salgılanan polipeptidlerdir. Organizmada nörolojik mekanizmalarda inflamatuvar ve immünolojik tepkilerin yönetiminde hayati bir rol oynarlar. ^{218, 219} Hücrelerde reaktif oksijen türlerinin artması hepatositlerde sitokinlerin uyarılmasıyla birlikte yangı ile lipid peroksidasyonuna yol açmaktadır. ³¹⁹

Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), humoral immün tepkinin proliferasyonu, farklılaşması ve gelişmesi için anahtar bir aracı olarak bilinir ve bakterilere karşı savunma mekanizmalarında anahtar rol oynar. Fakat TNF- α 'nın yüksek konsantrasyonlarda üretilmesi sitotoksikite, doku yaralanması ve septik şok gibi etkilere yol açmaktadır. ^{221(s.75)} Bu yüzden TNF- α mitokondriyal disfonksiyonun patojenezisinde önemli bir yere sahiptir. Mitokondriyal disfonksiyon yağ birikiminin yanısıra karaciğer yağlanması ile ilerlemesine neden olan reaktif oksijen türleri ve sitokin üretimini artırır. ²²⁸

İmmün sistemden salgılanan sitokinlerin önemli bir bölümünü de interleükinler oluşturmaktadır. Proinflamatuvar (IL-1 β ve IL-6), antiinflamatuvar (IL-4 ve IL-10) ve immün düzenleyici (IL-2) sitokinler gibi önemli türleri mevcuttur. Proinflamatuvar sitokin IL-1 ailesinin bir üyesi olan IL-33 bir sinyal reseptörü olarak keşfedilmiştir. ^{221, 234}

Parasetamol toksisitesi kupfer hücrelerinin IL-1 ve TNF- α gibi sitokinleri açığa çıkarmasına neden olmaktadır. ^{135, 319} Parasetamol hepatotoksisitesi (2 g/kg) oluşturulan bir çalışmada serum ve karaciğer IL-1 β seviyelerinde bir artış olduğunu belirtmiştir. ³²⁹ Diğer başka araştırmalar ile de bu bulgular desteklenmiştir. ^{255, 256, 284} Bir başka çalışmada da ratlara uygulanan 500 mg/kg parasetamolün böbrek ¹²⁷ TNF- α , IL-1 β ve IL-33

düzeylelerini ve Kaspaz-3 aktivitesini artırdığını ve rat karaciğer³¹⁹ TNF- α ve IL-1 β düzeyleri ile Kaspaz-3 aktivitesinde önemli oranda yükseldiği saptanmıştır.

Boraksın 300 mg/L/gün dozunda 150 gün boyunca ratların içme sularına katıldığı bir başka çalışmada; inflamasyon ve kanser belirteçleri olarak gösterilen serum TNF- α , IL-1 β , IL-6 seviyelerini azaltabileceği belirtilmiştir.⁵⁷ Bor takviyesinin yapıldığı çeşitli çalışmalarda TNF- α seviyelerini arttırarak bağışıklık sistemini güçlendirdiği ve inflamatuvara karşı yanıtı azalttığı rapor edilmiştir.¹⁶

Yapılan çalışmada elde edilen veriler literatürlerle benzerlik göstermekte karaciğer ve böbrek dokuları TNF- α , IL-1 β düzeyleri ile Kaspaz-3 aktivitesi parasetamol grubunda artarken, bor uygulamasının her iki dozunun da seviye/aktivitelerinde azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca böbrek dokusu IL-33 düzeyi parasetamol grubunda artarken, bor uygulamasının özellikle Bor100 dozunun azaltmada daha etkili olduğu belirlenmiştir.

Fakat Cao ve ark'ın⁵⁸ yaptıkları çalışmada borik asitin kültür ortamındaki TNF- α üretimleri ve TNF- α mRNA ekspresyonu üzerinde önemli bir etkisi olmadığını gösterilmiştir. İlave olarak % 70 oranında hepatektomi uygulanan sıçanlar üzerine borik anhidritin (B₂O₃) apoptotik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada. B₂O₃ (tek doz 1800 mg/kg) ile tedavi edilmiş hayvanların Kaspaz-3 gen ekspresyonu ve protein seviyelerinin önemli bir düzeyde artarak bu çalışma ile birlikte borik anhidritin Kaspaz-3'ü indüklediğini ifade etmişlerdir.³³⁰

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sunulan çalışmada, ratlarda parasetamol ile oluşturulan karaciğer ve böbrek hasarında, antioksidan özelliği olduğu bilinen borun toksisiteye karşı koruyucu etkisinin olup olmadığı deneysel hayvan modeli ile gerçekleştirilmiş ve deneyden elde edilen sonuçlar aşağıda özetlenmiştir;

Çalışma sonucunda elde edilen verilere göre parasetamolün; serum üre, kreatinin düzeyleri ile AST, ALT ve ALP enzim aktivitelerini artırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca antioksidan savunma sistemini zayıflattığı ve buna bağlı olarak lipid peroksidasyonunu arttırdığı saptanmıştır. Antioksidan özelliği bulunan borun her iki dozunun da (50 ve 100 mg/kg) parasetamol ile birlikte kullanılmasının antioksidan savunma sistemini güçlendirdiği ve serum üre, kreatinin düzeyleri ile birlikte serum AST, ALT ve ALP enzim aktivitelerini azalttığı tespit edilmiştir. Özellikle Bor100 dozunun parasetamol kaynaklı karaciğer ve böbrek hasarını azaltmada daha etkili olduğu belirlenmiştir.

Çalışma sonucunda parasetamol; karaciğer ve böbrek dokularında TNF- α , IL-1 β inflamatuvar belirteç düzeylerinde ve apoptozis belirteci Kaspaz-3 aktivitesinde artışa sebep olmuştur. Ayrıca böbrek dokusu IL-33 seviyesini de yükseltmiştir. Tedavi olarak uygulanan borun (50 ve 100 mg/kg) dozlarının artan bu düzeyleri anlamlı olarak azalttığı ve borun anti-inflamatuvar ve anti-apoptotik özellik gösterdiği tespit edilmiştir.

Elde edilen bulgular sonucunda, borun daha önce çok nadir uygulanan bir bileşiği olan sodyum pentaboratın; parasetamol kaynaklı karaciğer ve böbrek toksisitesine karşı antioksidan, anti-inflamatuvar ve anti-apoptotik özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca daha önce parasetamol kaynaklı karaciğer ve böbrek toksisitesinde, borun etkileri incelenmemiş ve bu yüzden parasetamol hasarı karşısında destekleyici tedavi olarak kullanılmasının yararlı olabileceği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Tunçok Y, Kalyoncu K. T.C. Sağlık Bakanlığı birinci basamağa yönelik zehirlenmeler tanı ve tedavi rehberleri. *Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü*, 2007, 14: 35-38.
2. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC, Klein-Schwartz W, Reid N, Youniss J, Flanagan A, Wruk KM. 2004 annual report of the American association of poison control centers toxic exposure surveillance system. *The American journal of emergency medicine*, 2005, 23: 589-666.
3. Keleş A, Demircan A, Aygencel G, Karamercan A, Turanlı S. GÜTF Acil Servise başvuran zehirlenme olgularının geriye dönük analizi. *Akademik Acil Tıp Dergisi*, 2003, 1: 39-42.
4. Özcan N, İkinciogulları D. Ulusal zehir danışma merkezi 2008 yılı çalışma raporu özeti. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 2009, 66: 29-58.
5. Mücahit E. Asetaminofen (Parasetamol) Zehirlenmesi. *Türkiye Klinikleri J Emerg Med-Special Topics*, 2016, 2: 51-57.
6. Dal O, Kavak H, Akay S, Ünlüer E, Aksay E. Acil servise başvuran zehirlenme olgularının geriye dönük incelemesi. *Journal of Contemporary Medicine*, 2014, 3: 22-27.
7. Sundari K, Karthik D, Ilavenil S, Kaleeswaran B, Srigopalram S, Ravikumar S. Hepatoprotective and proteomic mechanism of *Sphaeranthus indicus* in paracetamol induced hepatotoxicity in wistar rats. *Food Bioscience*, 2013, 1: 57-65.
8. Jaramillo-Juárez F, Macías-Pérez JR, Martínez-Saldaña MC, Avelar-González FJ, Loera-Muro VM, Hernández-Cuéllar EE, Jaramillo F, Reynaga HMG, Guerrero-Barrera AL. F-Actin Distribution Changes Provoked by Acetaminophen in the Proximal Tubule in Kidney of Adult Male Rat. *Microscopy Research*, 2016, 4: 39.

9. Ko JW, Shin JY, Kim JW, Park SH, Shin NR, Lee IC, Shin IS, Moon C, Kim SH, Kim SH. Protective effects of diallyl disulfide against acetaminophen-induced nephrotoxicity: A possible role of CYP2E1 and NF- κ B. *Food and Chemical Toxicology*, 2017, 102: 156-165.
10. Ratnam DV, Ankola D, Bhardwaj V, Sahana DK, Kumar MR. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. *Journal of Controlled Release*, 2006, 113: 189-207.
11. Thomas RH, Bernards MA, Drake EE, Guglielmo CG. Changes in the antioxidant activities of seven herb-and spice-based marinating sauces after cooking. *Journal Of Food Composition and Analysis*, 2010, 23: 244-252.
12. Devirian TA, Volpe SL. The physiological effects of dietary boron. *Taylor&Francis*, 2003, 43: 219-231.
13. World Health Organization. Atrazine in drinking-water: background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality, *World Health Organization*, 2003.
14. Meacham SL, Taper LJ, Volpe SL. Effects of boron supplementation on bone mineral density and dietary, blood, and urinary calcium, phosphorus, magnesium, and boron in female athletes. *Environmental Health Perspectives*, 1994, 102: 79-82.
15. Eren M, Güçlü B, Uyanık F, Karabulut F. The effects of dietary boron supplementation on performance, carcass composition and serum lipids in Japanese quails. *J Anim Vet Adv*, 2006, 5: 1105-1108.
16. Armstrong T, Spears J, Lloyd K. Inflammatory response, growth, and thyroid hormone concentrations are affected by long-term boron supplementation in gilts. *Journal of Animal Science*, 2001, 79: 1549-1556.
17. Hunt CD. Biochemical effects of physiological amounts of dietary boron. *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 1996, 9: 185-214.

