

**RATLARDA PARASETAMOL İLE
OLUŞTURULAN HEPATOTOKSİSİTE ÜZERİNE
TARAXACUM
OFFICINALE ETANOL EKSTRAKTİNİN ETKİSİ**

Esra AKTAŞ

Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Betül APAYDIN YILDIRIM**

Yüksek Lisans Tezi - 2014

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**RATLARDA PARASETAMOL İLE OLUŞTURULAN
HEPATOTOKSİSİTE ÜZERİNE TARAXACUM OFFICINALE
ETANOL EKSTRAKTININ ETKİSİ**

Esra AKTAŞ

**Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Betül APAYDIN YILDIRIM**

**ERZURUM
2014**


T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**RATLARDA PARASETAMOL İLE OLUŞTURULAN
HEPATOTOKSİSİTE ÜZERİNE *TARAXACUM OFFICINALE* ETANOL
EKSTRAKTININ ETKİSİ**

Esra AKTAŞ

Tez Savunma Tarihi: 26.06.2014

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Betül APAYDIN YILDIRIM (Atatürk Üniversitesi) 

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Şaban KORDALI (Atatürk Üniversitesi) 

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Fatih Mehmet Kandemir (Atatürk Üniversitesi) 

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM
Enstitü Müdürü

Yüksek Lisans Tezi
ERZURUM - 2014

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. <i>Taraxacum officinale</i> Bitkisinin Tanımı	4
2.1.1. Tarihçesi	5
2.1.2. <i>Taraxacum officinale</i> 'nin Kimyasal Özellikleri	5
2.1.3. <i>Taraxacum officinale</i> 'nin Antioksidan Aktiviteleri	8
2.1.4. <i>Taraxacum officinale</i> 'nin Tıbbi Etkileri	8
2.2. Karaciğerin yapısı	9
2.2.1. Karaciğerin İşlevleri	10
2.2.2. Karaciğer Hastalıklarının Görülme Nedenleri	12
2.2.3. Karaciğerde Nekroz	12
2.2.4. Karaciğerin Yağlanması	13
2.2.5. Siroz ve Nedenleri	13
2.2.6. Sirozun Patolojik Özellikleri	14
2.3. Parasetamol'ün yapısı ve özellikleri	15
2.3.1. Parasetamol'ün oluşturduğu toksikasyon	16
2.4. İlaça Bağlı Toksikite	16
2.4.1. Karaciğer toksisitesinin nedenleri	17
2.5. Serbest Radikaller	17
2.5.1. Serbest Radikal Çeşitleri	18
2.5.2. Serbest Radikallerin Kaynakları	21
2.5.3. Serbest Radikallerin Membran Lipidlerine Etkileri	22
2.6. Antioksidan Savunma Sistemleri	23
2.6.1. Endojen (Doğal) antioksidanlar	24
2.6.2. Ekzojen antioksidanlar (İlaçlar)	29

3. MATERYAL VE METOT	31
3.1. Materyal	31
3.1.1. Hayvan materyali.....	31
3.1.2. <i>Taraxacum officinale</i> ekstraktı.....	31
3.1.3. Parasetamol materyali.....	31
3.1.4. Analizlerde kullanılan cihaz ve malzemeler	32
3.2. Metot.....	34
3.2.1. Deneysel Uygulamalar.....	34
3.2.2. Numunelerin Alınması:.....	34
3.2.3. Biyokimyasal analizler.....	34
3.2.4. Histopatolojik Analizler	44
3.2.5. İstatistiksel Analizler.....	44
4. BULGULAR	45
4.1. Biyokimyasal Bulgular	45
4.1.1. Kan plazmasına ait biyokimyasal analizlerin sonuçları.....	45
4.1.2. Karaciğer dokusuna ait biyokimyasal analizlerin sonuçları.....	52
4.2. Histopatolojik Bulgular.....	59
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	76
KAYNAKLAR	77
EKLER	100
1. ÖZGEÇMİŞ.....	100
2. ETİK KURUL	101

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum bu çalıŐmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Betül APAYDIN YILDIRIM'a en derin saygı ve Őükranlarımı sunarım.

ÇalıŐmalarım sürecinde maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Prof. Dr. Şaban KORDALI'ye, yüksek lisans eğitimimde benden yardımlarını esirgemeyen baŐta Sayın Doç. Dr. Fatih Mehmet KANDEMİR olmak üzere bölümdeki bütün hocalarıma ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, patolojik muayenelerdeki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Serkan YILDIRIM'a, etken madde temininde yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Emre KARAKUŐ'a, hayatım boyunca destekleriyle her an yanımda bulunan aileme ve niŐanlıma teşekkür ederim.

Esra AKTAŞ

ÖZET

Ratlarda Parasetamol İle Oluşturulan Hepatotoksisite Üzerine *Taraxacum officinale* Etanol Ekstraktının Etkisi

Amaç: Bu çalışmanın amacı ratlarda parasetamol ile hepatotoksisite oluşturulup *Taraxacum officinale* etanol ekstraktının hepatotoksisite üzerine, kan ve karaciğer dokusundaki bazı biyokimyasal parametrelere ve karaciğer dokusunun histopatolojisi üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada, 5 aylık yaşta 36 adet Sprague Dawley rat kullanıldı. Sprague dawley ratlar rastgele her grupta 6 rat olacak şekilde 6 gruba ayrıldı. Parasetamol verilecek gruplardaki hayvanlar 24 saat aç bırakılıp ekstrakt verildikten 1 saat sonra 2 g/kg p.o. PARA verildi. 1.Grup Kontrol grubu % 5'lik DMSO i.p, 2.Grup TOE1 grubu 200 mg/kg/gün/i.p. *Taraxacum officinale* ekstraktı %5'lik DMSO'da çözülerek i.p, 3.Grup TOE2 grubu 250 mg/kg/gün/i.p. *Taraxacum officinale* ekstraktı, 4.Grup PARA Grubu, 2 g/kg/p.o. Parasetamol, 5.Grup PTOE1 grubu Parasetamol 2 g/kg/gün/p.o. +TOE 200 mg/kg/gün/i.p, 6.Grup PTOE2 grubu Parasetamol 2 g/kg/gün/p.o. +TOE 250 mg/kg/gün/i.p 8 gün boyunca uygulandı. Çalışma sonunda ratlardan alınan kan ve karaciğer dokusunda biyokimyasal ve histopatolojik analizler yapıldı.

Bulgular: Plazma AST, ALT, ALP, MDA, GSH, CAT, SOD, GPx, Nitrit, Nitrat düzeyleri; karaciğer MDA, GSH, CAT, SOD, GPx, Nitrit, Nitrat düzeyleri farklılıklarının gruplar arasındaki önemi sırasıyla, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.01, p<0.001, p<0.001, p<0.05, p<0.001, ÖS; p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, ÖS, p<0.001, p<0.001 olarak saptandı.

Sonuç: Parasetamolün ratlarda oluşturduğu hepatotoksisiteyi *Taraxacum officinale* Wig. bitkisinin toprak üstü aksamlarından yapılan etanol ektresinin kullanıldığı TOE 200 mg/kg uygulanan miktarının hepatotoksisiteyi önemli oranda azalttığı ve lipid peroksidasyonu önlediği, TOE 250 mg/kg uygulanan hayvanlarda toksik etki yaptığı tespit edildi. Elde edilen ekstraktın hepatotoksisite üzerine ve biyokimyasal kan parametreleri üzerine etkilerinin tespiti literatüre öncül çalışma olarak sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, ekstrakt, lipid peroksidasyonu, parasetamol, *Taraxacum officinale*.

ABSTRACT

The Effect of *Taraxacum Officinale Ethanol* Extract on Paracetamol Induced Hepatotoxicity in Rats

Aim: In this study was aimed to investigate on the the hepatoprotective effects on the some biochemical and histopatological parameters in plasma and liver tissue of *Taraxacum officinale* extract of paracetamol induced hepatotoxicity in rats.

Material and Method: In this study was utilized 36 Sprague dawley male rats, aged 5 months. Rats were divided 6 groups of 6 rats each, randomly. Animals of administered paracetamol was hungered 24 hour and 2 g/kg p.o. Paracetamol was given after the 1 hour extract was given. 1.Group Control % 5 DMSO i.p., 2. Group TOE1 200 mg/kg/day/i.p. *Taraxacum officinale* extract was dissolved in % 5 DMSO in distilled water, i.p., 3. Group TOE2 250 mg/kg/day/i.p. *Taraxacum officinale* extract, 4. Group PARA 2 g/kg/p.o. Paracetamol, 5. Group PTOE1; Paracetamol 2 g/kg/day/p.o.+TOE 200 mg/kg/day/i.p, 6. Group PTOE2 Paracetamol 2 g/kg/day/p.o.+TOE 250 mg/kg/day/i.p were administered for 8 day. At the end of the study biochemical and histopatological analyses were made from sample of blood and liver tissue.

Results: The statistical importances respectively of differences between groups level of plasma AST, ALT, ALP, MDA, GSH, CAT, SOD, GPx, Nitrite, Nitrate; liver tissue MDA, GSH, CAT, SOD, GPx, Nitrite, Nitrate; p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.01, p<0.001, p<0.001, p<0.05, p<0.001, ÖS; p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, ÖS, p<0.001, p<0.001.

Conclusion: Paracetamol in rats formed hepatotoxicity *Taraxacum officinale* Wig. plant stem, excluding other parts made from ethanol as extract is used TOE 100 mg / kg of the amount of hepatotoxicity significantly decreased and prevented lipid peroxidation. Toxic effect was determined in animals administered TOE 250 mg/kg. Determination of the levels of used the *Taraxacum officinale* was affected on hepatotoxicity and biochemical blood parameter in liver and plasma was the Pioneer fort he scientifical literature.

Anahtar Kelimeler: Antioxidant, extract, lipid peroxidation, paracetamol, *Taraxacum officinale*.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α	: Alfa
β	: Beta
$^{\circ}\text{C}$: Santigrad derece
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
BSA	: Bovine (Sığır) serum albümin
CAT	: Katalaz
CCl_4	: Karbontetraklorür
CHPO	: Cumenhidroperoksit
CMC	: Karboksimetil selüloz
Δ	: Delta
dL	: Desilitre
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DNPH	: Dinitro fenil hidrazin
DTNB	: 2,2'-Dinitro-5,5'ditiyo-dibenzoikasit
EDTA	: Etilendiamintetraasetikasit
EU	: Enzim Ünitesi
FAD	: Flavin adenin dinükleotid
g	: Gram
GPx	: Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)
GSH	: Glutasyon
GR	: Glutasyon redüktaz
H_2O_2	: Hidrojen peroksit
H_2SO_4	: Sülfürik asit
H_3PO_4	: Fosforik asit
HCl	: Hidroklorik asit
HE	: Hematoksilen eozin
HO^{\bullet}	: Hidroksil radikali
i.p.	: Intraperitonel
LPO	: Lipit peroksidasyonu
M	: Molar

MDA	: Malondialdehit
MDH	: Malat Dehidrogenaz
μ	: Mikron
μmol	: Mikro mol
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
NAD^+	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid hidrojen fosfat
NAPQI	: N-asetil-p-benzokinon-imin
NBT	: Nitro blue tetrazolium
nm	: Nanometre
nmol	: Nano mol
NO	: Nitrik oksit
NO_2	: Azot dioksit
NO_2Tyr	: Tirozin 3-nitrotirozin
NSAID	: Steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar
$^1\text{O}^2$: Singlet oksijen
$\text{O}^{2\cdot -}$: Süperoksit radikali
p.o.	: Per os (Oral)
PARA	: Parasetamol
PBS	: Fosfat tamponlu tuzlu çözelti (Phosphate buffered saline)
PLGPx	: Fosfolipid hidroperoksit glutasyon peroksidaz
ppm	: Milyonda bir
PTOE1	: Çalışmada uygulanan PARA+200 mg/kg doz
PTOE2	: Çalışmada uygulanan PARA+250 mg/kg doz
RO^\bullet	: Alkoksil radikalleri
ROO^\bullet	: Peroksil radikalleri
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SGOT	: Serum glutamat oksalat transferaz
SGPT	: Serum glutamat piruvat transferaz
SOD	: Süperoksit dismutaz
SX	: Standart sapma
TBA	: Tiyobarbütirik asit

TCA	: Triklorasetik asit
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TOE	: <i>Taraxacum officinale</i> ekstraktı
TOE1	: Çalışmada uygulanan 200 mg/kg TOE dozu
TOE2	: Çalışmada uygulanan 250 mg/kg TOE dozu
XO	: Ksantinoksidaz
γ	: Gama

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Taraxacum officinale bitkisi.	4
Şekil 2.2. Karaciğerin görünümü	10
Şekil 2.3. N-(4-hidroksifenil) etanamid'in (parasetamol) kimyasal yapısı	15
Şekil 2.4. Glutatyonun açık formülü	28
Şekil 4.1. Plazma AST düzeyinin gruplara göre dağılımı.	48
Şekil 4.2. Plazma ALT düzeyinin gruplara göre dağılımı.	49
Şekil 4.3. Plazma ALP düzeyinin gruplara göre dağılımı.	49
Şekil 4.4. Plazma MDA düzeyinin gruplara göre dağılımı.	49
Şekil 4.5. Plazma GSH düzeyinin gruplara göre dağılımı.	50
Şekil 4.6. Plazma CAT düzeyinin gruplara göre dağılımı.	50
Şekil 4.7. Plazma SOD düzeyinin gruplara göre dağılımı.	51
Şekil 4.8. Plazma GPx düzeyinin gruplara göre dağılımı.	51
Şekil 4.9. Plazma Nitrit düzeyinin gruplara göre dağılımı.	52
Şekil 4.10. Plazma Nitrat düzeyinin gruplara göre dağılımı.	52
Şekil 4.11. Karaciğer MDA düzeyinin gruplara göre dağılımı.	56
Şekil 4.12. Karaciğer GSH düzeyinin gruplara göre dağılımı.	56
Şekil 4.13. Karaciğer CAT düzeyinin gruplara göre dağılımı.	57
Şekil 4.14. Karaciğer SOD düzeyinin gruplara göre dağılımı.	57
Şekil 4.15. Karaciğer GPx düzeyinin gruplara göre dağılımı.	58
Şekil 4.16. Karaciğer Nitrit düzeyinin gruplara göre dağılımı.	58
Şekil 4.17. Karaciğer Nitrat düzeyinin gruplara göre dağılımı.	59
Şekil 4.18. Kontrol grubu rat karaciğerlerinin normal histolojik yapısı.	59
Şekil 4.19. TOE1 grubu ratlarının karaciğerlerinin normal histolojik yapısı.	60
Şekil 4.20. TOE2 ratlarının karaciğerlerinde hafif hidropik dejenerasyon	60
Şekil 4.21. PARA grubu ratlarının karaciğerlerinde şiddetli hidropik dejenerasyon.	61
Şekil 4.22. PTOE1 grubu ratlarının karaciğerlerinde çok hafif hidropik dejenerasyon.	61
Şekil 4.23. PTOE2 grubu ratlarının karaciğerlerinde çok şiddetli hidropik dejenerasyon.	62

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Karahindiba' nın yaprak ve gövde kısımlarının fitokimyasal ve farmakolojik özellikleri	6
Tablo 2.2. Karahindiba köklerinin fitokimyasal ve farmakolojik özellikleri	7
Tablo 2.3. Karahindiba çiçeklerinin fitokimyasal ve farmakolojik özellikleri	8
Tablo 2.4. Hücredeki serbest radikallerin kaynakları	21
Tablo 3.1. Plazmada GSH tayini	37
Tablo 3.2. Dokuda MDA tayini.....	41
Tablo 3.3. Nitrit analizinin yapılaş aşamaları	43
Tablo 3.4. Nitrat analizinin yapılaş aşamaları	43
Tablo 4.1. Kontrol grubu ile TOE1, TOE2, PARA, PTOE1, PTOE2 gruplarının plazmasındaki bazı biyokimyasal parametreler.	46
Tablo 4.2. Kontrol grubu ile TOE1, TOE2, PARA, PTOE1, PTOE2 gruplarının karaciğer dokusundaki bazı biyokimyasal parametreler.	54
Tablo 4.3. Karaciğere parasetamolün etkileri	62

1. GİRİŞ

Günümüzde birçok hastalığın tedavisinde kullanılan anti-kanser, non-steroid, antienflamatuar ilaçlar ve antibiyotikler gibi ilaçlar tedavi edebilmesinin yanında ciddi oranda karaciğer hasarına da yol açmaktadırlar.