18. Türkez H, Geyikoğlu F, Tatar A, Keleş S, Özkan A. Effects of some boron compounds on peripheral human blood. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 2007, 62: 889-896.
19. Barranco WT, Hudak PF, Eckhert CD. Evaluation of ecological and in vitro effects of boron on prostate cancer risk (United States). *Cancer Causes & Control*, 2007, 18: 71-77.
20. Elegbede AF. Boric acid inhibits cell growth and induces apoptosis in breast cancer cells. Master of Science Degree in Biochemistry Department of Chemistry College of Sciences, Bachelor of Science University of Wisconsin. 2007.
21. Gallardo-Williams MT, Chapin RE, King PE, Moser GJ, Goldsworthy TL, Morrison JP, Maronpot RR. Boron supplementation inhibits the growth and local expression of IGF-1 in human prostate adenocarcinoma (LNCaP) tumors in nude mice. *Toxicologic Pathology*, 2004, 32: 73-78.
22. Bahadoran H, Naghii M, Mofid M, Asadi M, Ahmadi K, Sarveazad A. Protective effects of boron and vitamin E on ethylene glycol-induced renal crystal calcium deposition in rat. *Endocrine Regulations*, 2016, 50: 194-206.
23. Ince S, Kucukkurt I, Cigerci IH, Fidan AF, Eryavuz A. The effects of dietary boric acid and borax supplementation on lipid peroxidation, antioxidant activity, and DNA damage in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2010, 24: 161-164.
24. Coban FK, Ince S, Kucukkurt I, Demirel HH, Hazman O. Boron attenuates malathion-induced oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 2015, 38: 391-399.
25. Kot FS. Boron sources, speciation and its potential impact on health. *Reviews in Environmental Science and Bio/Technology*, 2009, 8: 3-28.

26. Noireaux J, Mavromatis V, Gaillardet J, Schott J, Montouillout V, Louvat P, Rollion-Bard C, Neuville D. Crystallographic control on the boron isotope paleo-pH proxy. *Earth and Planetary Science Letters*, 2015, 430: 398-407.
27. Boren-Ulusal Bor Araştırma Enstitüsü. <https://www.boren.gov.tr/Sayfa/rezervler/26>. 26.04.2019.
28. Duman I. Bor madenleri ve stratejik bor ürünleri. *Bilim ve Ütopya*, 2003, 114: 18-21.
29. Yılmaz A. Her derde deva hazinemiz bor. *Bilim ve Teknik*, 2002, 14: 38-48.
30. Helvacı C. Türkiye borat yatakları Jeolojik konumu, ekonomik önemi ve bor politikası. *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2016, 5: 4-41.
31. Boren-Ulusal Bor Araştırma Enstitüsü <https://www.boren.gov.tr/Sayfa/bor-urunleri-sematik/37> 26.04.2019.
32. Boncukçuoğlu R, Kocakerim M, Yılmaz E, Yılmaz T. Bor elementinin çevresel açıdan değerlendirilmesi. *Atatürk Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Mühendisliği Bölümü*, 2003, 25240.
33. Yiğitbaşıoğlu H. 'Türkiye İçin Önemli Bir Maden: Bor. *Coğrafi Bilimler Dergisi*, 2014, 6100: 13.
34. Mamedova AK, Farzaliev V, Kyazim-Zade A. New sulfur-, nitrogen-, and boron-containing multifunctional alkylphenolate additives for motor oils. *Petroleum Chemistry*, 2017, 57: 718-721.
35. Eti Maden İşletmeleri Genel Müdürlüğü. <http://www.etimaden.gov.tr/> 29.04.2019.
36. Clausen CA, Yang V. Protecting wood from mould, decay, and termites with multi-component biocide systems. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 2007, 59: 20-24.
37. Buluttekın MB. Bor madeni ekonomisi: Türkiye'nin Dünya bor piyasasındaki yeri. 2. Ulusal İktisat Kongresi, DEÜ İİBF İktisat Bölümü, İzmir. 20-22 Şubat 2008.

38. Parks JL, Edwards M. Boron in the environment. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 2005, 35: 81-114.
39. Korkmaz M, Şaylı U, Şaylı BS, Bakırdere S, Titretir S, Ataman OY, Keskin S. Estimation of human daily boron exposure in a boron-rich area. *British Journal of Nutrition*, 2007, 98: 571-575.
40. Gezmen Karadağ M, Türközü D. Diyetle Bor Alımının Sağlık İle Etkileşimi: Güncel Bakış. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2014, 3: 770-785.
41. Demirtaş A. Bor'un İnsan Beslenmesi ve Sağlığı Açısından Önemi/Significance of Boron For Human Nutrition and Health. *Journal of the Faculty of Agriculture*; 2010, 41: 75-80.
42. EFSA. European Food Safety Authority. Opinion of the scientific committee on a request from EFSA related to a harmonised approach for risk assessment of substances which are both genotoxic and carcinogenic. *EFSA J*, 2005, 282: 1-31.
43. WHO/FAO/IAEA:Trace Elements In Human Nutrition And Health. World Health Organisation. Geneva, 1996: 175–179.
44. Yeşilbağ D. Hayvan Beslemede Bor Elementinin Kullanımı" The Use of Boron in Animal Nutrition". *Uludag University Journal of the Faculty of Veterinary Medicine*, 2008, 27: 61-68.
45. Şimşek A, Korkmaz D, Veliöglu YS, Ataman OY. Determination of boron in hazelnut (*Corylus avellana* L.) varieties by inductively coupled plasma optical emission spectrometry and spectrophotometry. *Food chemistry*, 2003, 83: 293-296.
46. Pizzorno L. Nothing boring about boron. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*, 2015, 14: 35.
47. Armstrong TA, Spears JW, Crenshaw TD, Nielsen FH. Boron supplementation of a semipurified diet for weanling pigs improves feed efficiency and bone strength

- characteristics and alters plasma lipid metabolites. *The Journal of Nutrition*, 2000, 130: 2575-2581.
48. Kucukkurt I, Akbel E, Karabag F, Ince S. The effects of dietary boron compounds in supplemented diet on hormonal activity and some biochemical parameters in rats. *Toxicology and industrial health*, 2015, 31: 255-260.
49. Hakki SS, Bozkurt BS, Hakki EE. Boron regulates mineralized tissue-associated proteins in osteoblasts (MC3T3-E1). *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2010, 24: 243-250.
50. Dessordi R, Spirlandeli AL, Zamarioli A, Volpon JB, Navarro AM. Boron supplementation improves bone health of non-obese diabetic mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2017, 39: 169-175.
51. Hakki SS, Malkoc S, Dundar N, Kayis SA, Hakki EE, Hamurcu M, Baspinar N, Basoglu A, Nielsen FH, Götz W. Dietary boron does not affect tooth strength, microhardness, and density, but affects tooth mineral composition and alveolar bone mineral density in rabbits fed a high-energy diet. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2015, 29: 208-215.
52. Kurtoglu V, Kurtoglu F, Coskun B, Seker E, Balevi T, Icetingul I. Effects of boron supplementation on performance and some serum biochemical parameters in laying hens. *Y. Revue de Médecine Vétérinaire*, 2002, 153: 823-828.
53. Baspinar N, Basoglu A, Ozdemir O, Ozel C, Terzi F, Yaman O. Effects of boron compounds in rabbits fed high protein and energy diet: A metabolomic and transcriptomic approach. World Academy of Science, Engineering and Technology, *International Journal of Biological, Biomolecular, Agricultural, Food and Biotechnological Engineering*, 2015, 9: 570-575.
54. Sheng MH, Taper LJ, Veit H, Qian H, Ritchey SJ, Lau KW. Dietary boron supplementation enhanced the action of estrogen, but not that of parathyroid

- hormone, to improve trabecular bone quality in ovariectomized rats. *Biological trace element research*, 2001, 82: 109-123.
55. Bhasker TV, Gowda N, Mondal S, Krishnamoorthy P, Pal D, Mor A, Bhat SK, Pattanaik A. Boron influences immune and antioxidant responses by modulating hepatic superoxide dismutase activity under calcium deficit abiotic stress in Wistar rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2016, 36: 73-79.
56. Nielsen F. Does boron have an essential function similar to an omega-3 fatty acid function. *Macro and Trace Element–Mengen-und Spurenelemente. Leipzig, Germany: Schubert-Verlag*, 2002: 1238-1250.
57. Comba B, Gökhan O, Leyla M, Ozdemir H, Comba A. Effects of borax on inflammation, haematological parameters and total oxidant-antioxidant status in rats applied 3–methylcholanthrene. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 2016, 22: 539-544.
58. Cao J, Jiang L, Zhang X, Yao X, Geng C, Xue X, Zhong L. Boric acid inhibits LPS-induced TNF- α formation through a thiol-dependent mechanism in THP-1 cells. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2008, 22: 189-195.
59. Jin E, Ren M, Liu W, Liang S, Hu Q, Gu Y, Li S. Effect of Boron on thymic cytokine expression, hormone secretion, antioxidant functions, cell proliferation, and apoptosis potential via the extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 signaling pathway. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2017, 65: 11280-11291.
60. Çalık A. Türkiye'nin Bor Madenleri ve Özellikleri. *Mühendis ve Makine*, 2002, 508: 36-41.
61. Nielsen FH, Stoecker BJ. Boron and fish oil have different beneficial effects on strength and trabecular microarchitecture of bone. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2009, 23: 195-203.

62. Sağlam M, Hatipoğlu M, Köseoğlu S, Esen H, Kelebek S. Boric acid inhibits alveolar bone loss in rats by affecting RANKL and osteoprotegerin expression. *Journal of Periodontal Research*, 2014, 49: 472-479.
63. Uysal T, Ustdal A, Sonmez MF, Ozturk F. Stimulation of bone formation by dietary boron in an orthopedically expanded suture in rabbits. *The Angle Orthodontist*, 2009, 79: 984-990.
64. Demirci S, Doğan A, Aydın S, Dülger EÇ, Şahin F. Boron promotes streptozotocin-induced diabetic wound healing: roles in cell proliferation and migration, growth factor expression, and inflammation. *Molecular and cellular biochemistry*, 2016, 417: 119-133.
65. Samman S, Naghii M, Wall PL, Verus A. The nutritional and metabolic effects of boron in humans and animals. *Biological Trace Element Research*, 1998, 66: 227-235.
66. Ince S, Kucukkurt I, Demirel HH, Acaroz DA, Akbel E, Cigerci IH. Protective effects of boron on cyclophosphamide induced lipid peroxidation and genotoxicity in rats. *Chemosphere*, 2014, 108: 197-204.
67. Nielsen FH. Boron in Aging and Longevity. İçinde: *Trace Elements and Minerals in Health and Longevity*, Springer, 2018: 163-177.
68. Hunt CD. Dietary boron: an overview of the evidence for its role in immune function. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine: The Official Publication of the International Society for Trace Element Research in Humans*, 2003, 16: 291-306.
69. Demirci S, Doğan A, Karakuş E, Halıcı Z, Topçu A, Demirci E, Sahin F. Boron and poloxamer (F68 and F127) containing hydrogel formulation for burn wound healing. *Biological Trace Element Research*, 2015, 168: 169-180.

70. Turkez H, Geyikoglu F, Tatar A, Keles MS, Kaplan İ. The effects of some boron compounds against heavy metal toxicity in human blood. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 2012, 64: 93-101.
71. Turkez H, Geyikoglu F. Boric acid: a potential chemoprotective agent against aflatoxin b 1 toxicity in human blood. *Cytotechnology*, 2010, 62: 157-165.
72. Küçük Kurt İ, Arslan Acaröz D, Demirel HH, İnce S, Eryavuz A. Ratlarda gentamisin ile indüklenmiş oksidatif strese borun muhtemel koruyucu etkisinin dokularda araştırılması. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 2017, 10: 172-179.
73. De Seta F, Schmidt M, Vu B, Essmann M, Larsen B. Antifungal mechanisms supporting boric acid therapy of *Candida* vaginitis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2008, 63: 325-336.
74. Ince S, Erdogan M, Demirel HH, Agca Y, Dal G, Uguz C. Boron enhances early embryonic gene expressions and improves fetal development of rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2018, 50: 34-46.
75. Park M, Li Q, Shcheynikov N, Muallem S, Zeng W. Borate transport and cell growth and proliferation: not only in plants. *Cell Cycle*, 2005, 4: 24-26.
76. Doğan A, Demirci S, Apdik H, Bayrak OF, Gulluoglu S, Tuysuz EC, Gusev O, Rizvanov AA, Nikerel E, Şahin F. A new hope for obesity management: Boron inhibits adipogenesis in progenitor cells through the Wnt/ β -catenin pathway. *Metabolism*, 2017, 69: 130-142.
77. Li X, Wang X, Zhang J, Hanagata N, Wang X, Weng Q, Ito A, Bando Y, Golberg D. Hollow boron nitride nanospheres as boron reservoir for prostate cancer treatment. *Nature Communications*, 2017, 8: 13936.
78. Scorei IR. Boron compounds in the breast cancer cells chemoprevention and chemotherapy. İçinde: *Breast Cancer-Current and Alternative Therapeutic Modalities*, IntechOpen, 2011.

79. Korkmaz M, Uzgören E, Bakırdere S, Aydın F, Ataman OY. Effects of dietary boron on cervical cytopathology and on micronucleus frequency in exfoliated buccal cells. *Environmental Toxicology: An International Journal*, 2007, 22: 17-25.
80. Mahabir S, Spitz M, Barrera S, Dong Y, Eastham C, Forman M. Dietary boron and hormone replacement therapy as risk factors for lung cancer in women. *American Journal of Epidemiology*, 2008, 167: 1070-1080.
81. Turkez H, Tatar A, Hacimuftuoglu A, Ozdemir E. Boric acid as a protector against paclitaxel genotoxicity. *Acta Biochimica Polonica*, 2010, 57: 95.
82. Haapaniemi A, Kankaanranta L, Saat R, Koivunoro H, Saarilahti K, Mäkitie A, Atula T, Joensuu H. Boron neutron capture therapy in the treatment of recurrent laryngeal cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2016, 95: 404-410.
83. Miyatake SI, Kawabata S, Hiramatsu R, Kuroiwa T, Suzuki M, Kondo N, Ono K. Boron neutron capture therapy for malignant brain tumors. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 2016: ra. 2015-0297.
84. Haseeb K, Wang J, Xiao K, Yang Kl, Sun Pp, Wu Xt, Luo Y, Song H, Liu Hz, Zhong Jm. Effects of boron supplementation on expression of Hsp70 in the spleen of African ostrich. *Biological Trace Element Research*, 2018, 182: 317-327.
85. Xiao K, Ansari AR, Rehman ZU, Khaliq H, Song H, Tang J, Wang J, Wang W, Sun PP, Zhong J. Effect of boric acid supplementation of ostrich water on the expression of Foxn1 in thymus. *Histology and Histopathology*, 2015, 30: 1367-1378.
86. Sun P, Luo Y, Wu XT, Ansari AR, Wang J, Yang K, Xiao K, Peng K. Effects of Supplemental Boron on Intestinal Proliferation and Apoptosis in African Ostrich Chicks. *International Journal of Morphology*, 2016, 34: 830-835.

87. Tang J, Zheng Xt, Xiao K, Wang Kl, Wang J, Wang Yx, Wang K, Wang W, Lu S, Yang Kl. Effect of boric acid supplementation on the expression of BDNF in African ostrich chick brain. *Biological Trace Element Research*, 2016, 170: 208-215.
88. Wang J, Zhong J, Sun P, Xiao K, Tang J, Wang W, Peng K. Effect of boron administration on the morphology of ostrich chick kidney tissue. *Pak Vet J*, 2015, 35: 489-493.
89. Cheng J, Peng K, Jin E, Zhang Y, Liu Y, Zhang N, Song H, Liu H, Tang Z. Effect of additional boron on tibias of African ostrich chicks. *Biological trace element research*, 2011, 144: 538-549.
90. Başaran N, Duydu Y, Bolt HM. Reproductive toxicity in boron exposed workers in Bandirma, Turkey. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2012, 26: 165-167.
91. Kabu M, Uyarlar C, Zarczynska K, Milewska W, Sobiech P. The role of boron in animal health. *Journal of Elementology*, 2015, 20: 535-541.
92. Murray FJ. A comparative review of the pharmacokinetics of boric acid in rodents and humans. *Biological Trace Element Research*, 1998, 66: 331-341.
93. Bolaños L, Lukaszewski K, Bonilla I, Blevins D. Why boron? *Plant Physiology and Biochemistry*, 2004, 42: 907-912.
94. Ralston NV, Hunt CD. Diadenosine phosphates and S-adenosylmethionine: novel boron binding biomolecules detected by capillary electrophoresis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 2001, 1527: 20-30.
95. Loenen W. S-adenosylmethionine: jack of all trades and master of everything? 2006, 34: 330-333.
96. Nielsen FH. Boron deprivation decreases liver S-adenosylmethionine and spermidine and increases plasma homocysteine and cysteine in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2009, 23: 204-213.

97. Shils ME, Shike M. Modern nutrition in health and disease. Baskı. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
98. Nielsen FH. Update on human health effects of boron. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2014, 28: 383-387.
99. Hunt CD. Dietary boron: progress in establishing essential roles in human physiology. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2012, 26: 157-160.
100. Usuda K, Kono K, Orita Y, Dote T, Iguchi K, Nishiura H, Tominaga M, Tagawa T, Goto E, Shirai Y. Serum and urinary boron levels in rats after single administration of sodium tetraborate. *Archives of toxicology*, 1998, 72: 468-474.
101. Ince S, Arslan Acaröz D. An update on health effects of metalloids trace element: Boron. *Aperito Journal of Drug Designing and Pharmacology*, 2015, 2: 2-6.
102. Bakirdere S, Orenay S, Korkmaz M. Effect of boron on human health. *The Open Mineral Processing Journal*, 2010, 3: 54-59.
103. Kahn C, Scott L, Aiello S. The Merck veterinary manual 9th ed. Copyright (C) by Merck Co., Inc printed in the USA by National publishing. *Inc. Philadelphia, Pennsylvania*, 2005: 146-148.
104. Nielsen FH. Micronutrients in parenteral nutrition: boron, silicon, and fluoride. *Gastroenterology*, 2009, 137: 55-56.
105. I Scorei R, Popa R. Boron-containing compounds as preventive and chemotherapeutic agents for cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 2010, 10: 346-351.
106. Hegsted M, Keenan M, Siver F, Wozniak P. Effect of boron on vitamin D deficient rats. *Biological Trace Element Research*, 1991, 28: 243-255.
107. Hunt CD, Herbel JL, Idso JP. Dietary boron modifies the effects of vitamin D3 nutrition on indices of energy substrate utilization and mineral metabolism in the chick. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1994, 9: 171-182.