Karaciğer, gastrointestinal sistemdeki konumu nedeniyle karşılaştığı birçok yabancı maddenin metabolizmasından sorumlu olup ilaç toksisitesi için hedef olan bir organdır. İlaç toksisitesine bağlı ölümlerin nedeni karaciğer yetmezliği olarak değerlendirilir.¹

Parasetamol (Asetaminofen-APAP), 1950 yılından beri sıklıkla kullanılan analjezik ve antipiretik özelliklere sahip ilaçlardan biridir.² Parasetamolün kullanım sıklığının artmasıyla ya da aşırı doz alımlarında karaciğer toksisitesi ve ölüm oranlarında artış görülür. Parasetamol, oral alındıktan sonra karaciğerde sitokrom p450 mikrozomal enzim sistemi tarafından N-acetyl-p-benzoquinonimine (NAB) metabolize olur. Bu metabolit parasetamolün normal doz kullanımlarında endojen glutatyon ile detoksifiye edilir. Fakat yüksek dozda alındığında glutatyon depoları tükenerek NAB detoksifiye edilemeyeceğinden karaciğer toksisitesi oluşur ve karaciğer fonksiyon testlerinin yükselmesine neden olur.^{3,4}

İnsanoğlu eski çağlardan beri hastalıkları iyileştirmede çeşitli bitkilerden sıkça yararlanır. Gelişen teknoloji ile birlikte canlıda gerek kimyasal madde birikimi ile gerekse stresin oluşturduğu oksidan seviyelerindeki artış sebebiyle doğadaki antioksidan kaynaklarına yoğun bir yönelim olmaktadır. Ülkemizde geniş bir floraya sahip olması ve bünyesinde çok değişik türler bulundurması nedeniyle çeşitli hastalıkların tedavisinde bu bitkilerin kullanılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.^{5,6}

Taraxacum officinale (Karahindiba-Dandelion) içerdiği terpenoid ve sterol yapıları, potasyum, kalsiyum mineralleri ile birlikte vitamin A, vitamin C, nikotinik asit

gibi birçok önemli bileşikten kaynaklanan oldukça besleyici bir değere sahip sıkça rastlanan bitkidir.⁷ Sahip olduğu bu faydalı özelliklerinden dolayı özellikle karaciğer ve safra kesesi hastalıklarını, karaciğeri en olumlu etkileyebilen bitkilerden biri olan *Taraxacum officinale*'nin taze olarak 5-6 tane çiçek sapının yenmesi kronik karaciğer iltihaplarında ve karaciğer yağlanmasında iyileşme sağlayarak safra kesesinin çalışmalarını düzenler. Bununla beraber şeker hastalığı, cilt hastalıkları, vitaminoz (vitamin eksikliği), damar sertliği, kan şekerini düşürmede, iştah açılmasında, kanın temizlenmesinde, kansızlıkta, romatizma ve gut hastalıklarında, kemik sağlığının korunmasında, mide sıvılarını düzene sokarak mideyi atık maddelerden temizlemede ve bazı kanser türlerinde büyük etkiye sahip olmasına rağmen ne yazık ki pek çok kişi tarafından tanınmaz ve zararlı bir ot olarak bilinir.⁷⁻¹⁰

Serbest radikaller savunma mekanizmalarının kapasitesini aşacak oranda oluştukları zaman organizmanın çeşitli yapılarında bozukluklara yol açarlar. Normal seviyede bulunmasında ise vücudun hastalıklara karşı direnç kazanmasına katkıda bulunurlar. İlaçlar, egzoz, sigara dumanı, bozulmuş gıdalar ve çeşitli şekillerde maruz kalınan kimyasallar ve canlının metabolizmasının kendi büyük oranda radikal oluşumunda etkilidir.¹¹ Serbest radikallerin önlenmemesi ve yok edilmemesi durumunda hücre membranının lipit ve proteinlerini yok ederek, bağışıklık sistemindeki hücreleri hasara uğrattırır. Böylece canlıdaki biyomoleküllerin yapısını bozarlar.^{12, 13} Hücreler reaktif oksijen ürünlerinin oluşumunu ve bunların neden olduğu hasarı önlemek üzere antioksidan savunma sistemlerini geliştirirler.¹⁴

Bu çalışmada; *Taraxacum officinale* bitki ekstraktının hepatoprotektif ve antioksidan özelliklerini araştırmak üzere, kanda AST (Aspartat transaminaz), ALT (Alanin transaminaz), ALP (Alkalin Fosfataz) düzeyleri ile MDA (Malondialdehid), GSH (Glutatyon), CAT (Katalaz), SOD (Süperoksit dismutaz), GPx (Glutatyon

peroksidaz), Nitrit, Nitrat ve karaciğer dokusundaki MDA, GSH, CAT, SOD, GPX, Nitrit, Nitrat düzeyleri ile birlikte karaciğer dokusunun histopatolojik muayenesiyle parasetamol ile oluşturulan deneysel hepatotoksisite üzerindeki koruyucu etkinliğini göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Taraxacum officinale* Bitkisinin Tanımı

Türkçe adı Karahindiba olan bu bitki papatyagiller (*Asteraceae*) familyasının bir üyesidir. Daha çok Kuzey Yarımkürede özellikle Avrupa ve Asya'nın ılıman bölgelerinde sıkça rastlanan bir türdür. Türkiye'de ise çoğunlukla Nisan-Mayıs aylarında, çayırarda, yol kenarlarında yetişebilen çok yıllık sarı renkte çiçekleri olan ve dikey olarak gelişen kazık köklü ve otsu bir bitki olup 30 cm'ye kadar uzayabilen tüysüz, silindirik ve içi boş bir yapıya sahip sap kısmından oluşur. Her bir sapın ucunda açık sarı renkte çiçekleri mevcuttur.^{7, 15}

Taraxacum officinale (Şekil 2.1) bitkisinin karahindiba, arslan dişi, radika, şeytan arabası gibi yöresel adlarının yanı sıra diğer ülkelerde kullanılan Dandelion, Irish Daisy gibi çeşitli isimleri de mevcuttur.^{5, 16}



Şekil 2.1. *Taraxacum officinale* bitkisi.¹⁷

2.1.1.Tarihçesi

Mısır ve Kıpçak Türklerinin katagan, Çağatay Türklerinin saçratku olarak adlandırdıkları bu bitki günümüze Arapça kökenli hindiba sözcüğünden karahindiba şeklinde türetilerek gelmiştir. Bir göz hastalığı olan trahomun tedavisinde kullanıldığından, adının buradan geldiği düşünülmektedir.¹⁰

2.1.2. *Taraxacum officinale*'nin Kimyasal Özellikleri

Karahindiba (*Taraxacum officinale*) bitkisi kök, yaprak ve çiçekleri halinde bir bütün olarak incelendiğinde fitokimyasal bakımdan oldukça zengin bir türdür.¹⁸ *Taraxacum officinale* türü belli bir düzeyde acıdır. Bu acılığın sebebi de seskiterpen laktonlardan ileri gelmektedir. Genellikle glikozidlerin oluşturduğu seskiterpen laktonlar taraksakolitleri, dihidro türevlerini, taraksinik asit gibi birçok yapıyı içerirler.^{19,20}

Karahindiba' nın bileşimindeki seskiterpen laktonların anti-inflamasyon etki ve kansere karşı koruyucu özellikleri kaydedilmekle birlikte bu bitkinin taşıdığı birkaç fenil propanoid sayesinde anti-inflamasyon etkisinin olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda barındırdığı terpenler, polisakkarit bileşenleri; bağışıklık sistemini düzenlemede, trombosit birikimini önleme ve karaciğer koruyucu etkilerine sahiptir. Öte yandan bu bitkinin içeriğinde bulunan bir başka bileşen olan inülin için de immün sistem üzerindeki araştırmalar hala devam etmektedir. *Taraxacum officinale* türünün vitamin ve minerallerce de çok zengin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.²¹⁻²³ A, B, C, D, E vitaminlerinin yanı sıra kolin, inozitol, lesitin, mineraller ve oligoelementleri (kalsiyum, sodyum, magnezyum, demir, bakır, fosfor, çinko, manganez) bulundurması açısından oldukça önemli bir bitkidir. Ayrıca besleyici değeri olan *Taraxacum officinale*, yüksek oranda potasyum içermesinden dolayı en iyi doğal potasyum kaynaklarından biridir.^{18, 24-26}

Tablo 2.1. Karahindiba' nın yaprak ve gövde kısımlarının fitokimyasal ve farmakolojik özellikleri.²⁷

Karahindiba' nın yaprak ve gövde kısımlarındaki bileşikler	Fitokimyasal grubu ve biyolojik aktivitesi	Fitokimyasalları
Terpenler	Seskiterpen laktonlar Anti-inflamasyon mikrobiyal özellikler	Taraksinik asit β-D-glukopiranozid 11,13-dihidrotaraksinik-asit β-D- glukopiranozid
	Triterpenler / Fitosteroller Kolesterol absorpsiyonundaki düşüşü önleme	Arnidiol β-sitosterol β- amyirin
Fenolik Bileşikler	Fenolik asitler İmmüno-uyarıcı özellikler	Kikorik asit Monokafeoil tartarik asit Kafeik asit Klorojenik asit ρ-hidroksifenilasetik asit
	Flavonoidler Antioksidan özellikler	Luteolin 7-O-glukozid Luteolin 7-O-rutinozid Isorhamnetin 3-O-glukozid Quercetin 7-O-glukozid Apigenin 7-O-glukozid
	Kumarinler Kardiovasküler sistem üzerinde rol alma	Kikorin Eskülin

Tablo 2.2. Karahindiba köklerinin fitokimyasal ve farmakolojik özellikleri.²⁷

Karahindiba Bileşikler	Köklerindeki Fitokimyasal biyolojik aktivitesi	grubu ve	Fitokimyasalları
Terpenler	Seskiterpen laktonlar Anti-inflamasyon mikrobiyal özellikler	ve	Tetrahidrodentin B Taraksakolid-O- β -glukopiranozid Taraksakozid Asetillendirilmiş γ -butirolakton glukozid 11 β , 13-dihidrolaktusin Likserin D Taraksinikasit β -glukopiranozid Ainsliosid 11,13-dihidro-taraksinik asit β - glukopiranozid
	Triterpenler / Fitosteroller Kolesterol absorpsiyonundaki düşüşü önleme		Taraksasterol ψ -taraksasterol Arnidiol Faradiol α - amyrin β - amyrin β -sitosterol β -sitosterol- β -D-glukopiranozid Stigmasterol
Fenolik Bileşikler	Fenolik İmmüno-uyarıcı özellikler	asitler	Kikorik asit Monokafeoil tartarik asit 4-kafeoilkuinik asit Klorojenik asit Kafeik asit ρ -kumarik asit Ferulik asit ρ -hidroksibenzoik asit Protokatekuik asit Vanillik asit Syringic asit ρ -hidroksifenilasetik asit
	Kardiovasküler üzerinde rol alma	sistem	Umbelliferon Eskületin Skopoletin
Depo karbohidratı	Inülin Prebiyotik aktivite		

Tablo 2.3. Karahindiba çiçeklerinin fitokimyasal ve farmakolojik özellikleri.²⁷

Karahindiba çiçekleri	Fitokimyasal grubu ve biyolojik aktivitesi	Fitokimyasalları
Fenolik Bileşikler	Fenolik asitler	Kafeik asit
	İmmüno-uyarıcı özellikler	Klorojenik asit Monokafeoil tartarik asit
	Flavonoidler	Luteolin 7- <i>O</i> -glukozid
	Antioksidan özellikler	Luteolin 7-diglukozid Serbest luteolin Serbest krisoeriol

2.1.3. *Taraxacum officinale*'nin Antioksidan Aktiviteleri

Karahindiba yıllar boyunca fenolik içeriğe sahip bitkisel ilaç olarak kullanılan bitkilerden biridir. Besleyici olması açısından büyük öneme sahip karahindiba kökünün ayrıca mikrobiyolojik analizlerde besiyeri olarak da kullanıldığı izlenir.^{28,29}

Son zamanlarda yürütülen çalışmalarda; yaşlanma, kanser, kardiyovasküler rahatsızlıklar, katarakt vb. hastalıklara, vücudun barındırdığı serbest radikallerin sebep olduğu görülür.³⁰

Taraxacum officinale (karahindiba) bitkisini içeren yapraklı sebzelerle oluşturulan karışımın plazma, karaciğer, kalp ve böbrekte faydalarıyla birlikte antioksidan seviyeleri (glutasyon ve β -karoten) ve antioksidan enzimlerinin aktivitelerini (süperoksit dismutaz, peroksidaz, redükte glutasyon) farelerde arttırdığı ayrıca lipid peroksidasyonunu da önemli ölçüde azalttığı görülür.³¹

Taraxacum officinale'nin özellikle kök ve yapraklarının ratlara uygulanmasıyla endojen antioksidan profilinde gelişim gözlenir.^{32,33}

2.1.4. *Taraxacum officinale*'nin Tıbbi Etkileri

Karahindiba aslında yabani bir ot olarak bilinen ve kültürü yapılmayan bir bitkidir. Canlı metabolizması için çok önemli bir yere sahip bu bitki ülkemizde sık rastlanan ve eskiden beri bilinen, halk hekimliğinde de özellikle kök ve taze yapraklarından sıkça yararlanılan bir türdür.⁷

Karahindiba'nın içerdığı sütün safra kesesi ve mesane taşlarını yok ettiği ve mesane iltihaplarına karşı etkili olduğu bilinir. Sütü, deride oluşan nasır, siğil ve bazı deri hastalıklarında kullanılmıştır. Çiçeklerinden elde edilen distile su, cilt temizliğinde ve derideki çillerin giderilmesinde kullanılır. Bitkiden yapılan çayın gaz söktürücü, idrar arttırıcı etkilerinin yanında köklerin terletici, mide sıvılarını düzenleyici ve atık maddelerden arındıran özellikleri vardır.¹⁶ Ayrıca çiçeklerinin kaynatılması ülserle karşı kullanılır. Köklerinin sığır sütü ile kaynatılması da sulu yaralarda kullanılır.³⁴

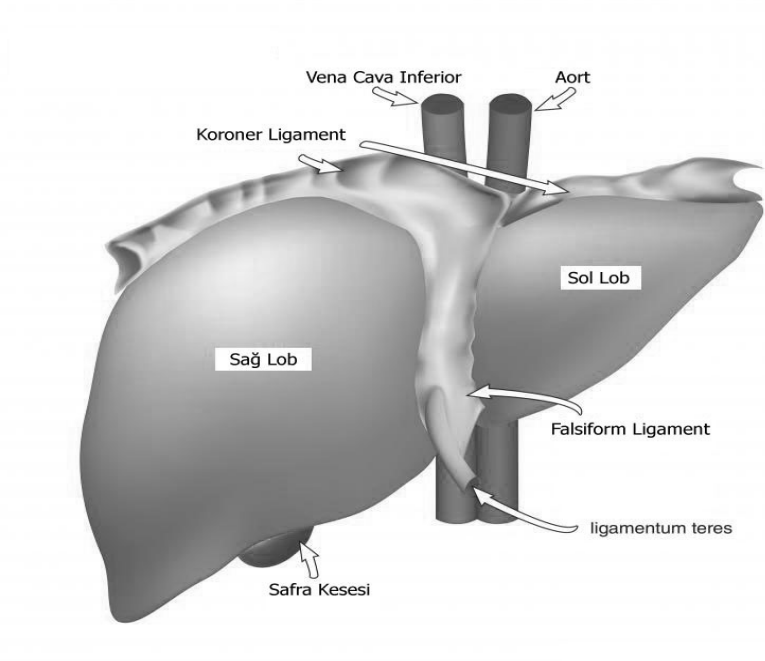
Bitkinin çiğ olarak yenilmesi veya çay olarak tüketilmesi kan temizleyici, ter ve idrar söktürücü sindirimi düzenleyici özelliklere sahiptir. Potasyum kaybına neden olmayan bir idrar söktürücü olması da önemini arttırır. Kanın koyu olması halinde, kanı sulandırmada etkili bir şekilde kullanılır. Pankreas, karaciğer ve böbrekler üzerinde olumlu etkileri gözlenir.¹⁰

Yeşil kısımlarının tüketilmesi şeker hastalığında, kansızlıkta, kanın temizlenmesinde ve kronik mide ağrılarında tedavi edicidir. Ayrıca kökünün de safra kesesi ve karaciğer üzerinde çok olumlu faydaları görülür. Sarılık ve dalak hastalıklarında etkili sonuçlar alınmıştır.⁷ Son yıllarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki prostat ve göğüs kanseri üzerinde antitümör etkisi söz konusudur.^{21, 35}

Çok besleyici ve zengin içeriğe sahip *Taraxacum officinale* bitkisi pişirilerek, çiğ olarak (salata vb.) veya çay şeklinde tüketimi dışında piyasada, ekstrakt şeklinde satılmaktadır.