108. Nielsen FH, Penland JG. Boron deprivation alters rat behaviour and brain mineral composition differently when fish oil instead of safflower oil is the diet fat source. *Nutritional Neuroscience*, 2006, 9: 105-112.
109. Brune K, Renner B, Tiegs G. Acetaminophen/paracetamol: a history of errors, failures and false decisions. *European Journal of Pain*, 2015, 19: 953-965.
110. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *American Journal of Therapeutics*, 2005, 12: 46-55.
111. Hinson JA, Roberts DW, James LP. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. İçinde: *Adverse drug reactions*, Springer, 2010: 369-405.
112. Burke A, Smyth E, FitzGerald GA. Analgesic-antipyretic agents; pharmacotherapy of gout. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 2006, 1: 706.
113. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Reviews*, 2006, 12: 250-275.
114. Parasetamolün kimyasal yapısı. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Parasetamol> 15.05.2019.
115. Bujalska M. Effect of nitric oxide synthase inhibition on antinociceptive action of different doses of acetaminophen. *Pharmacological Reports*, 2004, 56: 605-610.
116. Pickering G, Esteve V, Lorient MA, Eschalier A, Dubray C. Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2008, 84: 47-51.
117. Boutaud O, Aronoff DM, Richardson JH, Marnett LJ, Oates JA. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H2 synthases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002, 99: 7130-7135.
118. Kaya BU, Çiçek E, Aşçı H. Endodontide ağrı ve analjezik kullanımı. *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2013, 4: 39-45.

119. Bosch ME, Sánchez AR, Rojas FS, Ojeda CB. Determination of paracetamol: Historical evolution. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2006, 42: 291-321.
120. Aba PE, Ozioko IE, Udem ND, Udem SC. Some biochemical and haematological changes in rats pretreated with aqueous stem bark extract of *Lophira Lanceolata* and intoxicated with paracetamol (Acetaminophen). *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 2014, 11: 273-277.
121. Yaman H, Isbilir S, Cakir E, Uysal B. Current issues with paracetamol induced toxicity. *Journal of Experimental and Integrative Medicine*, 2011, 1: 165-166.
122. Klotz U. Paracetamol (acetaminophen)—a popular and widely used nonopioid analgesic. *Arzneimittelforschung*, 2012, 62: 355-359.
123. Abdel Zaher AO, Abdel Rahman MM, Hafez MM, Omran FM. Role of nitric oxide and reduced glutathione in the protective effects of aminoguanidine, gadolinium chloride and oleanolic acid against acetaminophen-induced hepatic and renal damage. *Toxicology*, 2007, 234: 124-134.
124. Ozkaya O, Genc G, Bek K, Sullu Y. A case of acetaminophen (paracetamol) causing renal failure without liver damage in a child and review of literature. *Renal failure*, 2010, 32: 1125-1127.
125. Isik B, Bayrak R, Akcay A, Sogut S. Erdosteine against acetaminophen induced renal toxicity. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2006, 287: 185.
126. Craig D, Lee A, Hayes P, Simpson K. The current management of acute liver failure. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2010, 31: 345-358.
127. Kandemir F, Kucukler S, Eldutar E, Caglayan C, Gülçin I. Chrysin protects rat kidney from paracetamol-induced oxidative stress, inflammation, apoptosis, and autophagy: A multi-biomarker approach. *Scientia Pharmaceutica*, 2017, 85: 4.

128. Gao Y, Cao Z, Yang X, Abdelmegeed MA, Sun J, Chen S, Beger RD, Davis K, Salminen WF, Song BJ. Proteomic analysis of acetaminophen-induced hepatotoxicity and identification of heme oxygenase 1 as a potential plasma biomarker of liver injury. *Proteomics–Clinical Applications*, 2017, 11: 16-123.
129. El Kott AF, Bin Meferij MM. Use of *Arctium lappa* extract against acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Current Therapeutic Research*, 2015, 77: 73-78.
130. Sasidharan S, Aravindran S, Latha LY, Vijenthil R, Saravanan D, Amutha S. In vitro antioxidant activity and hepatoprotective effects of *Lentinula edodes* against paracetamol-induced hepatotoxicity. *Molecules*, 2010, 15: 4478-4489.
131. Mahmoud Y, Mahmoud A, Nassar G. Alpha-lipoic acid treatment of acetaminophen-induced rat liver damage. *Biotechnic & Histochemistry*, 2015, 90: 594-600.
132. Mahmoud YI, Mahmoud AA. Role of nicotinamide (vitamin B3) in acetaminophen-induced changes in rat liver: nicotinamide effect in acetaminophen-damaged liver. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 2016, 68: 345-354.
133. Bessems JG, Vermeulen NP. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Critical Reviews in Toxicology*, 2001, 31: 55-138.
134. David Josephy P. The molecular toxicology of acetaminophen. *Drug Metabolism Reviews*, 2005, 37: 581-594.
135. James LP, Mayeux PR, Hinson JA. Acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Drug Metabolism and Disposition*, 2003, 31: 1499-1506.
136. Wallace JL. Acetaminophen hepatotoxicity: NO to the rescue. *British Journal of Pharmacology*, 2004, 143: 1-2.
137. Lancaster EM, Hiatt JR, Zarrinpar A. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. *Archives of Toxicology*, 2015, 89: 193-199.

138. Jaeschke H, Williams CD, Ramachandran A, Bajt ML. Acetaminophen hepatotoxicity and repair: the role of sterile inflammation and innate immunity. *Liver International*, 2012, 32: 8-20.
139. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen-related hepatotoxicity. *Clinics in Liver Disease*, 2013, 17: 587-607.
140. Chattopadhyay RR. Possible mechanism of hepatoprotective activity of *Azadirachta indica* leaf extract: Part II. *Journal of Ethnopharmacology*, 2003, 89: 217-219.
141. Benson GD, Koff RS, Tolman KG. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *American Journal of Therapeutics*, 2005, 12: 133-141.
142. Parlakpınar H, Örum MH, Acet A. İlaça Bağlı Nefrotoksisitede Serbest Oksijen Radikalleri. *Fırat Üni. Sağ. Bil. Tıp Derg.*, 2013, 27: 51-56.
143. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *The Lancet*, 2010, 376: 190-201.
144. Eren M, Saltık Temizel İN, Koçak N. İlaça bağlı hepatotoksisite. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2004, 47: 222-227.
145. Wang X, Wu Q, Liu A, Anadón A, Rodriguez JL, Martinez Larranaga MR, Yuan Z, Martinez MA. Paracetamol: overdose-induced oxidative stress toxicity, metabolism, and protective effects of various compounds in vivo and in vitro. *Drug Metabolism Reviews*, 2017, 49: 395-437.
146. Myers RP, Li B, Fong A, Shaheen AAM, Quan H. Hospitalizations for acetaminophen overdose: a Canadian population-based study from 1995 to 2004. *BMC Public Health*, 2007, 7: 143.
147. Blieden M, Paramore LC, Shah D, Ben-Joseph R. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2014, 7: 341-348.

148. Gulmez SE, Larrey D, Pageaux GP, Bernuau J, Bissoli F, Horsmans Y, Thorburn D, McCormick PA, Stricker B, Toussi M. Liver transplant associated with paracetamol overdose: results from the seven-country SALT study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2015, 80: 599-606.
149. Sheen C, Dillon J, Bateman D, Simpson K, Macdonald T. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. *Qjm*, 2002, 95: 609-619.
150. Prescott LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2000, 49: 291-301.
151. Dobbs N, Twelves C, Gregory W, Cruickshank C, Richards M, Rubens R. Epirubicin in patients with liver dysfunction: development and evaluation of a novel dose modification scheme. *European Journal of Cancer*, 2003, 39: 580-586.
152. González-Ponce H, Martínez-Saldaña M, Rincón-Sánchez A, Sumaya-Martínez M, Buist-Homan M, Faber K, Moshage H, Jaramillo-Juárez F. Hepatoprotective effect of *Opuntia robusta* and *Opuntia streptacantha* fruits against acetaminophen-induced acute liver damage. *Nutrients*, 2016, 8: 607.
153. Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2009, 4: 1275-1283.
154. Gobe GC, Johnson DW. Distal tubular epithelial cells of the kidney: Potential support for proximal tubular cell survival after renal injury. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2007, 39: 1551-1561.
155. Kato H, Fujigaki Y, Inoue R, Asakawa S, Shin S, Shima T, Furunishi J, Higaki M, Tanemoto M, Yamaguchi Y. Therapeutic dose of acetaminophen as a possible risk factor for acute kidney injury: learning from two healthy young adult cases. *Internal Medicine*, 2014, 53: 1531-1534.

156. Tujios SR, Hynan LS, Vazquez MA, Larson AM, Seremba E, Sanders CM, Lee WM, Group ALFS. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in patients with acute liver failure. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2015, 13: 352-359.
157. Boutis K, Shannon M. Nephrotoxicity after acute severe acetaminophen poisoning in adolescents. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 2001, 39: 441-445.
158. Krause I, Cleper R, Eisenstein B, Davidovits M. Acute renal failure, associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in healthy children. *Pediatric Nephrology*, 2005, 20: 1295-1298.
159. Waring W, Jamie H, Leggett G. Delayed onset of acute renal failure after significant paracetamol overdose: a case series. *Human & experimental toxicology*, 2010, 29: 63-68.
160. Hiragi S, Yamada H, Tsukamoto T, Yoshida K, Kondo N, Matsubara T, Yanagita M, Tamura H, Kuroda T. Acetaminophen administration and the risk of acute kidney injury: a self-controlled case series study. *Clinical Epidemiology*, 2018, 10: 265.
161. Von Mach M-A, Hermanns-Clausen M, Koch I, Hengstler J, Lauterbach M, Kaes J, Weilemann L. Experiences of a poison center network with renal insufficiency in acetaminophen overdose: an analysis of 17 cases. *Clinical Toxicology*, 2005, 43: 31-37.
162. O'riordan A, Brummell Z, Sizer E, Auzinger G, Heaton N, O'grady JG, Bernal W, Hendry BM, Wendon JA. Acute kidney injury in patients admitted to a liver intensive therapy unit with paracetamol-induced hepatotoxicity. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2011, 26: 3501-3508.
163. Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Journal of Medical Toxicology*, 2008, 4: 2-6.

164. Schena FP. Management of patients with chronic kidney disease. *Internal and Emergency Medicine*, 2011, 6: 77.
165. Bevan M. Acute Kidney Injury. *Nursing the Acutely Ill Adult*, 2016: 214.
166. Gülçın İ, Oktay M, Kireççi E, Küfrevioğlu Öİ. Screening of antioxidant and antimicrobial activities of anise (*Pimpinella anisum* L.) seed extracts. *Food Chemistry*, 2003, 83: 371-382.
167. Gilbert DL. Fifty years of radical ideas. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2000, 899: 1-14.
168. Shinde A, Ganu J, Naik P. Effect of free radicals & antioxidants on oxidative stress: a review. *Journal of Dental and Allied Sciences*, 2012, 1: 63.
169. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2007, 39: 44-84.
170. Nordberg J, Arnér ES. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology and Medicine*, 2001, 31: 1287-1312.
171. Karabulut H, Gülay MŞ. Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2016, 4: 50-59.
172. Devasagayam T, Tilak J, Boloor K, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele R. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *Japi*, 2004, 52: 4.
173. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*, 2002, 18: 872-879.
174. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science: IJBS*, 2008, 4: 89.

175. Valko M, Rhodes C, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 2006, 160: 1-40.
176. Aseervatham GSB, Sivasudha T, Jeyadevi R, Ananth DA. Environmental factors and unhealthy lifestyle influence oxidative stress in humans—an overview. *Environmental Science and Pollution Research*, 2013, 20: 4356-4369.
177. Nagendrappa G. An appreciation of free radical chemistry 3. Free radicals in diseases and health. *Resonance*, 2005, 10: 65-74.
178. Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nikfar S, Rezaiee A. Pesticides and oxidative stress: a review. *Medical Science Monitor*, 2004, 10: 141-147.
179. Devasagayam T, Boloor K, Ramasarma T. Methods for estimating lipid peroxidation: an analysis of merits and demerits. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*, 2003, 40: 300-308.
180. Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death. *Biochemical and biophysical research communications*, 2017, 482: 419-425.
181. Cetinkaya A, Kurutas EB, Buyukbese MA, Kantarceken B, Bulbuloglu E. Levels of malondialdehyde and superoxide dismutase in subclinical hyperthyroidism. *Mediators of Inflammation*, 2005, 2005: 57-59.
182. Netto LE, Kowaltowski AJ, Castilho RF, Vercesi AE. Thiol enzymes protecting mitochondria against oxidative damage. İçinde: *Methods in Enzymology*, Elsevier, 2002: 260-270.
183. Shacter E. [38] Protein oxidative damage. İçinde: *Methods in Enzymology*, Elsevier, 2000: 428-436.
184. Khaket TP, Ahmad R. Biochemical studies on hemoglobin modified with reactive oxygen species (ROS). *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 2011, 164: 1422-1430.

185. Altınışik M. Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanlar. <https://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01b.pdf>. 23.05.2019.
186. Davies MJ. Protein oxidation and peroxidation. *Biochemical Journal*, 2016, 473: 805-825.
187. Kulaksiz G, Sancar A. Nükleotid Eksizyon Onarımı ve Kanser. *Türk Biyokimya Dergisi*, 2007, 32: 104-111.
188. Lim KS, Jeyaseelan K, Whiteman M, Jenner A, Halliwell B. Oxidative damage in mitochondrial DNA is not extensive. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2005, 1042: 210-220.
189. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): a critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *Journal of Environmental Science and Health Part C*, 2009, 27: 120-139.
190. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*, 2003, 189: 41-54.
191. Karihtala P, Soini Y. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *Apmis*, 2007, 115: 81-103.
192. Cherubini A, Ruggiero C, Morand C, Lattanzio F, Dell'Aquila G, Zuliani G, Iorio A, Andres-Lacueva C. Dietary antioxidants as potential pharmacological agents for ischemic stroke. *Current Medicinal Chemistry*, 2008, 15: 1236-1248.
193. Memişoğulları R, Bakan E. Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2004, 18: 193-197.
194. Virág L, Szabó C. The therapeutic potential of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors. *Pharmacological Reviews*, 2002, 54: 375-429.

195. Liochev SI. The mechanism of “Fenton-like” reactions and their importance for biological systems. A biologist’s view. İçinde: *Metal Ions in Biological Systems, Routledge*, 2018: 1-39.
196. Ighodaro O, Akinloye O. 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*, 2018, 54: 287-293.
197. Aydın A, Sayal A, Işimer A. Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi. *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Ayın Kitabı*, Ankara, 2001.
198. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, Antolín I, Herrera F, Martín V, Reiter RJ. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *Journal of Pineal Research*, 2004, 36: 1-9.
199. Margis R, Dunand C, Teixeira FK, Margis-Pinheiro M. Glutathione peroxidase family—an evolutionary overview. *The FEBS Journal*, 2008, 275: 3959-3970.
200. Dickinson DA, Forman HJ. Cellular glutathione and thiols metabolism. *Biochemical Pharmacology*, 2002, 64: 1019-1026.
201. Winterbourn CC. Regulation of intracellular glutathione. *Redox biology*, 2019, 22.
202. Haida Z, Hakiman M. A comprehensive review on the determination of enzymatic assay and nonenzymatic antioxidant activities. *Food Science & Nutrition*, 2019, 7: 1555-1563.
203. Songu M, Katilmis H. Immune system and protection from infections. *ENT Updates*, 2012, 2: 31.
204. Kawai T, Akira S. Innate immune recognition of viral infection. *Nature Immunology*, 2006, 7: 131.
205. Ogawa Y, Calhoun WJ. The role of leukotrienes in airway inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2006, 118: 789-798.

206. Mutluay D, Öner J. Gebelik Sürecinde Sitokinlerin Rolü. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 2016, 23: 126-131.
207. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation and pain. *International Anesthesiology Clinics*, 2007, 45: 27.
208. Akdoğan M, Yöntem M. Sitokinler. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2018, 3: 36-45.
209. Martin P, Leibovich SJ. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. *Trends in Cell Biology*, 2005, 15: 599-607.
210. Şener D. Sitokinler ve Apoptozis. *Türkiye Klinikleri Radiation Oncology-Special Topics*, 2016, 2: 7-13.
211. Vignali DA, Kuchroo VK. IL-12 family cytokines: immunological playmakers. *Nature Immunology*, 2012, 13: 722.
212. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN inflammation*, 2013, 2013: 1-12.
213. Heikkilä K, Ebrahim S, Lawlor DA. A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 2007, 61: 824-833.
214. Bien E, Balcerska A. Serum soluble interleukin 2 receptor α in human cancer of adults and children: a review. *Biomarkers*, 2008, 13: 1-26.
215. Będkowska GE, Ławicki S, Gacuta E, Pawłowski P, Szmitkowski M. M-CSF in a new biomarker panel with HE4 and CA 125 in the diagnostics of epithelial ovarian cancer patients. *Journal of Ovarian Research*, 2015, 8: 27.
216. Hamed EO, Ahmed H, Sedeek OB, Mohammed AM, Abd-Alla AA, Ghaffar HMA. Significance of HE4 estimation in comparison with CA125 in diagnosis of ovarian cancer and assessment of treatment response. *Diagnostic Pathology*, 2013, 8: 11.

217. Yarım GF, Kazak F. Metabolik Sendrom ve Bileşenlerinde Sitokin Yanıtı. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2016, 5: 90-99.
218. Düzgün N. İmmün sistemin tanıtımı. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı*, 2014.
219. Madhavpeddi L, Hammond B, Hale T, Handa R. Impact of Prenatal Dexamethasone on Circulating Cytokines and Chemokines in Neonatal and Adult Rats. *The FASEB Journal*, 2019, 33: 505-513.
220. Saruhan BG, Akbalık ME, Topaloğlu U, Hakan S, Ketani MA, Altan S, Oğurtan Z. Tavşanlarda Hidroflorik Asit ile Oluşturulan Yanık Sonrası, DMSO ve İndometazinin Korneal Mast Hücreleri Üzerine Etkilerinin Araştırılması. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2017, 10: 130-137.
221. Balkwill FR. Cytokine molecular biology. Baskı. Oxford University Press, 2000.
222. Lash GE, Ernerudh J. Decidual cytokines and pregnancy complications: focus on spontaneous miscarriage. *Journal of Reproductive Immunology*, 2015, 108: 83-89.
223. Hopkins SJ. The pathophysiological role of cytokines. *Legal Medicine*, 2003, 5: 45-57.
224. Schäfer-Somi S. Cytokines during early pregnancy of mammals: a review. *Animal Reproduction Science*, 2003, 75: 73-94.
225. Peake J, Della Gatta P, Suzuki K, Nieman D. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanisms and exercise effects. *Exercise Immunology Review*, 2015, 21: 8-25.
226. Pfeffer K. Biological functions of tumor necrosis factor cytokines and their receptors. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2003, 14: 185-191.
227. Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *Journal of Periodontology*, 2003, 74: 391-401.
228. Gülbezer EE, Keser G. Biyolojik tedaviler. *RAED Journal/RAED Dergisi*, 2017, 9.