2.2. Karaciğerin yapısı

İnsanda ortalama ağırlığı 1200-1500 g olan karaciğer vücudun en kompleks ve deriden sonra en büyük organıdır. Canlı organizmada çok önemli fizyolojik ve de biyokimyasal fonksiyonları gerçekleştiren bu doku, vücudun sağ tarafında 7-11. kaburgaların arkasında yer alır.³⁶



Şekil 2.2. Karaciğerin görünümü³⁷

İnsan karaciğeri, düzgün bir geometriye sahip olmayıp üçgen biçiminde dört loba sahip, kırmızı kahverengi tonlarında yumuşak bir organdır. Karaciğerde portal ven ve hepatik arterle taşınır. Portal ven; barsaklar, dalak ve mideden gelen kirli kanı sol loba taşır. Hepatik arter ise temiz kanı getirir; bu kan da sağ loba gider. Bu iki damardan gelen kan birleşerek karaciğere gelmelerine rağmen, karışmadan sağ ve sol loblara gider. Portal ven kanı tüm gastrointestinal kanaldan sindirilmiş besinleri bünyesinde barındırır. Hepatik arter ise dalak ve pankreastan gelen kanları aorta taşımakla yükümlüdür. Karaciğere giren ve çıkan yapıların olduğu yere karaciğer kapısı anlamına gelen porta hepatis adı verilir. Bu kapıdan oksijen bakımından zengin kanı karaciğere taşıyan *Arteria hepatica*, bağırsaktan emilmiş besinleri taşıyan *Vena porta* ve sinirler girer. Lenf damarları ve safra kanalları da karaciğerden çıkar.³⁶

2.2.1. Karaciğerin İşlevleri

Protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmalarında önemli fonksiyonların gerçekleşmesinde etkin rol oynayan karaciğer aynı zamanda kan içeriğindeki birçok

plazma proteinini üretme, vücuda girmiş birçok ilacın ve zehirin neden olduğu toksisiteyi azaltma veya ortadan kaldırma ve önemli biyomoleküllerin depolandığı hayati bir organdır.³³

Karaciğerin Karbonhidrat Mekanizmasıyla İlgili Fonksiyonu: Glikojenin depo edilip parçalanması, glukoneogenez, glukozun pentoz fosfat yolunda yıkımı, galaktoz ve fruktozun glukozu çevrilmesi, glukozun diğer monosakkaritlere veya yağa dönüştürülmesi karaciğerde gerçekleşir.²²

Karaciğerin Lipid Metabolizmasıyla İlgili Fonksiyonu: Yağ asitlerinin sentezi ve yıkımı, yağ asitlerinden trigliserid oluşumu, fosfolipit sentezi, lipoprotein sentezi, keton cisimlerinin sentezi, kolesterol sentezi, safra asitlerinin ve safranın üretilmesi karaciğerde gerçekleştirilir.²³

Karaciğerin Amino Asit ve Azot Metabolizması İle İlgili Fonksiyonu: Karaciğerde deaminasyon, transaminasyon, endojen amino asitlerin sentezi, plazma proteinlerinin sentezi, üre sentezi, ürik asit sentezi, kreatinin sentezi, porfirin sentezi ve safra asitleri sentezi yapılır.³²

Karaciğerin Bilirubin Metabolizmasıyla İlgili Fonksiyonu: Bilirubin karaciğere getirilir, konjuge edilip safra yoluyla barsağa atılır.³²

Karaciğerin Hematolojik Fonksiyonu: Karaciğerde hemoglobinin parçalanmasının yanı sıra pıhtılaşma faktörlerinden faktör I (fibrinojen), II (protrombin), V, VII, IX ve X sentezi de yapılır. Fetüste eritrositlerin sentezinde rol alır.²³

Karaciğerin Ekskresyon ve Detoksifikasyon Fonksiyonu: Amino asitler karaciğerde deamine edildiği zaman ortaya çıkan amino grubu amonyağa dönüştürülür ve amonyak üreye çevrilir. Kolesterolün de bir kısmı safra asitlerine dönüştürülerek safra ile atılır. Steroid hormonlar da karaciğerde metabolize edilirler. İlaçların birçoğu,

sitokrom p-450 sistemi içeren endoplazmik retikulum enzimleri tarafından metabolize ve inaktive edilir.³³

Karaciğerin Depolama Fonksiyonu: Glikojen, demir ve bakır, D ve B₁₂ vitamininin depolanma yeri karaciğerdir.³⁸

Karaciğerin İmmünolojik Fonksiyonu: Karaciğer kupffer hücreleri fagositoz, antikor oluşumu ve humoral savunmada rol alır.^{38,39}

2.2.2. Karaciğer Hastalıklarının Görülme Nedenleri

Karaciğer hastalıklarının görülmesinin altında çeşitli etkenler vardır. Hepatit A, B, C, D ve E virüslerini içeren viral hepatitler bu etkenlerdendir. Bu virüslerin dışında da HSV1,2,6; EBV, CMV ve Adenovirus gibi çok farklı virüslere bağlı hepatitler karaciğer yetmezliğinin göstergesi olur.^{40,41}

Asetaminofen (parasetamol), İzoniazid, Amiodaron, NSAII ve CCl₄ gibi idiyosenkratik ilaç reaksiyonu gibi ilaçlara bağlı ve mantar (*Amanita phalloides*), organik bileşikler, fosfor vb. sebeplerden doğan toksikasyonlar karaciğer hastalıklarında son derece etkilidirler. Gebeliğin akut yağlı karaciğeri, reye sendromu gibi metabolik bozuklukların yanında akut dolaşım yetmezliği, Budd-Chiari sendromu, Venookluzif hastalık, sinuzoidal obstrüksiyon sendromu, hepatik arter trombozu, portal ven trombozunun yer aldığı vasküler olaylar ile Wilson Hastalığı, otoimmün hepatit, masif tümör infiltrasyonu, karaciğer transplantasyonu sonrası primer graft fonksiyon bozukluğu karaciğer yetmezliğine sebep olan önemli etkenlerdendir.⁴²

2.2.3. Karaciğerde Nekroz

Nekroz, hücrenin veya hücre topluluklarının patolojik nedenlerle zedelenmesi ve eski haline gelemeyecek şekilde ölümünün gerçekleşmesidir. Doku ölümü olarak da bilinen nekrozun oluşma sebepleri; yanma, yaralanma, enfeksiyon, enflamasyon, zehirlenme ve kanser olabilir.⁴³

Genel olarak karaciğerde oluşan nekroz tipleri; koagülasyon nekrozu, kazeifikasyon nekrozu, likefaksiyon nekrozu, yağ nekrozu, kangrenöz nekrozu olmakla birlikte karaciğer dokusuna ait güve yeniği biçiminde nekroz ve köprüleşme nekrozu gibi özelleşmiş türler de görülür. Hücre zedelenmesi, hücresel şişme, hepatositlerde balonlaşma dejenerasyonu olarak isimlendirilirken, aynı zamanda vakuoler değişiklik olarak da isimlendirilen bu tablo, her türlü hasar verici nedenlerle meydana gelmesinin yanında diğer tip nekroz alanlarına komşu hepatositlerde de yoğun olarak görülür.⁴⁴

2.2.4. Karaciğerin Yağlanması

Karaciğer canlının en büyük ve işlev bakımından en kompleks organı olup lipidlerin metabolizmasında ve depolanmasında önemli yer tutar.⁴⁵ Karaciğer ağırlığının %5'inden fazlasında yağ birikimi olması halinde veya ışık mikroskopisinde yağ damlacıkları bulunduran hepatositlerin, tüm hepatositlerin %5'inden fazla olması yağlanmayı oluşturur. Karaciğerde biriken lipidler çoğunlukla trigliseritlerdir.⁴⁶

Hepatosteatoz, karaciğer hücrelerinde aşırı yağ birikiminin olduğu durumdur. Yetişkin her dört bireyden birinde görülen bu tablonun en önemli sebebi alkol tüketimi olmakla beraber şişmanlık, diyabet (şeker hastalığı) ve kan yağlarının yükselmesinden kaynaklanır. Bu sebeplerin dışında geçirilen hepatit (sarılık), Reye sendromu, Wilson hastalığı, Refsum hastalığı, hemakromatoz, abetalipoproteinemi, protein bakımından fakir beslenme, kortikosteroid (kortizon) kullanımı, tetrasiklin ve diğer bazı ilaçların kullanımı vb. nedenler karaciğer yağlanmasına ilaveten karaciğerde büyüme veya karaciğer enzim (SGOT, SGPT vb.) değerlerinin yükselmesi önemlidir.⁴⁷

2.2.5. Siroz ve Nedenleri

Siroz; karaciğerin viral hepatit, alkol ve çeşitli sebeplerin neden olduğu diffüz olarak fibrozis, nodül oluşumu ve rejenerasyon gösteren geri dönüşümü olmayan bir lezyonudur. Hepatositlerin ölümüne sebep olup uzun süren süreçler, fibrozis ve

rejenerasyonla birleştigi zaman siroz ortaya çıkar. Sirozun oluşma hızı ve seyri, etiyojolojiye göre değişiklik gösterir. Siroza yol açan en önemli nedenler virus hepatiti (B, C, D), alkol, hemakromatozis, Wilson, α -1 antitripsin, tip IV glikojenez, galaktozemi, tirozinemiği oluşturan metabolik nedenler, primer ve sekonder bilier (kolestaz), otoimmün hepatit, Budd-Chiari sendromu, kalp yetmezliği, ilaçlar ve toksinler şeklinde sıralanabilir.⁴⁸

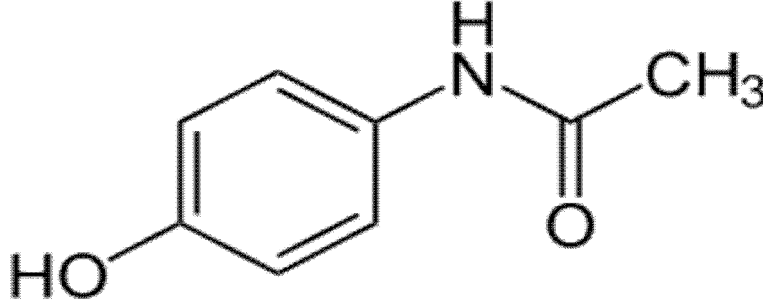
2.2.6. Sirozun Patolojik Özellikleri

Sirozla birlikte dokunun sahip olduğu parlaklık ve pürüzsüz yapı kaybolarak nodüler-granüler görünüme dönüşür. Kesit yüzeyinde de nodülarite izlenir. Asiner yapı bozularak parankim, fibröz bantlarla çevrili nodüllere ayrılır. Portal alanlar ile terminal venüllerin birbirleriyle olan ilişkileri ve bağlantıları bozular. Sirotik nodüllerde farklı boyutlarda rejenerasyon izlenir. Fibröz septumlar üzerinde lenfositler ve diğer inflamatuvar hücreler bulunabilir. Fibröz bantlarla parankimin birbirine yaslandığı alanlarda nekrozun ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun varlığı sirozun "aktif" olduğunu, hepatosit nekrozunun sürdüğünü gösterir. Bu tabloya rağmen yerleşmiş bir siroz vakasında inflamasyon ve nekroza hemen hiç rastlanmaması ihtimali de vardır (inaktif siroz). Sirozların morfolojik bulguları genellikle tamamıyla nonspesifiktir; morfolojik inceleme ile etiyojolojik tanı konulması genellikle mümkün değildir. Türkiye’de de sirozun en sık görülen nedeni viral hepatitlerdir.⁴⁴

Toksik maddeler (karbon tetraklorür, alkol, fosfor, kloroform, manganez, arsenik, kömür katranı v.b.) enfeksiyonlar ve parazit larvaları, karaciğerde alyuvar yıkımı sonucunda aşırı düzeyde hemosiderin birikimi gibi etkenler siroz oluşumuna neden olurlar.^{48, 49}

2.3. Parasetamol'ün yapısı ve özellikleri

Para-aminofenol ailesinin ilk üyesi olan asetanilidin çok toksik bir kimyasal olarak değerlendirilmesi üzerine fenasetin bulunmuş; fakat bu maddenin de çeşitli olumsuz etkilerinden dolayı dikkatler parasetamol (asetaminofen) üzerine yoğunlaşmıştır. Parasetamol de asetanilid ve fenasetin'in ortak metaboliti olup yine analjezik ve antipiretik güce sahiptir.⁵⁰



Şekil 2.3. N-(4-hidroksifenil) etanamid'in (parasetamol) kimyasal yapısı.⁵¹

Parasetamol (Asetaminofen, N-asetil-p-aminofenol) ağrı kesici (analjezik) ve ateş düşürücü (antipiretik) etkilere sahip olup kimyasal adı N-(4-hidroksifenilasetamid) ve moleküler formülü $C_8H_9NO_2$ 'dir. Kimyasal yapısından dolayı asetaminofen adını almıştır. Molekül ağırlığı 151.17, erime noktası $169\text{ }^{\circ}\text{C}$, yoğunluğu 1.263 g/cm^3 , sudaki çözünürlüğü 1.4 g/100 mL ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$) dir.⁵²

Oral alındıktan 30-60 dakika içerisinde plazmada pik seviyeye ulaşılır ve plazma yarı ömrü terapötik dozdan sonra 2 saattir. Vücut sıvılarının tamamına eşit olarak dağılır. İlk günün sonunda verilen dozun % 90-100'ü hepatik konjugasyona uğramış bir şekilde idrarla dışarıya atılmış olur. En çok karşılaşılan yan etkileri; alerjik reaksiyonlar ve deri döküntüleridir. En tehlikeli yan etkisi doza bağımlı toksik hepatittir.⁵³

Uygun dozlarda alındığında güvenli ve orta şiddette etkili bir ilaç olan parasetamol baş ağrısı, ateş, migren, diş ağrısı, soğuk algınlığı ve gribal enfeksiyonlara bağlı ağrılar, kas ve eklem ağrıları, orta kulak ağrıları, sinüzit, cerrahi operasyonlar,

yaralanmalar ve çok çeşitli ağrılarda uzun yıllar kullanılmıştır. İlacın kronik kullanımı böbrekte de hasara neden olabilir.^{36, 54}