229. Rubbert-Roth A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2012, 51: 38-47.
230. Hashiramoto A, Yamane T, Tsumiyama K, Yoshida K, Komai K, Yamada H, Yamazaki F, Doi M, Okamura H, Shiozawa S. Mammalian clock gene Cryptochrome regulates arthritis via proinflammatory cytokine TNF- α . *The Journal of Immunology*, 2010, 184: 1560-1565.
231. Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science*, 2002, 296: 1634-1635.
232. Özdemir Ö. Mast hücresi ve kanser: Tümör dokusunda mast hücre yoğunluğu, etkileyen faktörler ve mast hücre-tümör etkileşimleri. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2004, 5.
233. Weber A, Wasiliew P, Kracht M. Interleukin-1 (IL-1) pathway. *Sci. Signal.*, 2010, 3:1.
234. Kay J, Calabrese L. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2004, 43: 2-9.
235. Gabay C. Cytokine neutralizers: interleukin-1 inhibitors. İçinde: *Rheumatology*, Elsevier, 2015: 479-484.
236. Barksby H, Lea S, Preshaw P, Taylor J. The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clinical & Experimental Immunology*, 2007, 149: 217-225.
237. Kim AY, Kim H-S, Kang J-H, Yang M-P. Serum adipokine concentrations in dogs with diabetes mellitus: a pilot study. *Journal of Veterinary Science*, 2015, 16: 333-340.
238. Carriere V, Roussel L, Ortega N, Lacorre D-A, Americh L, Aguilar L, Bouche G, Girard J-P. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo. *Proceedings of The National Academy of Sciences*, 2007, 104: 282-287.

239. Liu X, Hammel M, He Y, Tainer JA, Jeng US, Zhang L, Wang S, Wang X. Structural insights into the interaction of IL-33 with its receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2013, 110: 14918-14923.
240. Garlanda C, Dinarello C, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*, 2013, 39: 1003-1018.
241. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, Zurawski G, Moshrefi M, Qin J, Li X. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*, 2005, 23: 479-490.
242. Cayrol C, Girard J-P. The IL-1-like cytokine IL-33 is inactivated after maturation by caspase-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009, 106: 9021-9026.
243. Miller AM. Role of IL-33 in inflammation and disease. *Journal of Inflammation*, 2011, 8: 22.
244. Kim BS, Wojno EDT, Artis D. Innate lymphoid cells and allergic inflammation. *Current Opinion in Immunology*, 2013, 25: 738-744.
245. Wood IS, Wang B, Trayhurn P. IL-33, a recently identified interleukin-1 gene family member, is expressed in human adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2009, 384: 105-109.
246. Miller AM, Asquith DL, Hueber AJ, Anderson LA, Holmes WM, McKenzie AN, Xu D, Sattar N, McInnes IB, Liew FY. Interleukin-33 induces protective effects in adipose tissue inflammation during obesity in mice. *Circulation Research*, 2010, 107: 650-658.
247. Hasan A, Al Ghimlas F, Warsame S, Al Hubail A, Ahmad R, Bennakhi A, Al Arouj M, Behbehani K, Dehbi M, Dermime S. IL-33 is negatively associated with the BMI

- and confers a protective lipid/metabolic profile in non-diabetic but not diabetic subjects. *BMC immunology*, 2014, 15: 19.
248. Han JM, Wu D, Denroche HC, Yao Y, Verchere CB, Levings MK. IL-33 reverses an obesity-induced deficit in visceral adipose tissue ST2⁺ T regulatory cells and ameliorates adipose tissue inflammation and insulin resistance. *The Journal of Immunology*, 2015, 194: 4777-4783.
249. Anand G, Vasanthakumar R, Mohan V, Babu S, Aravindhavan V. Increased IL-12 and decreased IL-33 serum levels are associated with increased Th1 and suppressed Th2 cytokine profile in patients with diabetic nephropathy (CURES-134). *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2014, 7: 8008.
250. Nile CJ, Barksby E, Jitprasertwong P, Preshaw PM, Taylor JJ. Expression and regulation of interleukin-33 in human monocytes. *Immunology*, 2010, 130: 172-180.
251. Lüthi AU, Cullen SP, McNeela EA, Duriez PJ, Afonina IS, Sheridan C, Brumatti G, Taylor RC, Kersse K, Vandenabeele P. Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases. *Immunity*, 2009, 31: 84-98.
252. Andrés D, Sánchez-Reus I, Bautista M, Cascales Ma. Depletion of Kupffer cell function by gadolinium chloride attenuates thioacetamide-induced hepatotoxicity: expression of metallothionein and HSP70. *Biochemical Pharmacology*, 2003, 66: 917-926.
253. Lacour S, Gautier J-C, Pallardy M, Roberts R. Cytokines as potential biomarkers of liver toxicity. *Cancer Biomarkers*, 2005, 1: 29-39.
254. James LP, McCullough SS, Lamps LW, Hinson JA. Effect of N-acetylcysteine on acetaminophen toxicity in mice: relationship to reactive nitrogen and cytokine formation. *Toxicological Sciences*, 2003, 75: 458-467.

255. Soliman MM, Nassan MA, Ismail TA. Immunohistochemical and molecular study on the protective effect of curcumin against hepatic toxicity induced by paracetamol in Wistar rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2014, 14: 457.
256. Tantarungsee N, Yisarakun W, Thongtan T, Lalert L, Srikam S, Reuangwechvorachai P, Ingruanglert P, Maneesri-le Grand S. Upregulation of Pro-inflammatory Cytokine Expression Following Chronic Paracetamol Treatment in Astrocyte. *Neurotoxicity Research*, 2018, 34: 137-146.
257. Apte UM, Limaye PB, Desai D, Bucci TJ, Warbritton A, Mehendale HM. Mechanisms of increased liver tissue repair and survival in diet-restricted rats treated with equitoxic doses of thioacetamide. *Toxicological Sciences*, 2003, 72: 272-282.
258. Oku H, Nakazato H, Horikawa T, Tsuruta Y, Suzuki R. Pirfenidone suppresses tumor necrosis factor- α , enhances interleukin-10 and protects mice from endotoxic shock. *European Journal of Pharmacology*, 2002, 446: 167-176.
259. Bao Y-S, Na S-P, Zhang P, Jia X-B, Liu R-C, Yu C-Y, Mu S-H, Xie R-J. Characterization of interleukin-33 and soluble ST2 in serum and their association with disease severity in patients with chronic kidney disease. *Journal Of Clinical Immunology*, 2012, 32: 587-594.
260. Carrero JJ, Yilmaz MI, Lindholm B, Stenvinkel P. Cytokine dysregulation in chronic kidney disease: how can we treat it? *Blood Purification*, 2008, 26: 291-299.
261. Chiang C-K, Hsu S-P, Pai M-F, Peng Y-S, Ho T-I, Liu S-H, Hung K-Y, Tsai T-J, Hsieh B-S. Plasma interleukin-18 levels in chronic renal failure and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Blood purification*, 2005, 23: 144-148.
262. Litjens NH, van Druningen CJ, Betjes MG. Progressive loss of renal function is associated with activation and depletion of naive T lymphocytes. *Clinical Immunology*, 2006, 118: 83-91.

263. Saleh H, Eeles D, Hodge JM, Nicholson GC, Gu R, Pompolo S, Gillespie MT, Quinn JM. Interleukin-33, a target of parathyroid hormone and oncostatin m, increases osteoblastic matrix mineral deposition and inhibits osteoclast formation in vitro. *Endocrinology*, 2011, 152: 1911-1922.
264. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2008, 7: 827.
265. Mueller T, Dieplinger B, Gegenhuber A, Poelz W, Pacher R, Haltmayer M. Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Clinical Chemistry*, 2008, 54: 752-756.
266. Karabacak M, Kanbur M, Eraslan G, Siliğ Y, Sarıca ZS, Tekeli MY, Taş A. The effects of colostrum on some biochemical parameters in the experimental intoxication of rats with paracetamol. *Environmental Science and Pollution Research*, 2018, 25: 23897-23908.
267. Ismail AFM, Salem AA. Renoprotective effect of curcumin on acetaminophen-induced nephrotoxicity in rats. *J Chem Pharm Res*, 2016, 8: 773-779.
268. Kabak YB, Gülbahar MY. Sıçanlarda deneysel bakır zehirlenmesinde karaciğer ve böbrek dokularında apoptozisin belirlenmesi. *Vet Fak Derg*, 2013, 60: 39-45.
269. Su Z, Yang Z, Xu Y, Chen Y, Yu Q. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. *Molecular Cancer*, 2015, 14: 48.
270. Sanmartin C, Plano D, Palop JA. Selenium compounds and apoptotic modulation: a new perspective in cancer therapy. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2008, 8: 1020-1031.
271. Coşkun G, Özgür H. Apoptoz ve Nekrozun Moleküler Mekanizması. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2014, 20: 145-158.
272. Eckelman BP, Salvesen GS, Scott FL. Human inhibitor of apoptosis proteins: why XIAP is the black sheep of the family. *EMBO reports*, 2006, 7: 988-994.

273. Spierings DC, de Vries EG, Vellenga E, van den Heuvel FA, Koornstra JJ, Wesseling J, Hollema H, de Jong S. Tissue distribution of the death ligand TRAIL and its receptors. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 2004, 52: 821-831.
274. Lee D, Long SA, Adams JL, Chan G, Vaidya KS, Francis TA, Kikly K, Winkler JD, Sung C-M, Debouck C. Potent and selective nonpeptide inhibitors of caspases 3 and 7 inhibit apoptosis and maintain cell functionality. *Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275: 16007-16014.
275. Li M, Ona V, Chen M, Kaul M, Tenneti L, Zhang X, Stieg P, Lipton S, Friedlander R. Functional role and therapeutic implications of neuronal caspase-1 and-3 in a mouse model of traumatic spinal cord injury. *Neuroscience*, 2000, 99: 333-342.
276. Nuttall ME, Nadeau DP, Fisher PW, Wang F, Keller PM, Dewolf Jr WE, Goldring MB, Badger AM, Lee D, Levy MA. Inhibition of caspase-3-like activity prevents apoptosis while retaining functionality of human chondrocytes in vitro. *Journal of Orthopaedic Research*, 2000, 18: 356-363.
277. Adams JM, Cory S. Life-or-death decisions by the Bcl-2 protein family. *Trends in Biochemical Sciences*, 2001, 26: 61-66.
278. Adrain C, Martin SJ. The mitochondrial apoptosome: a killer unleashed by the cytochrome seas. *Trends in Biochemical Sciences*, 2001, 26: 390-397.
279. Strasser A, O'Connor L, Dixit VM. Apoptosis signaling. *Annu Rev Biochem*, 2000, 69: 217-245.
280. Norberg E, Orrenius S, Zhivotovsky B. Mitochondrial regulation of cell death: processing of apoptosis-inducing factor (AIF). *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2010, 396: 95-100.
281. Ozawa H, Keane RW, Marcillo AE, Diaz PH, Dietrich WD. Therapeutic strategies targeting caspase inhibition following spinal cord injury in rats. *Experimental Neurology*, 2002, 177: 306-313.

282. Baydas G, Reiter R, Akbulut M, Tuzcu M, Tamer S. Melatonin inhibits neural apoptosis induced by homocysteine in hippocampus of rats via inhibition of cytochrome c translocation and caspase-3 activation and by regulating pro-and anti-apoptotic protein levels. *Neuroscience*, 2005, 135: 879-886.
283. Ricci J-E, Gottlieb RA, Green DR. Caspase-mediated loss of mitochondrial function and generation of reactive oxygen species during apoptosis. *The Journal of Cell Biology*, 2003, 160: 65-75.
284. Ucar F, Taslipinar MY, Alp BF, Aydin I, Aydin FN, Agilli M, Toygar M, Ozkan E, Macit E, Oztosun M. The effects of N-acetylcysteine and ozone therapy on oxidative stress and inflammation in acetaminophen-induced nephrotoxicity model. *Renal failure*, 2013, 35: 640-647.
285. Ince S, Keles H, Erdogan M, Hazman O, Kucukkurt I. Protective effect of boric acid against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. *Drug and chemical Toxicology*, 2012, 35: 285-292.
286. McCrae J, Morrison E, MacIntyre I, Dear J, Webb D. Long-term adverse effects of paracetamol—a review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2018, 84: 2218-2230.
287. Gao C, Feng P, Peng S, Shuai C. Carbon nanotube, graphene and boron nitride nanotube reinforced bioactive ceramics for bone repair. *Acta Biomaterialia*, 2017, 61: 1-20.
288. Acaroz U, Ince S, Arslan Acaroz D, Gurler Z, Kucukkurt I, Demirel HH, Arslan HO, Varol N, Zhu K. The ameliorative effects of boron against acrylamide-induced oxidative stress, inflammatory response, and metabolic changes in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 2018, 118: 745-752.

289. Cakir S, Eren M, Senturk M, Sarica ZS. The effect of boron on some biochemical parameters in experimental diabetic rats. *Biological Trace Element Research*, 2018, 184: 165-172.
290. Ahmed MB, Khater MR. Evaluation of the protective potential of *Ambrosia maritima* extract on acetaminophen-induced liver damage. *Journal of Ethnopharmacology*, 2001, 75: 169-174.
291. Kumar G, Banu GS, Pappa PV, Sundararajan M, Pandian MR. Hepatoprotective activity of *Trianthema portulacastrum* L. against paracetamol and thioacetamide intoxication in albino rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 2004, 92: 37-40.
292. Amin KA, Hashem KS, Alshehri FS, Awad ST, Hassan MS. Antioxidant and hepatoprotective efficiency of selenium nanoparticles against acetaminophen-induced hepatic damage. *Biological Trace Element Research*, 2017, 175: 136-145.
293. Bower G, Toma T, Harling L, Jiao LR, Efthimiou E, Darzi A, Athanasiou T, Ashrafian H. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review of liver biochemistry and histology. *Obesity Surgery*, 2015, 25: 2280-2289.
294. Anantha KCD, Siva RC, Manohar RA. Hepatoprotective effect of biherbal ethanolic extract against paracetamol-induced hepatic damage in albino rats. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 2012, 3: 198.
295. Abirami A, Nagarani G, Siddhuraju P. Hepatoprotective effect of leaf extracts from *Citrus hystrix* and *C. maxima* against paracetamol induced liver injury in rats. *Food Science and Human Wellness*, 2015, 4: 35-41.
296. Alam J, Mujahid M, Jahan Y, Bagga P, Rahman MA. Hepatoprotective potential of ethanolic extract of *Aquilaria agallocha* leaves against paracetamol induced hepatotoxicity in SD rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 2017, 7: 9-13.

297. Salem GA, Shaban A, Diab HA, Elsaghayer WA, Mjedib MD, Hnesh AM, Sahu RP. Phoenix dactylifera protects against oxidative stress and hepatic injury induced by paracetamol intoxication in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 104: 366-374.
298. Liu YT, Chen YH, Uramaru N, Lin AH, Yang HT, Lii CK, Yao HT. Soy isoflavones reduce acetaminophen-induced liver injury by inhibiting cytochrome P-450-mediated bioactivation and glutathione depletion and increasing urinary drug excretion in rats. *Journal of Functional Foods*, 2016, 26: 135-143.
299. Fakurazi S, Hairuszah I, Nanthini U. Moringa oleifera Lam prevents acetaminophen induced liver injury through restoration of glutathione level. *Food and Chemical Toxicology*, 2008, 46: 2611-2615.
300. Eren M, Uyanic F. Effects of dietary boric acid and borax supplementation on growth performance and some biochemical parameters in broilers. *Rev Med Vet*, 2012, 163: 546-551.
301. Pawa S, Ali S. Boron ameliorates fulminant hepatic failure by counteracting the changes associated with the oxidative stress. *Chemico-biological Interactions*, 2006, 160: 89-98.
302. Srinivasan V, Panneerselvam R, Gunasekaran S, Palani S. Ethanol extract of Melia azadirachta against acetaminophen induced nephrotoxicity. *Int. J. PharmTech Res*, 2014, 6: 70-79.
303. De Rossi S, Cohen D. Renal disease. Greenberg MS, Glick M, Ship JA. *Burket's oral medicine*. Hamilton: Bc Decker, 2008, 77: 363-383.
304. Wudil A, Sarki S. The effect of aqueous stem bark extract of Erythrina mildbraedii on acetaminophen induced nephrotoxicity in rats. *Bayero Journal of Pure and Applied Sciences*, 2015, 8: 10-18.

305. Yildirim S, Celikezen FC, Oto G, Sengul E, Bulduk M, Tasdemir M, Cinar DA. An investigation of protective effects of lithium borate on blood and histopathological parameters in acute cadmium-induced rats. *Biological Trace Element Research*, 2018, 182: 287-294.
306. Adam GO, Rahman MM, Lee S-J, Kim G-B, Kang H-S, Kim J-S, Kim S-J. Hepatoprotective effects of *Nigella sativa* seed extract against acetaminophen-induced oxidative stress. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 2016, 9: 221-227.
307. Yousef MI, Omar SA, El-Guendi MI, Abdelmegid LA. Potential protective effects of quercetin and curcumin on paracetamol-induced histological changes, oxidative stress, impaired liver and kidney functions and haematotoxicity in rat. *Food and Chemical Toxicology*, 2010, 48: 3246-3261.
308. Cakir E, Akgul OE, Aydin I, Cayci T, Kurt YG, Onguru O, Aydin FN, Agilli M, Yaman H, Ersoz N. The association between neopterin and acetaminophen-induced nephrotoxicity. *Renal failure*, 2010, 32: 740-746.
309. Abdel-Zaher AO, Abdel-Hady RH, Mahmoud MM, Farrag MM. The potential protective role of alpha-lipoic acid against acetaminophen-induced hepatic and renal damage. *Toxicology*, 2008, 243: 261-270.
310. Tzankova V, Aluani D, Kondeva-Burdina M, Yordanov Y, Odzhakov F, Apostolov A, Yoncheva K. Hepatoprotective and antioxidant activity of quercetin loaded chitosan/alginate particles in vitro and in vivo in a model of paracetamol-induced toxicity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 92: 569-579.
311. Hazman Ö, Bozkurt MF, Fidan AF, Uysal FE, Çelik S. The Effect of Boric Acid and Borax on Oxidative Stress, Inflammation, ER Stress and Apoptosis in Cisplatin Toxication and Nephrotoxicity Developing as a Result of Toxication. *Inflammation*, 2018, 41: 1032-1048.