2.3.1. Parasetamol'ün oluşturduğu toksikasyon

N-asetil-p-aminofenol (APAP) şeklinde kimyasal olarak adlandırılan parasetamol azami dozlarda kullanıldığında güvenli ve etkili bir ilaçtır; hatta küçük çocuklara ve bebeklerde dahi kullanılabilir.⁵⁵ Oral yolla alınabilen parasetamolün metabolize olduğu yer karaciğer olup günlük alınma dozu 140 mg/kg'ın üzerindedir. 24 saat içerisinde 7.5 gramının çok büyük oranda toksik etki gösterdiği bildirilir.^{3, 56} Parasetamolün karaciğerde gerçekleştirdiği biyotransformasyon; glukuronidasyon, sülfasyon ve sitokrom p-450'ye bağlı oksidasyon olmak üzere 3 ana mekanizmayla olur. Sülfasyon ve glukuronidasyon konjugasyonu sonucu oluşan metabolitler toksik değildir ve de idrarla dışarıya atılırlar.⁵⁷

Parasetamolün aşırı dozda alınmasıyla sitokrom p-450 mikrozomal enzimleri aracılığıyla reaktif ara ürün olan NAPQI (N-asetilbenzokinonimin)'nin derişiminin artmasıyla hepatik nekroz ve ileri durumlarında da karaciğer yetmezliğine neden olduğu görülür.^{58, 59} NAPQI'nın birikmesi vücuttaki serbest GSH'ın bağlanmasını sağlayarak hücrede var olan GSH'ı tüketir bu da hücrede oksidatif stresin oluşumuna yol açar. NAPQI sülfhidril (-SH) gruplarını okside etmesine neden olup Ca⁺⁺ konsantrasyonunun artmasına ayrıca NAPQI hücre içi proteinlerini yok ederek hücrenin ölümüne yol açar.⁶⁰

2.4. İlaça Bağlı Toksikite

Karaciğer hasarının görülmesinin en önemli nedenlerinden birisi ilaçların oluşturduğu toksik olaylardır. Toksikitenin nedeni, çoğu ilaç ve kimyasal ajanın metabolizmasının karaciğerde gerçekleşmesidir. Toksik hepatitin oluşum nedeni üç ana grupta incelenebilir. Bunlar; ilaçlar, doğal toksik ajanlar ve kimyasal maddelerdir. Tedavide kullanılan ilaçlar, vitaminler, alkol, kokain, ekstazi, mantar ve endüstriyel

kimyasal ilaçların yanında bilhassa son zamanlarda kullanılan şifalı bitkilerin de karaciğer toksisitesine yol açabileceği bildirilmiştir.⁶¹⁻⁶⁷

2.4.1. Karaciğer toksisitesinin nedenleri

Aneljezikler, antienflamatuar ilaçlar, anestezikler, antikonvulzan ajanlar, antimikrobiyal ajanlar, kardiyovasküler ilaçlar, hormonlar, immünsupresifler, nöropsikiyatrik ilaçların yanında bazı yiyecekler, alkol, şifalı bitkiler, bakteriyel enfeksiyonlar, mantar, böcek ve akrep toksinlerinin oluşturduğu doğal toksik ajanlar karaciğer toksisitesine yol açar. Ayrıca işyerlerinde kimyasallara maruz kalma, endüstride yaşanan kazalarla veya intihar amaçlı vücuda alınan kimyasal maddeler de hepatotoksositeye neden olan ajanlardandır. Çeşitli şekillerde oluşan toksik hepatit çoğunlukla karaciğer fonksiyon testlerinin (AST, ALT, ALP) yükselmesi ile kendini ele verir.^{50, 68}

1950'lerden bu yana kullanılan fenasetinin bir metaboliti olan parasetamol aşırı doz alımlarında büyük oranda karaciğer toksisitesi ve sonrasında ölüm oranlarında artış gösterir.³

2.5. Serbest Radikaller

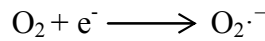
Dış orbitallerinde eşleşmemiş elektron barındıran kısa ömürlü reaktif atom veya moleküllere, serbest radikal adı verilir. Oluşan serbest radikalleri ve reaksiyonlarını önlemeye çalışan maddelere de antioksidanlar denir. En sık rastlanılan radikaller hidrojen (H^+), süperoksit (O_2^-), hidroksil (OH^*), peroksit radikali (HO_2), nitrojenoksit (NO) ve nitrojendioksit (NO_2)'tir. Serbest radikaller normal metabolizma tarafından oluşturulduğu gibi etki bakımından moleküler değişimin neden olduğu gen mutasyonu, yaşlanma ve doku-hücre yıkımına da yol açabilirler.¹²

Serbest radikaller doğada sıkça bulunan türler olup biyokimyasal reaksiyonları katalizlemede rol alırlar (mitokondriyal enerji metabolizması, solunum, prostaglandin sentezi, detoksifikasyon).⁶⁹

2.5.1. Serbest Radikal Çeşitleri

Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$)

Neredeyse bütün aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu, serbest süperoksit radikal anyonu oluşur.

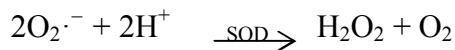


Süperoksit radikali, ksantin oksidaz'ın rol aldığı enzimatik tepkimelere girerler. Bu radikal türü, bazı oksidaz tepkimelerde, fagositoz esnasında elektron transport sistemi esnasında oluşur. Süperoksit radikalının enzimatik dismutasyona girerek azalması, SOD ile katalizlenmesinin sonucunda olur.⁷⁰

Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

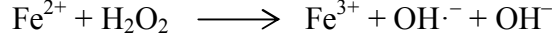
Hidrojen peroksit serbest radikal olmamasına rağmen biyolojik zarlara nüfuz edebilme ve reaktif oksijen türlerinin üretilmesindeki katkısından dolayı önemlidir. Diğer bir önemli fonksiyonu ise hücre içi sinyal molekülü olarak görev yapmasıdır.⁷¹

Moleküler oksijenin etrafındaki moleküllerden iki elektron alması veya süperoksitin bir elektron alması sonucu peroksit oluşur. Peroksit molekülü iki hidrojen atomu ile birleşmesiyle hidrojen peroksiti (H_2O_2) meydana getirir. H_2O_2 membranlardan kolaylıkla geçebilen, uzun ömürlü bir oksidandır. Ancak biyolojik sistemlerde hidrojen peroksitin asıl üretimi süperoksitin dismutasyonu ile gerçekleşir.⁷⁰



Hidroksil Radikali (OH·)

Hidrojen peroksitin geçiş metallere varlığında indirgenmesiyle (Fenton reaksiyonu) bu radikal oluşur.



Son derece reaktif bir oksidan molekül olup yarılanma ömrü çok kısadır. Hidroksil radikali oluştuğu yerde büyük hasara sebep olur. Tioller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak yeni radikallerin oluşmasına yol açar.⁷⁰

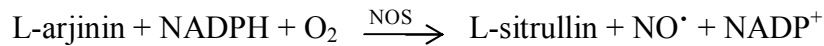
Singlet Oksijen (¹O₂)

Singlet oksijen eşleşmemiş elektron içermediğinden dolayı serbest radikal değildir. Oksijene ait eşleşmemiş elektronlarından birinin aldığı enerji ile başka orbitale veya kendi spininin tersi yönünde hareket etmesiyle oluşur. Ancak orbitalinde barındırdığı elektronların aynı yönde olması singlet oksijenin diğer reaktif oksijen türleri ile okside olmasına katkı sağlar. Fotokimyasal reaksiyonlar açısından singlet oksijen oldukça önemli rol oynar.^{13, 72}

Nitrik Oksit (NO·)

Kimyasal olarak azot oksit veya azot monoksit isimleriyle de adlandırılan bu bileşik renksiz ve bir hayli toksik bir gazdır. NO otokrin ve parankim bir hücresel ajan olup birçok patolojik durumda homeostazın sürdürülmesinde önemli bir etkidir.⁷³

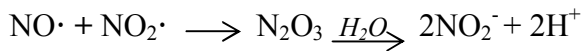
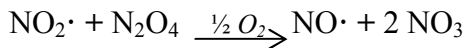
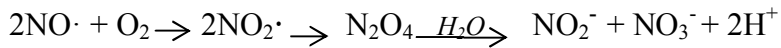
NO, L-Argininin sitriline dönüşümü sırasında oluşan bir ara üründür, bu reaksiyon da nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi tarafından katalizlenir.



NO sentezinde FAD (flavin adenin dinükleotit), FMN (flavin mononükleotit), NADPH (Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat'ın yükseltgenmiş hali), BH₄ (tetrahidrobiopterin) ve Hem (hemoglobin) kofaktörleri aracılığı ile sitriline dönüşür.⁷⁴

NO· radikali eşleşmemiş elektrona sahip olmasına karşın birçok biyomolekül ile rahatlıkla tepkimeye giremez aynı zamanda peroksil, alkil gibi diğer serbest radikallerle kolayca tepkimeye girip daha az reaktif molekül oluşturur. Nitrik oksit (NO·) Fe-S proteinlerinden demiri çıkararak yerine kendisi bağlanır, böylece Fenton reaksiyonunu stimüle eder ve bu mekanizma ile karsinogeneziste rol oynar. Yüksek miktarlarda O₂· üretimi NO· ile paraleldir ve birbirlerini etkileyerek OH· ve NO₂· oluşumuna sebep olurlar. Tepkime sırasında ise peroksinitrit (ONOO⁻) ve peroksinitröz asit (ONOOH) ara ürünleri meydana gelir. Bu oluşum da tirozini 3-nitrotirozine (NO₂Tyr) dönüştürür. NO₂Tyr düzeyinin artması oksidatif hasarın var olduğu durumda gözlenir. Ayrıca NO₂Tyr düzeyinin aterosklerozis, septik şok, nörodejeneratif hastalıklar, akut akciğer hasarı, organ plantasyonu, yangılı barsak, enfeksiyonları, romatoid artrit, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, yaşlanma ve sigara içenlerde arttığı belirtilir.^{71,73}

Peroksinitrit, nitrit (NO₂⁻) ve nitrat (NO₃⁻) oluşturmak üzere metabolize edilir. NO· radikalinin stabil son ürünleri nitrit ve nitrattır. Plazma gibi çoğu vücut sıvısında nitritin çoğu nitrata dönüşmüştür. NO· elektriksel alanda yüksüz olduğundan reseptöre ihtiyaç duymadan kolayca membrandan geçebilir ve bir dizi nitrojen dioksitlere dönüşebilir.⁷⁰



Diğer Serbest Radikaller

Serbest oksijen radikallerinin etkisiyle karbon merkezli radikaller (R·), peroksil radikalleri (ROO·), alkoksil radikalleri (RO·), tiyol radikalleri (RS·) gibi önemli serbest radikaller de meydana gelebilir. Özellikle çoklu doymamış yağ asitlerinden oluşan peroksil radikali yarı ömrü uzun olan bir radikaldir. Tiyol radikalleri de tekrar oksijenle

reaksiyona girerek sülfenil (RSO \cdot) veya tiyol peroksil (RSO $_2\cdot$) vb. gibi radikalleri oluşturabilirler.^{76,77}

2.5.2. Serbest Radikallerin Kaynakları

Serbest radikaller normal metabolik yollarla oluşabileceği gibi çeşitli etkenlerle de meydana gelebilir. Serbest radikaller elektriksel olarak (+) yüklü, (-) yüklü veya nötr olabilirler. Radikal olmayan bir yapıyla serbest bir radikal, reaksiyona girdiği takdirde, başka bir serbest radikal oluşturur. Bu da özellik serbest radikallerin zincir reaksiyon oluşturmalarını sağlar. Serbest radikaller, hücrelerde endojen ve ekzojen kaynaklı etmenlere bağlı olarak oluşurlar.⁷⁸

Bilinen endojen radikal kaynaklarını; katekolaminler, hidrokarbonlar, tiyoller, flavinler ve antibiyotiklerin otooksidasyonu, enzimler ve proteinler (ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, hemoglobin), mitokondriyal elektron transportu, lipoksijenaz, prostoglandin, NADPH oksidaz, iskemi, travma, oksidazlar ve flavoproteinler oluştururken , ekzojen radikal kaynaklarını ilaçlar, çevresel etmenler (radyasyon vb.) ve diyetel etkenler oluşturur.¹³

Tablo 2.4. Hücredeki serbest radikallerin kaynakları.

ENDOJEN KAYNAKLAR	EKSOJEN KAYNAKLAR
Mitokondriyal elektron transport zinciri	İlaç oksidasyonları (Ör: parasetamol,
Kloroplast elektron transport zinciri	CCl $_4$)
Oksidan enzimler:	İyonize radyasyon
Ksantin oksidaz	Güneş ışığı
Triptofan dioksijenaz	X-ışınları
Galaktoz oksidaz	Isı şoku
Siklooksijenaz	Glutasyonu okside eden maddeler
Lipooksijenaz	Ortam havası:
Mono aminooksidaz	Sigara dumanı
Fagositik hücreler:	Ozon
Nötrofiller	Kükürtdioksit

Monosit ve makrofajlar	Egzos gazları
Eozinofiller	
Endotelyal hücreler	
Oto-oksidasyon reaksiyonları (Fe ⁺² ,epinefrin)	

Ekzojen kaynaklı önemli etkenlerden biri olan ilaç toksikasyonları, karbon tetraklorür, parasetamol vb. iyonize ve ultraviyole radyasyon, hava kirliliği yapan fitokimyasal maddeler, sigara dumanı, solventler gibi çevresel faktörler, nitrofurantoin, bleomisin, doksorubisin ve adriamisin gibi antineoplastik ajanlar, alkol ve uyuşturucu benzeri alışkanlık yapabilen maddeler bulunması, serbest radikalleri toksikolojik açıdan oldukça önemli kılar.⁷⁹

2.5.3. Serbest Radikallerin Membran Lipidlerine Etkileri

Doymamış yağ asitlerinin süperoksit radikalleri tarafından peroksitler, alkoller, aldehitler, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli ürünlere yıkılmasını kapsayan reaksiyonlar dizisine lipid reaksiyonu adı verilir.⁸⁰

Hücre membranı lipid ve proteinlerden oluşur. Lipid peroksidasyonuna maruz kaldığında lipitlere olduğu kadar zar proteinlerine de zarar verilmiş olur.²

Yağ asitlerinin peroksidasyonu ile açığa çıkan ürünler zarın geçirgenliği ve akışkanlığı bakımından hücreyi ciddi şekilde etkiler, hücre ve organel içeriklerinin dağılmasına neden olabilecek kopma ve kırılmalara sebebiyet verir. Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen zardaki hasar geri dönüşümsüzdür.^{81,82}

Lipid peroksidasyonu, membran ya da çoklu doymamış yağ asitlerinin içerdiği metilen grubundan (-CH₂-) bir hidrojen (H·) atomunun koparılmasıyla başlar. H·'nin uzaklaşması sonucunda karbon merkezli ·CH- lipid radikali meydana gelir. Oluşan lipid radikali dayanıklı bir bileşik olmamasından dolayı birkaç reaksiyona maruz kalarak değişikliğe uğrar, molekül içi çift bağların pozisyonlarının değişmesiyle

konjuge dien yapıları oluşur (bir alkenin iki çift bağı arasında bir tane tekli bağ varsa bu yapı konjuge dien olarak isimlendirilir). Ardından lipid radikallerinin molekülleri oksijenle etkileşmesi ile lipid peroksil radikali meydana gelir. Lipid peroksil radikalleri, membran yapısındaki diğer çoklu doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek radikaller oluştururken, kendileri de açığa çıkan H· parçacığı ile birleşip lipid hidroperoksitlerini oluşturur ve böylece olay kendi kendine devam ederek zincir reaksiyonlarının başlamasına neden olur.^{81, 83-85}

Lipit peroksidasyonu sonucu en önemli peroksidasyon ürünü olan malondialdehitin yanı sıra; lipit peroksil radikali (ROO·), lipit alkoksil radikali, alkil radikali, lipit aldehit v.b. gibi peroksidasyon ürünleri de meydana gelir. Oluşan malondialdehit hücre membranından iyon alışverişine etki etmesiyle membrandaki bileşiklerin, çapraz bağlanmasına neden olur ve böylece membranın iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi ile sonuçlanır. Malondialdehit bu değişimden sonra DNA'nın nitrojen bazları ile de etkileşime girebilir. Bundan dolayı malondialdehit, mutajenik, kültür hücreleri için genotoksik ve karsinojeniktir.⁸⁵⁻⁸⁸

2.6. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların ortaya çıkardığı hasarı önlemek ya da en aza indirmek için vücut birçok savunma mekanizması geliştirmiştir. Bunlar antioksidan savunma sistemleri olarak adlandırılırlar. Antioksidanlar, endojen ve ekzojen kaynaklı olup aynı zamanda serbest radikal oluşumunu engelleyen ve mevcut radikalleri etkisiz hale getirenler şeklinde de ikiye ayrılırlar. Ayrıca enzim olanlar ve enzim olmayanlar şeklinde sınıflandırılan antioksidanlar hücrelerin hem sıvı hem de membran kısmında bulunurlar.⁸⁹

Antioksidanlar;

- 1) Endojen (Doğal) Antioksidanlar

- a. Primer (Enzimatik): SOD, CAT, GPx, GR
- b. Sekonder (Non-enzimatik)
 - Lipid fazda olanlar: α, β, γ -tokoferol (Vitamin E), β -karoten
 - Sıvı fazda olanlar (hücre sitozolü veya kan plazmasında): Askorbik asit, ürik asit, sistein, seruloplazmin, transferin, laktoferrin, miyoglobin, ferritin, albümin, bilirubin, glutatyon, melatonin, hemoglobin, metionin, laktoferrin.