312. Scandalios J. Oxidative stress: molecular perception and transduction of signals triggering antioxidant gene defenses. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2005, 38: 995-1014.
313. Girish C, Koner BC, Jayanthi S, Ramachandra Rao K, Rajesh B, Pradhan SC. Hepatoprotective activity of picroliv, curcumin and ellagic acid compared to silymarin on paracetamol induced liver toxicity in mice. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2009, 23: 735-745.
314. Campos R, Garrido A, Guerra R, Valenzuela A. Silybin dihemisuccinate protects against glutathione depletion and lipid peroxidation induced by acetaminophen on rat liver. *Planta Medica*, 1989, 55: 417-419.
315. Hung M-Y, Fu TY-C, Shih P-H, Lee C-P, Yen G-C. Du-Zhong (*Eucommia ulmoides* Oliv.) leaves inhibits CCl₄-induced hepatic damage in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 2006, 44: 1424-1431.
316. Masson MJ, Collins LA, Carpenter LD, Graf ML, Ryan PM, Bourdi M, Pohl LR. Pathologic role of stressed-induced glucocorticoids in drug-induced liver injury in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2010, 397: 453-458.
317. Mansour SA, Mossa A-TH. Lipid peroxidation and oxidative stress in rat erythrocytes induced by chlorpyrifos and the protective effect of zinc. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 2009, 93: 34-39.
318. Demir F, Uzun FG, Durak D, Kalender Y. Subacute chlorpyrifos-induced oxidative stress in rat erythrocytes and the protective effects of catechin and quercetin. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 2011, 99: 77-81.
319. Eldutar E, Kandemir FM, Kucukler S, Caglayan C. Restorative effects of Chrysin pretreatment on oxidant-antioxidant status, inflammatory cytokine production, and apoptotic and autophagic markers in acute paracetamol-induced hepatotoxicity in

- rats: An experimental and biochemical study. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2017, 31: 21-60.
320. El-Maddawy ZK, El-Sayed YS. Comparative analysis of the protective effects of curcumin and N-acetyl cysteine against paracetamol-induced hepatic, renal, and testicular toxicity in Wistar rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 2018, 25: 3468-3479.
321. Celikezen F, Turkez H, Aydin E. The antioxidant and geno toxic activities of $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ in Vitro. *Fresenius Environ Bull*, 2015, 24: 947-953.
322. Kabu M, Civelek T. Effects of propylene glycol, methionine and sodium borate on metabolic profile in dairy cattle during periparturient period. *Revue de médecine vétérinaire*, 2012, 163: 419.
323. Zafar H, Ali S. Boron inhibits the proliferating cell nuclear antigen index, molybdenum containing proteins and ameliorates oxidative stress in hepatocellular carcinoma. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2013, 529: 66-74.
324. Khaliq H, Jing W, Ke X, Ke Li Y, Peng peng S, Cui L, Wei wei Q, Zhixin L, Hua Zhen L, Hui S. Boron affects the development of the kidney through modulation of apoptosis, antioxidant capacity, and Nrf2 pathway in the African ostrich chicks. *Biological Trace Element Research*, 2018, 186: 226-237.
325. Cengiz M. Boric acid protects against cyclophosphamide-induced oxidative stress and renal damage in rats. *Cellular and Molecular Biology (Noisy-le-Grand, France)*, 2018, 64: 11-14.
326. Mohora M, Boghianu L, Muscurel C, Duta C, Dumitrache C. Effects of boric acid on redox status in the rat liver. *Romanian J Biophys*, 2002, 12: 77-82.
327. Wu D, Cederbaum AI. Alcohol, oxidative stress, and free radical damage. *Alcohol Research and Health*, 2003, 27: 277-284.

328. Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: analytical and biological challenges. *Analytical Biochemistry*, 2017, 524: 13-30.
329. Galal RM, Zaki HF, Seif El-Nasr MM, Agha AM. Potential protective effect of honey against paracetamol-induced hepatotoxicity. *Archives Iranian Med*, 2012, 15: 674.
330. Ozen A, Canbek M. Apoptosis induced by boric anhydrite (B_2O_3) after partial hepatectomy in rat liver. *Bratislavske lekarske listy*, 2016, 117: 231-234.



EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	Esra AKTAŞ ŞENOCAK
Doğum tarihi:	06.09.1985
Doğum Yeri:	Erzurum
Medeni Hali:	Evli
Uyruğu:	Türkiye Cumhuriyeti
Adres:	Atatürk Üniversitesi Veteriner Fak. Biyokimya A.D.
Tel:	0442 231 7085
Faks:	-
E-mail:	esraktas25@gmail.com
Eğitim	
Lise:	Nenehatun Kız Lisesi-Y.D.A (1999-2003)
Lisans:	Kafkas Üniversitesi Fen Ed. Fak. Kimya (2007-2011)
Yüksek lisans:	Atatürk Üniversitesi Veteriner Fak. Biyokimya A.D. (2012-2014)
Doktora:	Atatürk Üniversitesi Veteriner Fak. Biyokimya A.D. (2014-2019)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce:	70,00 (Yökdil, 09.07.2017)
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
-	
İlgi Alanları ve Hobiler	
Kitap okuma, Sinema, Tiyatro, Doğa aktiviteleri.	

EK-2. ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ


ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

Doktora Tezi olarak Prof.Dr. Necati UTLU danışmanlığında sunulan “**Parasetamol ile Karaciğer ve Böbrek toksikasyonu Oluşturulan Ratlarda Sodyum Pentaboratın Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisinin Araştırılması**” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Sağlık Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	3	15
Genel Bilgiler	20	30
Materyal ve Metod	16	35
Bulgular	10	10
Tartışma	0	15

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz. 01/07/2019


Esra AKTAŞ ŞENOCAK


Prof. Dr. Necati UTLU

* Tez ile ilgili YÖKTEZ’de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun/.../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

Enstitü Yönetim Kurulunun/.../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 75296309-050.01.04-E.1700238620
Konu : HADYEK Kararı.

25.08.2017

SAĞLIK HİZMETLERİ MESLEK YÜKSEKOKULU MÜDÜRLÜĞÜNE

İlgi : 09.08.2017 tarihli ve 54826478-000-E.1700221446 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 24.08.2017 tarih ve 7 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 104 no'lu kararı ile sözkonusu Doktora Tezi çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğuna mevcut oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz ederim.

Toplantı Tarihi: 24.08.2017

Toplantı Sayısı : 7

KARAR NO 104: Atatürk Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Müdürlüğü, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Necati UTLU'nun yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülecek olan "**Parasetamol İle Karaciğer ve Böbrek Toksikasyonu Oluşturulan Ratlarda, Sodyum Pentaboratın Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisinin Araştırılması**" başlıklı Doktora Tezi çalışması ile ilgili Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Müdürlüğünün 09.08.2017 tarih ve 54826478-000-E.1700221446 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen Doktora Tezi çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Prof.Dr. Fikret ÇELEBİ
Kurul Başkanı

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum
Tel: +90 442 2317222
Elektronik Ağ: <http://www.atauni.edu.tr/#/birim=veteriner-fakultesi>

Bilgi: Mehmet KOCA
Faks: +90 442 2317244
E-Posta: vETFak@atauni.edu.tr

Kep Adresi: atauni@hs01.kep.tr



Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
www.atauni.edu.tr adresinden doğrulama yapabilirsiniz. Doğrulama Kodu=6780693

EK-4. ENSTİTÜ YÖNETİM KURULU KARARI



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü

Sayı : 20369917-300-E.1700256869
Konu : Esra AKTAŞ ŞENOCAK'ın Tez
Konusu

21.09.2017

DAĞITIM YERLERİNE

Enstitümüz Yönetim Kurulunun 21.09.2017 tarihli oturumunda alınan 36/02 sayılı karar metni aşağıya çıkarılmıştır

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr. Mehtap TAN
Enstitü Müdürü

KARAR-02 : Enstitümüz Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalı doktora programı öğrencisi **Esra AKTAŞ ŞENOCAK'ın** tez konusunun belirlenmesine ilişkin, Anabilim Dalı Başkanlığının 14.09.2017 tarih ve 1700248723 sayılı yazısı görüşüldü.

Yapılan görüşmede ; Esra AKTAŞ ŞENOCAK'ın ders aşamasını başarıyla tamamlayarak doktora tez aşamasına geçtiği dosyasının incelenmesinden anlaşılmaktadır. Adı geçen öğrencinin tez konusunun belirlenmesine ilişkin doktora tez başvuru formu, Üniversitemiz Hayvan Deneyle Yerel Etik Kurul Kararı ve ilgili evraklar dikkate alınarak, Anabilim Dalı Başkanlığınca teklif edildiği şekli ile tez konusunun "*Parasetamol İle Karaciğer ve Böbrek Toksikasyonu Oluşturulan Ratlarda, Sodyum Pentaboratın Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisinin Araştırılması*" olarak belirlenmesine, mevcudun oy birliği ile karar verildi.

Dağıtım:

Gereği:

Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı
Başkanlığına

Bilgi:

Sayın Prof.Dr. Necati UTLU

Atatürk Üniversitesi Enstitüler Binası Kat:1 25240 Erzurum
Tel: +90 442 2314886
Elektronik Ağ: <http://www.atauni.edu.tr/#/birim=saglik-bilimleri-enstitusu>

Bilgi: Ogün YILDIZ
Faks: +90 442 2314888

Kep Adresi: atauni@hs01.kep.tr



Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
<https://ubys.atauni.edu.tr/ERMS/Record/Confirmation/Confirmation?code=E7EEFB3>