2) Ekzojen Antioksidanlar

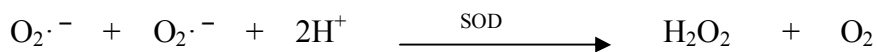
2.6.1. Endojen (Doğal) antioksidanlar

Endojen antioksidanlar kendi aralarında enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar olmak üzere gruplara ayrılır.

İnsanda belli başlı hücre içi antioksidanlar süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon peroksidaz enzimleridir. SOD'un yapısında bakır, çinko ve manganez; GPx'de ise selenyum iyonu bulunduğu için bu enzimler metaloenzim olarak da adlandırılırlar. Hücre içi ortamın aksine hücre dışı ortamda antioksidan savunmadan E ve C vitamini, transferrin, haptoglobin, seruloplazmin, albumin, bilirubin, β -karoten ve α -1 antitripsin sorumludur.⁹⁰

a) Primer Antioksidanlar (Enzimatik Antioksidanlar)

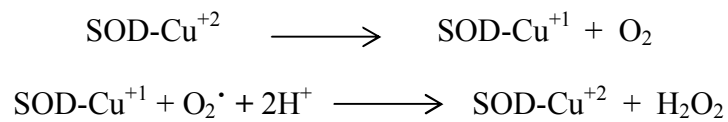
Süperoksit dismutaz (SOD): İlk olarak 1968 yılında Mc Cord ve Fridovich tarafından temellendirilen süper oksit dismutaz, metalloenzim ailesinden bir enzimdir.⁹¹
⁹² E.C.1.15.1.1 olan bu enzim süperoksidin, H_2O_2 ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyerek, sellüler bölmelerdeki süperoksit düzeylerini kontrol etmede önemli derecede katkı sağlar.^{92, 93}



İnsanda SOD'un iki türü mevcut olup bunlar mitokondride tetramerik Mn ihtiva eden Mn-SOD ve sitozolde bulunan dimerik çinko (Zn) ve bakır (Cu) ihtiva eden

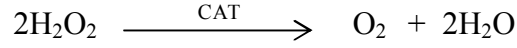
Cu-Zn-SOD izomerlerdir. Hücrede en bol miktarda bulunan izomer Cu-Zn-SOD olup 21. kromozomda; Mn-SOD ise 6 numaralı kromozomda yer alır. Her iki SOD'un katalizlediği reaksiyon da aynı olmakla birlikte sitozolik Cu / Zn-SOD siyanid ile inhibe edilirken, mitokondrial Mn-SOD inhibe olmaz.^{91, 94} Süperoksit dismutaz, tetramerik Cu ve Zn içeren bir glikoproteindir. Süperoksit dismutaz, süperoksit radikallerini hızla uzaklaştırmayı sağlayarak hücresel hasarı en aza indirger. Oksijen kullanımının yüksek olduğu dokularda, aktivitesinin de yüksek olduğu gözlenir. Ancak ekstraselüler sıvılarda SOD'un aktivitesi düşüktür.⁹⁵

Süperoksit dismutazın formları arasında aminoasit dizilimi, aktif metal bölgesi ve hücresel dağılım gibi farklılıklar da mevcuttur. Fe ve Mn-SOD prokaryotlarda, ökaryotlarda ise Mn, Cu/Zn ve ekstraselüler SOD bulunur.⁹⁶ Hücrede Mn-SOD içeriği kalp, beyin, karaciğer, böbrek gibi metabolik aktivitesi yüksek dokularda daha yoğundur ve kimyasal olarak homotetramer yapıda olup her bir alt biriminde bir Mn iyonu içerir. Cu/Zn-SOD; iki protein alt ünitesine bağlı Cu ve Zn barındırmakla birlikte memelilerde özellikle karaciğer, böbrek, eritrosit ve merkezi sinir sisteminde bulunur. EC-SOD ise daha fazla vaskülatür, akciğer, uterus ve tiroid bezlerinde mevcuttur.^{97, 98}

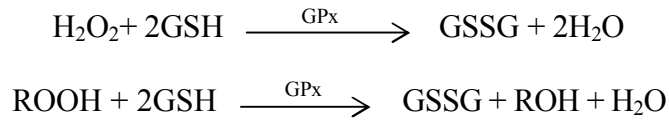


Katalaz (CAT): İlk defa 1901'de Leew tarafından bulunan katalaz enziminin doğada bol miktarda olduğu kanıtlanmış ve 1937'de Summer ve Dounce tarafından karaciğer dokusundan kristal formda izole edilmiştir. Molekül kütlesi 240.000 dalton olan bu enzim homotetramerik yapıda olup dört alt ünitelerden oluşur ve her alt ünite bir hem grubu ve NADPH molekülü bulundurur. Çoğu katalazda da NADPH molekülü yüzeye yakın ve sıkı bir biçimde bağlıdır. Peroksizomlarda, lizozomlarda ve mitokondride bulunan katalazın kandaki aktivitesi önemli dercede eritrositlerden

sağlandığından, insan eritrositleri katalaz yönünden oldukça zengin sayılır. Glutasyon peroksidaz temelde mitokondri ve sitozolde bulunurken, katalaz peroksizomlarda bulunur. Eritrositlerde mitokondri olmamasına rağmen yüksek aktivitede CAT ve GPx bulundurur. Dört tane hem grubu ile bir hemoprotein olan CAT, büyük moleküllü lipid hidroperoksitleri etkilemeyip, H₂O₂'yi oksijen ve suya parçalar.^{99, 100}



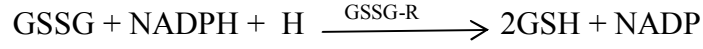
Glutasyon peroksidaz (GPx): Hidroperoksidlerin indirgenmesini sağlayan tetramerik dört tane selenyum atomu içeren glutasyon peroksidaz ayrıca sitozolik bir metalloenzim olma özelliğine sahiptir. İlk defa Mills ve ark. tarafından memeli eritrositlerinden karakterize edilen bilgiler zamanla geliştirilmiştir. Daha çok sitozolik bir enzim olup mitokondride de düşük düzeylerde mevcuttur. GPx aktivitesindeki azalma ile hidrojen peroksitte artma ve böylece hücrede hasar oluşumu gözlemlenir. GPx'in beyin düzeyleri düşüktür. Glutasyon peroksidaz, sitozolik hasara karşı etkin koruyucu bir rol üstlenerek H₂O₂'yi ve lipid peroksitlerini GSH'yi kullanıp redüksiyon yoluyla uzaklaştırır. Glutasyon peroksidaz aşağıda gösterilen reaksiyonları katalizler.¹⁰¹



Sitozolik bir enzim olan fosfolipid hidroperoksit glutasyon peroksidaz (PLGPx), monomerik yapıda olup selenyum atomu içerir. Ayrıca membran fosfolipid hidroperoksitlerini alkollere indirger. Membrana bağlı bir antioksidan olan vitamin E'nin yeterli olmaması durumunda, PLGSH-Px membranın peroksidasyonuna karşı korunmasına yardımcı olur.^{102, 103}

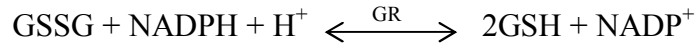
Hidroperoksitlerin redükte olması ile oluşan yükseltgenmiş glutasyon (GSSG), glutasyon redüktazı (GSSG-R) katalizlediği reaksiyon ile tekrar GSH'a dönüşür. GSH-

Px'in, hücredeki dağılımı, GSSG-R'a bağımlıdır. Her iki enzim de sitozolde en yüksek konsantrasyonlarda mevcuttur.^{13, 70}



Glutasyon redüktaz (GR): Glutasyon redüktazın kalıtımı otozomal dominant olmakla birlikte 8. kromozom üzerinde yer alır. Glutasyon peroksidaza benzer bir doku dağılımı gösterir. Glutasyon redüktaz flavin adenin dinükleotid içerir, NADPH'tan bir elektronun GSSG'nin disülfid bağlarına aktarılmasını katalizler. Bu nedenle NADPH serbest radikal hasarına karşı gereklidir ve ana kaynağı pentoz fosfat yoludur.⁸³

Bu enzimin görevi GSSG'yi GSH haline dönüştürmektir. Bu indirgenme işlemi esnasında NADPH'dan gelen elektronlar okside glutasyonun disülfid bağına direkt olarak iletilmeyip, genellikle önce redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfattan (NADPH) flavin adenin dinükleotide transfer edilirler. Daha sonraki alt birimlerdeki iki sistein arasındaki disülfid köprüsüne transfer edilmek üzere okside glutatyon transfer edilmiş olurlar. Her bir alt ünite, FAD bağlayıcı, NADPH bağlayıcı ve ara yüz alanından oluşan üç tane yapı barındırır. Flavin adenin dinükleotid ve NADP⁺'nin izoalloksozin ve nikotinamid halkaları birbirine bağlanırlar. Okside glutatyon için bağlayıcı alanın bir alt biriminin FAD alan ile diğer alt birimin ara yüz alanından oluşur.⁹⁹

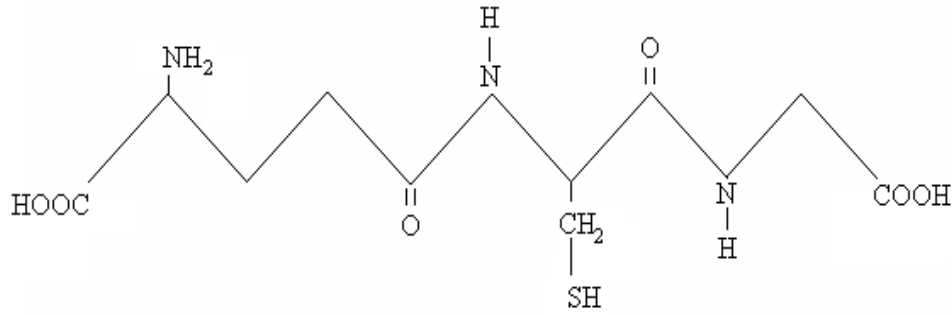


b) Sekonder antioksidanlar (Non-enzimatik Antioksidanlar)

Lipid fazda olan antioksidanların; α , β , γ (-) tokoferoller (E vitamini) ve β -karoten, Sıvı fazda (hücre sitozölü veya kan plazmasında) bulunanların ise; askorbik asit, miyoglobulin, melatonin, hemoglobin, üre, ferritin, sistein, metionin, seruloplazmin, albümin, laktoferrin, bilirubin ve glutatyonudur.

Glutasyon (GSH): Glutasyon, 1888’de ilk kez De Rey Pailhade tarafından izole edilen bir enzimdir. 1921’de Hopkins tarafından kristalleştirilmiş ve 1929 yılında ise kimyasal formülü açıklanan bir tripeptid olma özelliğine sahiptir. 1935 yılında Harrington ve Mead tarafından d-Lglutamil-L-sisteil-glisin şeklinde sentez edilmiştir. Glutasyon; glutamik asit, sistein ve glisinden oluşur.^{104, 105}

Oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarında, hücre zarında aminoasitlerin taşınmasına katkı sağlayarak glutasyonun redükte hali GSH olarak kısaltılır. Sisteinin sülfidril (-SH) grubu molekülün iyon alışverişini gerçekleştirdiği kısımdır.¹⁰⁶



Şekil 2.4. Glutasyonun açık formülü.¹⁰⁷

Kandaki glutasyonun hemen hemen hepsi eritrositlerde bulunmaktadır ve eritrositleri oksidatif yıkıma karşı korur.^{104, 108, 109} Eritrositler içinde sentezi gerçekleştirilen glutasyon 3 kademe gerçekleştirilir ve bu aşamalarda oluşan herhangi bir genetik bozukluk GSH yetersizliğine yol açar. Bu durum çok önemli bir antioksidan olduğunu gösterir. Bu sebeple glutasyon serbest radikaller ve peroksitlerle etkileşerek hücreleri oksidatif zarara karşı korur. Hücre zarındaki doymamış yağların peroksitler tarafından oksitlenmesi ile patolojik değişiklikler oluşur ve kalp, akciğer, kas, savunma, sindirim sistemi ile ilgili hastalıklar, yaşlanma, arteroskleroz, kanser, diabet, romatoid artrit gibi birçok patolojik durumdan serbest radikaller sorumlu tutulur. Bu patolojik sorunlar glutasyon peroksidaz enzimi ile önlenir hücre fonksiyonları rutin bir biçimde devam eder. GPx aktivitesinin yeterli olması halinde hücrelerin onkojenik maddelere

karşı direnci artar. GPx böbrek, karaciğer ve pankreası nekrotik dejenerasyonlardan korur. Ayrıca redükte glutasyon bazı ilaçlar ve karsinojenler gibi çeşitli toksik bileşiklere karşı vücudun önemli bir savunma mekanizmasını oluşturur.^{79, 110-112}

Diğer sekonder antioksidanlar: Miktarları insan vücudunda sınırlı olmasına rağmen vitaminlerin etkisi vücuda oldukça yoğundur. Vitamin A ve E vücut hücrelerinde oluşan hasarı önleyerek hücrelerin normal işlevlerini devam ettirmelerinde ve bazı zararlı maddelerin aktivitelerinin azaltılmasında (antioksidan etki) rol alırlar. Antioksidanlar, hücreleri, serbest radikalleri nötürleştirerek radikal saldırılarına karşı savunma oluştururlar. Beta karoten ve tokoferollerin antioksidan yönünden etkileri uzun zamandan beri bilinmektedir. β -karoten, hücre dışında savunma ile görevli iken; hücre duvarından içeri sızmak isteyen saldırganlara karşı savunmayı selenyumun yardımı ile E vitamini üstlenir.⁹⁹

E vitamini lipidleri oksidatif hasardan korur. İnce barsaklardan kolayca emilir ayrıca vücudun tüm dokularına taşınmasıyla hücre membranları etrafında depo edilir. Bu durum hücre membranında koruyucu bir tabakanın meydana gelmesine olanak sağlar.⁹⁹

2.6.2. Ekzojen antioksidanlar (İlaçlar)

-Ksantin Oksidaz İnhibitörleri: Tungsten, allopürinol, oksipürinol, folik asit, pterin aldehid.

-Soya Fasulyesi İnhibitörleri: Ksantin dehidrojenazın proteolitik etki sonucu ksantin oksidaza dönüşümünü inhibe ederler.

-NADPH Oksidaz İnhibitörleri: Adenozin, lokal anestezipler, kalsiyum kanal blokerleri, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, cetiedil, difenilin iodyum

-Recombinant süperoksit dismutaz

-Troloks-c: E vitamini analogu

-Endojen Antioksidan Aktiviteyi Arttıran Maddeler: Glutasyon peroksidaz aktivitesini arttıran ebselen, asetilsistein.

-Diğer Nonenzimatik Serbest Radikal Toplayıcıları: Mannitol, albumin, DMSO.

-Demir Redoks Döngüsünün İnhibitörleri: Deferroksamin, seruloplazmin

-Nötrofil Adezyon İnhibitörleri

-Sitokinler: TNF ve interlökin-I

-Barbütiratlar

-Demir Şelatörleri¹¹³

Antioksidan etki tipleri: Antioksidanlar dört farklı biçimde etki ederler;

1.Toplayıcı etki (scavenging etki) : Serbest oksijen radikallerini etkileyip tutma veya reaktif olamayan yeni bir moleküle dönüştürmeye toplayıcı etki denir.

2.Bastırıcı etki (quencher etki) : Serbest oksijen radikalleri ile etkileşip bir hidrojen atarak aktivitelerini azaltan veya inaktif şekle dönüştüren etkiye bastırıcı etki denir.

3.Onarıcı etki (repair etki) : Genellikle DNA'daki hasarların onarılmasında bu etki sürekli geçerlidir.

4. Zincir kırıcı etki (chain breaking etki) : Serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarına engel olan etkiye zincir kırıcı etki adı verilir.¹¹⁴

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Hayvan materyali

Çalışma için kullanılan ratlar Atatürk Üniversitesi'ne bağlı Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) tarafından sağlanmış olup 25.03.2013 tarih ve 36643897-475 sayılı yazı ile gereken etik kurul belgesi ile onaylanmıştır.

Araştırma için 5 (beş) aylık olan 36 adet Sprague-Dawley cinsi rat kullanıldı. Canlı ağırlıkları 250-300 g olan hayvanlar 12 saat aydınlık/karanlık döngüsünde 22±2 °C oda sıcaklığında tutuldular. Bir hafta süreyle ortama adaptasyonları sağlanan ratlar çalışma boyunca standart rat yemi ve musluk suyu ile ad libitum beslendiler.

3.1.2. *Taraxacum officinale* ekstraktı

Araştırmada kullanılan *Taraxacum officinale* bitkisi çiçekli dönemde toplanarak gölgede kurutuldu. Daha sonra bu bitki öğütülerek, Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Uçucu Yağ Laboratuvarında 48 saat süre ile etil alkolde bekletilip süzülde. Rotary evaporatör yardımıyla çözücünün uzaklaştırılmasının ardından ekstratler, +4 °C'de buzdolabında muhafaza edildi.¹¹⁵

3.1.3. Parasetamol materyali

Ratlarda toksisite oluşturmak amacıyla kullanılan parasetamol, piyasadan temin edilip, 2 g/kg Parasetamol ; % 1'lik CMC, 1xPBS tamponunda çözüldü.¹¹⁶

PBS Tamponunun Hazırlanışı: 8 g NaCl, 0.2 g KCl, 1.44 g Na₂HPO₄, 0.24 g KH₂PO₄ tartılır 980 mL'de pH 7.4'e ayarlanır ve çözelti 1L'ye tamamlanır.

Parasetamolün Hazırlanışı: 9 g Parasetamol, 0.36 g CMC tartılıp 36 mL hazırlanan 1xPBS tamponu ile çözüldü ve ratlara oral yolla 2 cc uygulandı.

3.1.4. Analizlerde kullanılan cihaz ve malzemeler

Cihazlar;

Soğutmalı santrifüj	:	Hettich Universal 32 R
UV-Visible EIA Spektrofotometre	:	Biotechepoch
pH metre	:	Thermo Orion Star III
Hassas terazi	:	Denver
Magnetik karıştırıcılar	:	Heildolpf
Otomatik pipetler	:	Eppendorf
Buzdolabı	:	Ariston
Saf su cihazı	:	GFL 2012
Çalkalayıcı su banyosu	:	GFL
Homojenizatör	:	Ika-T-18 Ultraturrax
Etüv	:	Ecocell
Vortex	:	Ika-MS2 Minishaker
Quartz plate	:	Hellma
Rotary Evaporatör	:	Buchi

Malzeme ve kimyasallar

Amonyum molibdat – Merck

H₂O₂ (Hidrojenperoksit) - Merck

NaH₂PO₄ (Sodyum dihidrojen fosfat) – Merck

CuSO₄ – Merck

Hidrazin sülfat - Merck

NaOH (Sodyum hidroksit) - Merck

H₃PO₄(Fosforik asit) - Merck

Sülfanilamid - Merck

N-(1-naftil)-etilendiamin hidroklorid – Merck
Ksantin – Sigma
EDTA (Etilendiamintetraasetikasit) - Sigma
NBT (Nitroblue-tetrazoliumnit) - Sigma
Na₂CO₃(Sodyum karbonat) - Sigma
BSA (Bovine serum albumin) - Sigma
Ksantin oksidaz - Sigma
CuCl₂ (Bakır(II) klorür) - Sigma
Tris-HCl – Sigma
Sodyum potasyum tartarat - Merck
KI (Potasyum iyodür) - Merck
H₂SO₄ (Sülfirik asit) - Merck
Sülfosalisilik asit - Merck
Askorbik asit - Merck
Gliksilik asit - Merck
DTNB (2,2'-Dinitro-5,5'ditiyo-dibenzoikasit) - Merck
TBA (Tiyobarbutirik asit) - Merck
TCA (Trikloroasetik asit) - Merck
Perklorik asit – Merck
Trishidroksimetilaminometan - Merck
EDTA-Na₂ - Sigma
HCl (Hidroklorik asit) - Merck
Red. GSH (redükte glutatyon) - Sigma
CHPO (Cumenhidroperoksid) – Merck

3.2. Metot

3.2.1. Deneysel Uygulamalar

Bu çalışmada, 5 aylık 36 adet Sprague Dawley rat kullanıldı. Ratlar rastgele her grupta 6 rat olacak şekilde 6 gruba ayrıldı. Paracetamol verilecek gruplardaki hayvanlar 24 saat aç bırakılıp ekstrakt verildikten 1 saat sonra 2 g/kg p.o. PARA verildi. 1. Grup Kontrol grubu % 5'lik DMSO i.p, 2. Grup TOE1 grubu 200 mg/kg/gün/i.p. *Taraxacum officinale* ekstraktı % 5'lik DMSO'da çözülerek i.p, 3. Grup TOE2 grubu 250 mg/kg/gün/i.p. *Taraxacum officinale* ekstraktı, 4. Grup PARA Grubu, 2 g/kg/p.o. Paracetamol, 5. Grup PTOE1 grubu Paracetamol 2 g/kg/gün/p.o.+TOE 200 mg/kg/gün/i.p, 6. Grup PTOE2 grubu Paracetamol 2 g/kg/gün/p.o.+TOE 250 mg/kg/gün/i.p 8 gün boyunca uygulandı. Çalışma sonunda ratlardan alınan kan ve karaciğer dokusunda biyokimyasal ve histopatolojik analizler yapıldı.

3.2.2. Numunelerin Alınması:

Deneysel uygulamanın 8. gününde bütün ratlar usulüne uygun olarak kesilip kan ve karaciğer dokuları alındı.

Plazmanın Hazırlanması: Alınan kan lityum heparinli tüplere aktarılarak, 3000 rpm'de, +4 °C'de 10 dk santrifüj edilerek plazmaları ayrılıp, biyokimyasal analizler yapılincaya kadar -20 °C'de deep freezde saklandı.

Biyokimyasal ve Histopatolojik Analizler: Alınan kan ve dokular bazı biyokimyasal analizler için -20 °C deep freezde saklanıp, alınan dokular % 10'luk formaldehit içine konulup histopatolojik analizler yapılincaya kadar saklandı.

3.2.3. Biyokimyasal analizler

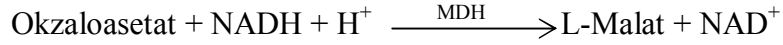
1) Plazmada Aspartat aminotransferaz (AST/GOT) tayini:

TML, Aspartat aminotransferaz (AST) ticari kiti analizde kullanıldı.

Analizde kullanılan çözeltiler:

R1 (Reaktif 1): Tris tamponu pH 7.80, 88 mmol/L; L-Aspartat 260 mmol/L; LDH ≥ 1500 U/L; MDH ≥ 900 U/L, **Reaktif 2:** α -Ketoglutarat 12 mmol/L; NADH 0.24 mmol/L.

Prensibi: Bu enzimatik metoda göre;



Şeklinde reaksiyonlar gerçekleşerek NADH, NAD'ye yükseltgenir.¹¹⁷

Analizin yapılışı: Prosedürde verilen yöntemlerle spektrofotometrede 340 nm dalga boyunda 3 dakika boyunca ölçülerek plazma AST değerlerinin dakika başına değişen optik yoğunluğu hesaplandı.

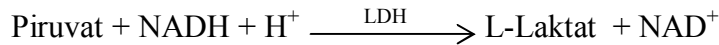
2) Plazmada Alanin aminotransferaz (ALT) tayini:

TML, Alanin aminotransferaz (ALT) ticari kiti analizde kullanıldı.

Analizde kullanılan çözeltiler:

R1 (Reaktif 1): Tris tamponu pH 7.50, 110 mmol/L; L-Alanin 600 mmol/L; LDH ≥ 1500 U/L, **R2 (Reaktif 2):** α -Ketoglutarat 16 mmol/L; NADH 0.24 mmol/L

Prensibi: Enzimsel kinetik olan bu metoda göre;



Şeklinde reaksiyonlar gerçekleşerek NADH, NAD'ye yükseltgenir.¹¹⁷

Analizin yapılışı: Prosedürde verilen yöntemlerle spektrofotometrede 340 nm dalgaboyunda 3 dakika boyunca ölçülerek plazma ALT değerlerinin dakika başına değişen optik yoğunluğu hesaplandı.

3) Plazmada Alkalen fosfataz (ALP) tayini:

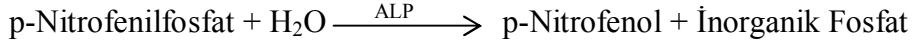
TML, Alkalen fosfataz (ALP) ticari kiti analizde kullanıldı.

Analizde kullanılan çözeltiler:

R1 (Reaktif1): Dietanol tamponu pH 10.2, 1.25 mol/L; Magnezyum klorür 0.625 mmol/L, **R2 (Reaktif 2):** p-Nitrofenilfosfat 50mmol/L

Prensibi: Alkalen fosfatazın kinetik saptanması reaksiyonun oluşması ile sonuçlanır.^{118,}

119



Analizin yapılışı: Prosedürde verilen yöntemlerle spektrofotometrede 405 nm dalgaboyunda 3 dakika boyunca ölçülerek plazma ALP değerlerinin dakika başına değişen optik yoğunluğu hesaplandı.

4) Plazmada MDA tayini:

Analizde kullanılan çözeltiler:

% 20 Trikloroasetik asit (TCA) çözeltisi, TBA çözeltisi (% 0.67) ve n-bütanol.

Prensip: Tiyobarbütirik asit tepkimesi kullanılarak lipid içerik, düşük pH'da TBA varlığında ısıtılarak 535 nm'de en yüksek pik oluşturan stabil kırmızı-pembe renk elde edildi. Bu rengi bir MDA molekülü ile iki TBA molekülünün birleşmesi sonucu oluşan kromojen verir. MDA'nin bir kısmı peroksidasyon sırasında oluşurken, büyük çoğunlukta, ortam asitleştirildikten sonra uygulanan ısıtma aşamasında lipid peroksidlerin yakılması sonucu oluşur.¹²⁰

Standart Eğrinin Çizilmesi:

2.5-5-10 ve 20 µmol/L derişimlerinde olacak şekilde, etil alkolde çözülmüş 1.1.3.3-tetraetoksipropan kullanılarak kalibrasyon eğrisi çizildi.

Deneyin Yapılışı:

Test işaretli tüpe 0.5 mL plazma konulduktan sonra üzerine 2.5 mL TCA çözeltisi, kör işaretli diğer bir tüpe ise 3 mL TCA eklendi. Her iki tüpe de birer ml TBA çözeltisi ilave edildi. Yarım saat 95 °C'de su banyosunda bekletildi. Daha sonra buzlu su içerisinde hızla soğutuldu. Tüplere 4'er mL n-bütanol ilave edildi ve karıştırıldı.

3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. n-bütanol tabakası ayrı bir tüpe alınarak, absorbans 535 nm'de spektrofotometrede okundu. Standart eğri kullanarak plazmadaki MDA düzeyleri hesaplandı.

5) Plazmada GSH tayini:

Analizde kullanılan çözeltiler

- Proteinsizleştirme çözeltisi: % 10'luk TCA çözeltisi
- 400 mM Tris-HCl tamponu (pH: 8.9)
- 2.5 mM DTNB çözeltisi
- Standart çözelti: 1 mM stok GSH çözeltisi hazırlandı. Bu stok çözeltilerden 5µM- 100µM arasında seyreltmeler yapılarak standart çözeltiler hazırlandı.

Plazmada glutasyon düzeyinin ölçülmesinde Tietze yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde göre plazma ile aynı hacimde eklenen TCA çözeltisi ile proteinsizleştirilmiş örneklerdeki glutasyonun hem sülfhidril hem de primer amino grubu 5,5-ditiyobis-2-nitrobenzoik asit (DTNB) ile şiddetli kolorimetrik türevler oluşturur ve bu türevlerin oluşturduğu renk spektrofotometrik olarak saptandı.

Deneyin Yapılışı: TCA ile yapılan proteinsizleştirme işleminden sonra çökelti santrifüj edilerek uzaklaştırıldı. Üst fazda GSH tayini yapıldı (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Plazmada GSH tayini

Çözelti/Numune	Kör	Örnek	Standart
Distile su	200 µL	-	-
Üst Faz Örnek	-	200 µL	-
GSH	-	-	200 µL
400 mM Tris-HCl	700 µL	700 µL	700 µL
2.5 mM DTNB	100 µL	100 µL	100 µL

Oda sıcaklığında 10 dakika inkube edilerek absorbanlar 412 nm'de okundu.

Hesaplama: Serum glutatyon düzeyleri, glutatyon standart grafiği kullanılarak okunan absorbans değerlerinin karşılaştırılmasıyla sonuçlar μM olarak hesaplandı.¹²¹

6) Plazmada CAT tayini:

Katalaz tayininde H_2O_2 ile plazmanın inkübe edilmesinden sonra ortamda kalan hidrojen peroksitin amonyum molibdatla stabil bir kompleks oluşturması ve bunun spektrofotometrik ölçümü temeline dayanan bir metod kullanıldı.¹²²

Fosfat tamponu ile 20 kez dilue edilmiş plazmanın 0.2 mL'si, 1 mL substrat (60 $\mu\text{mol/L}$, pH: 7.4 sodyum potasyum fosfat tamponu içinde 65 mmol/mL H_2O_2) ile 37 °C'de 60 sn inkübe edildi. Enzimatik reaksiyon 1 mL amonyum molibdat (32.4mmol/L) eklenerek durduruldu ve hidrojen peroksidin molibdatla oluşturduğu sarı renkli kompleksin absorbansı 405 nm'de köre karşı spektrofotometrede ölçülerek A numune'nin absorbans değeri elde edildi. A kör1'in absorbans değeri 1 mL substrat, 1 mL molibdat ve 0.2 mL plazmanın ilave edilmesi sonucu elde edilerek aşağıdaki formüle göre sonuçlar hesaplandı. Aşağıdaki formüle göre sonuçlar hesaplandı.

Katalaz aktivite hesabı (kU/L) = $((A \text{ kör1} - A \text{ numune}) / (A \text{ kör2} - A \text{ kör3})) \times 271$

7) Plazma ve karaciğer dokusunda SOD tayini:

Analizde kullanılan çözeltiler:

A) Ölçüm Karışımı: 0.3 mM Ksantin, 0.6 mM EDTA-150 μM NBT, 0.4 M Na_2CO_3 ; 1.2 g /L BSA (Bovin Serum Albumin)

B) SOD enziminin aktivitesini ölçmek için kullanılan çözelti (167 U/L Xanthine oksidaz): Hazır olarak temin edilen (1 mL'sinde 32 mg protein ve 0.3 U enzim ihtiva eden) enzimden 70 μL alındı ve üzerine 4 ml soğuk 2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ çözeltisi ilave edildi.

C) 2M (NH₄)₂SO₄ (Amonyum sülfat) : 1.0571 g (NH₄)₂SO₄ alındı, bir miktar distile suda çözüldü ve hacmi saf soğuk su ile 4 mL' ye tamamlandı. Bu çözelti taze olarak hazırlandı ve +4 °C'de bekletilerek soğuk bir şekilde kullanıldı.

D) 0.8 mM CuCl₂ (Bakır klorür): 0.0136 g CuCl₂ alındı, bir miktar saf suda çözülüp hacmi distile su ile 100 mL'ye tamamlandı.

Prensibi : Ksantin, ksantin oksidaz enzimi vasıtasıyla ürik asite dönüştürülmesinde oluşan süperoksit radikalleri, ortamda NBT'nin (nitrobluetetrazolium) varlığında NBT ile reaksiyona girerek 560 nm dalga boyunda, maksimum absorbanans veren formazon bileşimini meydana getirirler. Eğer ortamda SOD enzimi varsa süperoksit radikalleri bu enzim tarafından H₂O₂'ye dönüştürüldüğü için formazon oluşumu azalır ve buna bağlı olarak 560 nm'de ölçülen absorbanans azalır. Absorbanstaki azalmanın miktarı bize SOD aktivitesi hakkında bilgi verecektir.

SOD' un ölçümü ve aktivitesinin belirlenmesi oluşan formazon miktarları dikkate alınarak geliştirilen formülle hesaplandı.¹²³

Deneyin Yapılışı: 25 g doku alınır hazırlanan homojenat tamponu ile hacmi 2.5 mL'ye tamamlanarak ultratüraks ile 45 sn homojenize edildi ve 5000 G'de 60 dk santrifüj edilip süpernatantları kullanılmak üzere ayrıldı. Boş deney tüplerinin her birine 2.85 mL ölçüm tamponu konuldu. Test tüplerine 100 µL hazırlanan süpernatant/ sulandırılmış plazma eklenirken kör tüpüne 100 µL distile su eklendi. 50 µL Xanthine Oxidase çözeltisi tüm tüplere aktarıldıktan sonra 25 °C'de 20 dk inkübe edildi. Sonra tüm tüplere 1mL CuCl₂ ilave edilip, 560 nm'de reaktif solüsyonuna karşı okundu.

Hesaplama (EU/mg doku) = (ΔAkör – ΔAnumune) / ΔAkör

(U/mL plazma) = (ΔAkör – ΔAnumune) / ΔAkör

8) Plazma ve karaciğer dokusunda Glutatyon peroksidaz (GPx) tayini:

Analizde kullanılan çözeltiler:

-TAMPONI-Tris-HCl tamponu (50mM pH:7.6): 6.057 g Trishidroksi metilaminometan ve 0.372 gr EDTA-Na₂ ve 3.90 mL HCl alınıp toplam hacim distile su ile 1000 mL'ye tamamlandı.

-TAMPON II- Tris tamponu (0.4M pH: 8.9): 48.46 g Trishidroksi metilaminometan alınarak hacim distile su ile 1000 mL'ye tamamlandı ve pH HCl ile 8.9'a ayarlandı.

-Red GSH Solüsyonu: 6 mg Red Glutasyon alınarak hacim tampon I ile 10 mL'ye tamamlandı.

-CHPO: 5µL alınarak tampon I ile 10mL'ye tamamlandı.

-DTNB Solüsyonu: 0.099 gr DTNB alınıp hacim metanolle 25 mL'ye tamamlandı.

-TCA: % 10'luk TCA çözeltisi hazırlandı.

Her numune için bir kontrol bir de örnek tüpü hazırlandı. Tüplere 0.1 mL kan (0.5 mL süpernatant) numunesi konuldu. Tüplere 0.7 mL tampon I'den ilave edildi (0.3 mL dokuda). Sadece örnek tüplerine 0.1 mL CHPO konulup ardından örnek ve kontrol tüplerine 5'er sn aralıklarla 0.1 mL Red. GSH eklendi ve 37 °C'de 10 dakika bekletildi. Üzerlerine 5 sn aralıklarla 1 mL TCA solüsyonu eklendikten sonra 5 dakika beklenip 2500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra yeni tüplere süpernatantlardan 1mL aktarıldı. Bunların üzerine de 2 mL tampon II ilavesinden sonra 0.1 mL DTNB konarak oda sıcaklığında 5 dakika bekletildi ve 412 nm'de su körüne karşı okundu.¹²⁴

Hesaplama= (E Kontrol- E Örnek) x Ekstinksiyon katsayısı/mg protein

Ekstinksiyon katsayısı: 0.76989

9) Dokuda MDA tayini:

Analizde kullanılan çözeltiler:

-Renk ayracı: % 10'luk TCA ile perklorik asitle hazırlanan TBA iyice karıştırılır.

-Homojenat Tamponu: 0,2 mM, pH 7.4 olan, 150 mL Tris-HCl.¹²⁵

Deneyin Yapılışı:

Tablo 3.2. Dokuda MDA tayini

Çözelti/Numune	Test	Kör
FTS (fizyolojik tuzlu su)	--	250µL
Numune	250µL	--
Renk ayracı	2250µL	2250µL
Vortekslenir, 100 °C'de 20 dk beklenir.		
3000 rpm'de 10 dk santrifüj edilir.		
Süpernatant 532 nm'de okunur.		

Tiyobarbütirik asit tepkimesi kullanılarak lipid içerik, düşük pH'da TBA varlığında ısıtılarak 532 nm'de en yüksek pik oluşturan stabil kırmızı–pembe renk elde edildi. Bu rengi bir MDA molekülü ile iki TBA molekülünün birleşmesi sonucu oluşan kromojen verdi. MDA'nin bir kısmı peroksidasyon sırasında oluşurken, büyük çoğunlukta, ortam asitleştirildikten sonra uygulanan ısıtma aşamasında lipid peroksidlerin yakılması sonucu oluştu. Sonuçlar 1.1.3.3 tetraethoxypropane'dan 10 µL alınarak 10 mL absolut etanolde çözdürülüp +4°C'de koyu bir şişede saklanan standarttan standart kalibrasyon eğrisi oluşturularak hesaplandı ve nmol/g olarak değerlendirildi.

10) Dokuda GSH tayini

GSH'm doku ekstraksiyonu ve analizi için 0.5 g doku tartıldı. Doku üzerine 5 mL % 5'lik sülfosalisilik asit (SSA) çözeltisi eklenerek dokular cam bagetle ezildi ve vortekste iyice karıştırılarak homojenize edildi. Homojenat 4500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant içeriğinin 1 mL'sine 5 mL fosfat tamponu

eklenerek 60 °C'de 10 dakika bekletildi. Bu solüsyon çabucak oda ısısına getirildi ve 1 mL DTNB ayırıcı ilave edilerek 412 nm'de ayraç körüne karşı optik dansitesi okundu. Glutasyon hesaplaması ($\mu\text{mol GSH/g doku}$), glutasyon standardı (% 5 sülfosalisilik asit) ile elde edilen kalibrasyon eğrisinden hesaplandı.^{126, 127}

Hesaplama (mmol/g) = $((\text{ODnumune}-\text{ODkör}) \times \text{Ekstinksiyon kat sayısı}-\text{ODstd}) \times f$

f: Sulandırma katsayısı

11) Dokuda CAT tayini:

Katalaz tayininde H_2O_2 ile plazmanın inkübe edilmesinden sonra ortamda kalan hidrojen peroksitin amonyum molibdatla stabil bir kompleks oluşturması ve bunun spektrofotometrik ölçümü temeline dayanan bir metod kullanıldı.¹²²

Fosfat tamponu ile 20 kez dilue edilmiş dokunun 0.2 mL'si, 1 mL substrat (60 $\mu\text{mol/L}$, pH: 7.4 sodyum potasyum fosfat tamponu içinde 65 $\text{mmol/mL H}_2\text{O}_2$) ile 37 °C'de 60 sn inkübe edildi. Enzimatik reaksiyon 1 mL amonyum molibdat (32.4 mmol/L) eklenerek durduruldu ve hidrojen peroksidin molibdatla oluşturduğu sarı renkli kompleksin absorbansı 405 nm'de köre karşı spektrofotometrede ölçülerek A numune'nin absorbans değeri elde edildi. A kör1'in absorbans değeri 1 mL substrat, 1 mL molibdat ve 0.2 mL süpernatant ilave edilmesi sonucu elde edilerek aşağıdaki formüle göre sonuçlar hesaplandı.

Katalaz aktivite hesabı (kU/g) = $((\text{A kör1} - \text{A numune}) / (\text{A kör2} - \text{A kör3})) \times 271$

12) Nitrit tayini

Analizde kullanılan çözeltiler: Coupling ayırıcı ve distile sudan oluşur.

-Coupling ayırıcı: 300 mL distile su, 100 mL fosforik asit, 40 g sülfanilamid, 2 g N-(1-naftil) etilen diamin hidroklorid alınarak karışım 1 litreye distile su ile tamamlanır.¹²⁸

Tablo 3.3. Nitrit analizinin yapılış aşamaları

Çözelti/Numune	Test	Kör
Numune	100µL	--
Distile su	--	100µL
3 mL distile su		
Vortekslenir üzerine 1 mL Coupling		
Vortekslenir 10 dk beklenir ve 520 nm'de köre karşı okunur.		

Nitrit standartı olarak (100ppm) stok sodyum nitritten (koruyucu olarak % 0.1 kloroform konu.) 0.5, 1.0, 3.0, 6.0, 10.0, 20.0 ppm standart solüsyonlar çift distile suyla hazırlandı. Standart eğriden nitrit düzeyi ölçüldü.

13) Nitrat Tayini

Analizde kullanılan çözeltiler:

-CuSO₄ (Bakır (II)sülfat): 0.0025 g alınarak 50 mL'ye distile su ile tamamlanır.

-Hidrazin Sülfat: 0.05 g hidrazin sülfat alınır, 50 mL'ye distile su ile tamamlanır.

-NaOH(Sodyum hidroksit): 0.4 g NaOH alınıp 50 mL'ye distile su ile tamamlanır.

-Coupling ayracı: 300 mL distile su, 100 mL fosforik asit, 40 g sülfanilamid, 2g N-(1-naftil) etilendiamin hidroklorid alınarak karışım 1 litreye distile su ile tamamlanır. ¹²⁸

Tablo 3.4. Nitrat analizinin yapılış aşamaları

Çözelti/Numune	Test	Kör
Numune	100µL	--
Distile su	--	100µL
1mL CuSO ₄		
1 mL hidrazin sülfat		
1 mL NaOH		

Vortekslenir üzerine 1 mL Coupling

Vortekslenir 10 dk beklenir ve 520 nm'de köre karşı okunur.

Nitrat standartı olarak (100 ppm) potasyum nitrattan 2.5, 5.0, 7.5, 10, 12.5,15.0, ppm sulandırma solüsyonları double distile suyla hazırlandı. Standart eğriden nitrat düzeyi ölçüldü.

3.2.4. Histopatolojik Analizler

Hayvanların karaciğer dokusunun bir kısmı da histopatolojik incelemeler için dokular % 10'luk tamponlu formalin içine alındı. Histopatolojik değerlendirme amacıyla alınan karaciğer dokuları % 10'luk formalin solüsyonunda 24 saat tespit edildikten sonra, akan çeşme suyunda 10 saat yıkandı. Rutin doku takibinde alkol (70°, 80°, 90°, 96° ve 100°) ve ksilol serilerinden geçtikten sonra parafinde bloklara gömüldü. Her bloktan 4 µm kalınlığında kesitler alınıp lam üzerinde preparatlar hazırlandı. Histopatolojik inceleme için hazırlanan preparatlar Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyanıp ışık mikroskobu ile incelendi.

3.2.5. İstatistiksel Analizler

Kontrol, TOE1, TOE2, PARA, PTOE1 ve PTOE2 grupları arasındaki farklılığın önemi için SPSS 11.5 paket programı kullanılarak varyans analizi yapıldı. Çoklu karşılaştırma için de Duncan testi yapıldı.¹²⁹

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

Parasetamol ile oluşturulan hepatotoksisite ve TOE uygulanan grupların plazmalarındaki AST, ALT, ALP, MDA, GSH, CAT, SOD, GPx, Nitrit ve Nitrat; karaciğer dokularındaki MDA, GSH, CAT, SOD, GPx, Nitrit ve Nitrat düzeyleri Tablo 4.1'de ve Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

4.1.1. Kan plazmasına ait biyokimyasal analizlerin sonuçları

Kontrol, TOE1, TOE2, PARA, PTOE1, PTOE2 gruplarında plazma AST düzeyleri sırasıyla 52.250-47.673-57.080-167.099-80.315-184.834 U/L olarak saptanmış, TOE1 grubunda kontrol grubuna göre bir azalma, Para grubunda ise kontrol grubuna göre bir artma görülmüştür. Gruplar arasında yapılan istatistiksel analizlerde $p < 0.001$ düzeyinde önem bulunmuştur (Tablo 4.1).

Plazma ALT düzeyi kontrol grubunda 44.801 U/L iken kontrol grubuna göre TOE1 grubunda hafif bir azalma ile birlikte TOE2 grubunda artış görülmüştür. Tablo 4.1'deki sırası ile 44.801-43.353-54.564-133.473-77.178-127.585 U/L olarak ölçülen ALT düzeyi istatistiksel olarak $p < 0.001$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur (Şekil 4.2).

Kontrol grubu ALP düzeyi için 44.727 U/L iken diğer gruplar (TOE1, TOE2, PARA, PTOE1, PTOE2) Tablo 4.1'deki sırasıyla 42.907-49.649-129.274-68.465-119.293 U/L olarak ölçülmüş ve kontrol grubuna göre kıyaslama yapıldığında TOE1 grubunda bir azalma görülürken diğerlerinde (TOE2, PARA, PTOE1, PTOE2) yükselme söz konusu olmuştur. İstatistiksel olarak bu sonuçlar değerlendirildiğinde $p < 0.001$ düzeyinde önem bulunmuştur.

Plazma AST, ALT ve ALP düzeyleri karaciğer toksisitesiyle beraber önemli derecede artmış PTOE1 grubunda ise bu parametrelerde önemli oranda ($p < 0.001$) azalmıştır.

Tablo 4.1. Kontrol grubu ile TOE1, TOE2, PARA, PTOE1, PTOE2 gruplarının plazmasındaki bazı biyokimyasal parametreler.

GRUPLAR	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	MDA (mmol/L)	GSH (mmol/L)	CAT (kU/L)	SOD (U/mL)	GPX (U/mL)	NİTRİT (ppm)	NİTRAT (ppm)
KONTROL (X±Sx) n=6	52.250±1.952 ^{bc}	44.801±1.430 ^e	44.727±2.15 ^{3^e}	10.917±0.450 ^c	0.233±0.011 ^a	243.775±11.5 ^{16^c}	13.694±0.130 ^a	5.893±0.117 ^{ab}	0.439±0.022 ^c	10.590±0.263
TOE1 (X±Sx) n=6	47.673±1.56 ^{8^c}	43.353±2.050 ^e	42.907±2.17 ^{9^e}	10.300±0.281 ^c	0.218±0.009 ^{ab}	432.310±20.1 ^{70^{ab}}	13.959±0.096 ^a	5.938±0.182 ^{ab}	0.450±0.008 ^c	9.888±0.151
TOE2 (X±Sx) n=6	57.080±0.569 ^{bc}	54.564±0.612 ^d	49.649±0.11 ^{8^d}	11.167±0.222 ^c	0.168±0.007 ^c	464.581±26.4 ^{64^a}	13.829±0.14 ^a	5.934±0.187 ^{ab}	0.824±0.141 ^b	10.929±0.335
PARA (X±Sx) n=6	167.099±22.228 ^a	133.473±0.45 ^{3^a}	129.274±0.4 ^{34^a}	15.267±1.187 ^b	0.190±0.018 ^{bc}	379.164±25.9 ^{06^b}	12.879±0.267 ^b	5.490±0.101 ^b	1.256±0.021 ^a	10.951±0.391
PTOE1 (X±Sx) n=6	80.315±2.182 ^b	77.178±0.820 ^c	68.465±0.67 ^{8^c}	10.417±0.163 ^c	0.202±0.009 ^{ab}	449.442±6.81 ^{3^a}	13.959±0.137 ^a	6.430±0.447 ^a	0.595±0.041 ^c	10.229±0.200
PTOE2 (X±Sx) n=6	184.834±2.998 ^a	127.585±0.76 ^{2^b}	119.293±0.2 ^{69^b}	19.200±0.716 ^a	0.215±0.012 ^{ab}	453.185±1.72 ^{1^a}	14.118±0.157 ^a	5.856±0.186 ^{ab}	0.545±0.037 ^c	10.474±0.277
P	***	***	***	***	**	***	***	*	***	ÖS

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 ve a, b, c, d, e: Aynı sütunda farklı harfle gösterilen ortalamalar arası fark önemlidir (p< 0.05).

Plazma MDA düzeyinin incelenmesi sonucunda kontrol grubunda ölçülen değer 10.917 mmol/L iken bu gruba göre TOE1 ve PTOE1 gruplarındaki düşüş ile birlikte TOE2, PARA, PTOE2 gruplarında kontrol grubuna göre yükselmeler izlenmiştir. Tablo 4.1'deki sıraya göre MDA düzeyleri 10.917-10.300-11.167-15.267-10.417-19.200 mmol/L olarak belirlenmiş ve istatistiksel olarak $p<0.001$ düzeyinde önem saptanmıştır.

GSH düzeylerine göre gruplar Tablo 4.1'deki sırasıyla 0.233-0.218-0.168-0.190-0.202-0.215 mmol/L olarak ölçülmüş ve kontrol grubuna göre TOE2 ve PARA grubundaki belirgin azalma istatistiksel olarak $p<0.01$ düzeyinde anlamlı olduğu tespit edilmiştir.

Plazma katalaz düzeyleri için kontrol grubu 243.775 kU/L olarak ölçülürken, özellikle bitki gruplarında (TOE1, TOE2, PTOE1, PTOE2) olmak üzere kontrole göre bir artma saptanmıştır ($p<0.001$) Gruplar Tablo 4.1'deki sırasıyla 243.775-432.310-464.581-379.164-449.442-453.185 kU/L olarak ölçülmüştür.

Plazma SOD düzeyi kontrol grubunda 13.694 U/mL iken buna göre PARA grubunda azalma ve diğer gruplarda (TOE1, TOE2, PTOE1, PTOE2) artma belirlenmiştir. Tablo 4.1'deki sırasıyla 13.694-13.959-13.829-12.879-13.959-14.118 U/mL olarak ölçülmüş ve istatistiksel olarak $p<0.001$ düzeyinde önem saptanmıştır.

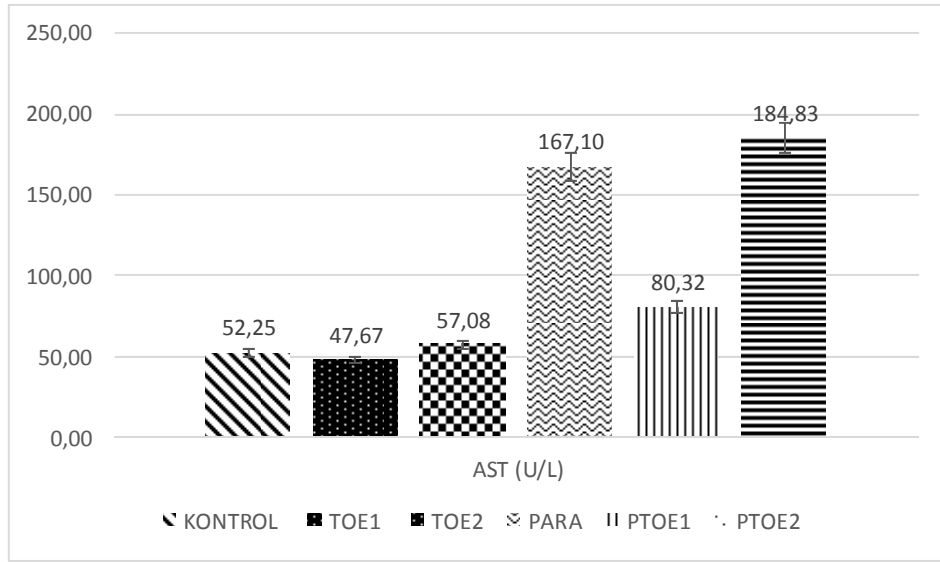
GPx tayini sonucunda sayısal olarak, kontrol grubunda ölçülen değer 5.893 U/mL olup, TOE gruplarında (TOE1, TOE2, PTOE1, PTOE2) kontrol grubuna göre artış, PARA grubunda azalma gözlenmiştir. Tablo 4.1'deki sıraya göre 5.893-5.938-5.934-5.490-6.430-5.856 U/mL şeklindedir. İstatistiksel olarak çok önemli olmamakla birlikte $p<0.05$ düzeyinde önem gözlenmiştir.

Nitrit düzeyi kontrol grubunda 0.439 ppm iken bu gruba göre TOE ve PARA gruplarında genel olarak bir artış söz konusu olmuştur. Gruplar Tablo 4.1'deki sırasına

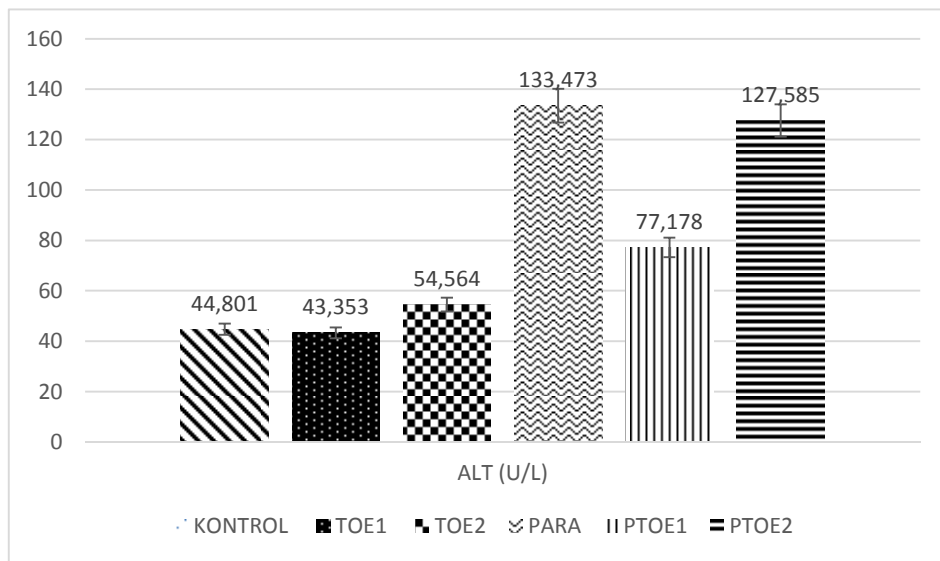
göre 0.439-0.450-0.824-1.256-0.595-0.545 ppm olarak ölçülmüş gruplar arasındaki istatistiksel açıdan önem $p < 0.001$ düzeyinde anlamlı olmuştur.

Kontrol grubunda nitrat düzeyi 10.590 ppm ve gruplar Tablo 4.1’de gösterilen sırasına göre 10.590-9.888-10.929-10.951-10.229-10.474 olarak ölçülmüş istatistiksel olarak önem saptanmamıştır (ÖS).

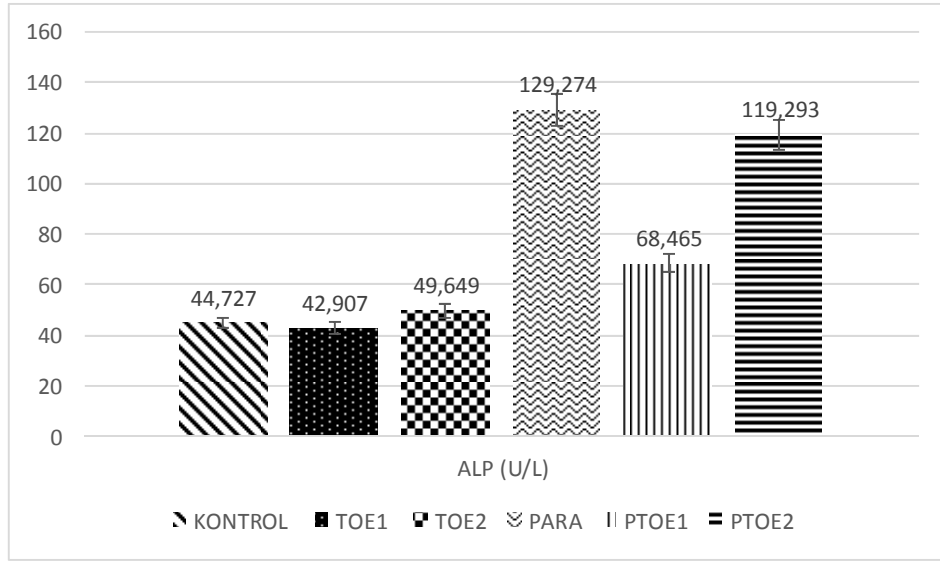
Tablo 4.1.’de verilen kontrol grubu, TOE1, TOE2, PARA, PTOE1 ve PTOE2 gruplarının plazmalarındaki tüm parametrelerin değişimleri Şekil 4.1-10’da grafiksel olarak gösterildi.



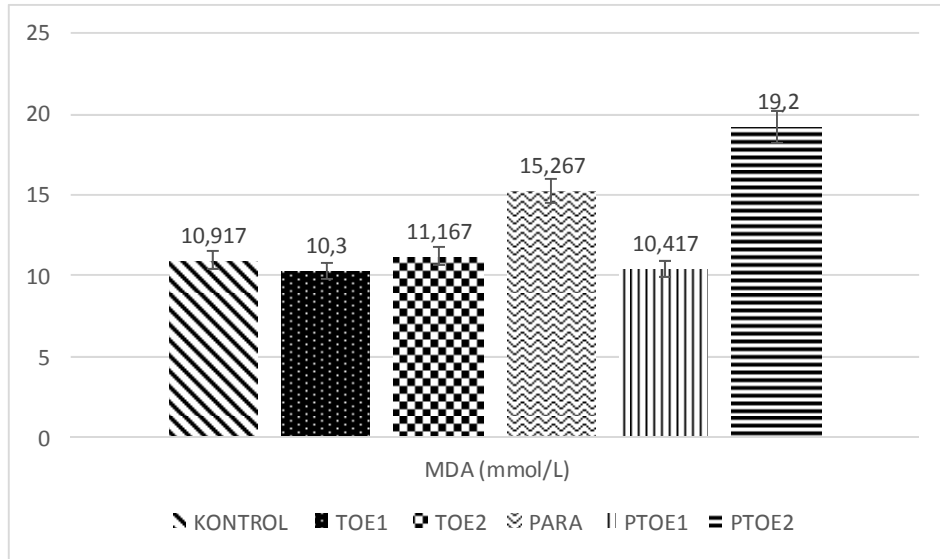
Şekil 4.1. Plazma AST düzeyinin gruplara göre dağılımı.



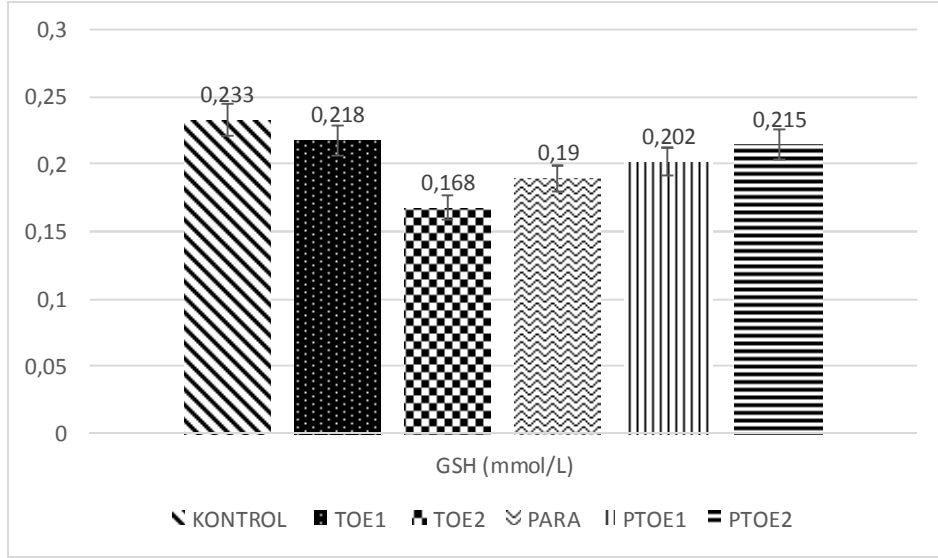
Şekil 4.2. Plazma ALT düzeyinin gruplara göre dağılımı.



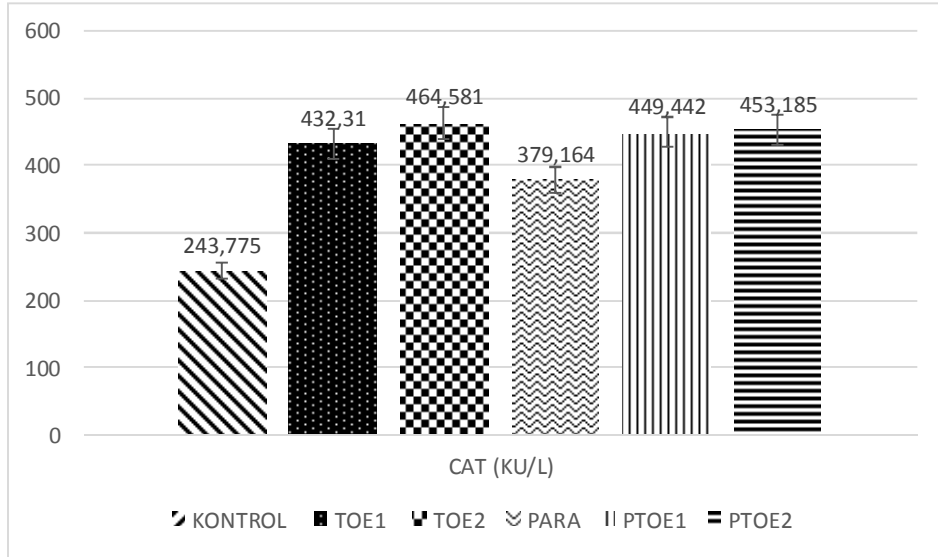
Şekil 4.3. Plazma ALP düzeyinin gruplara göre dağılımı.



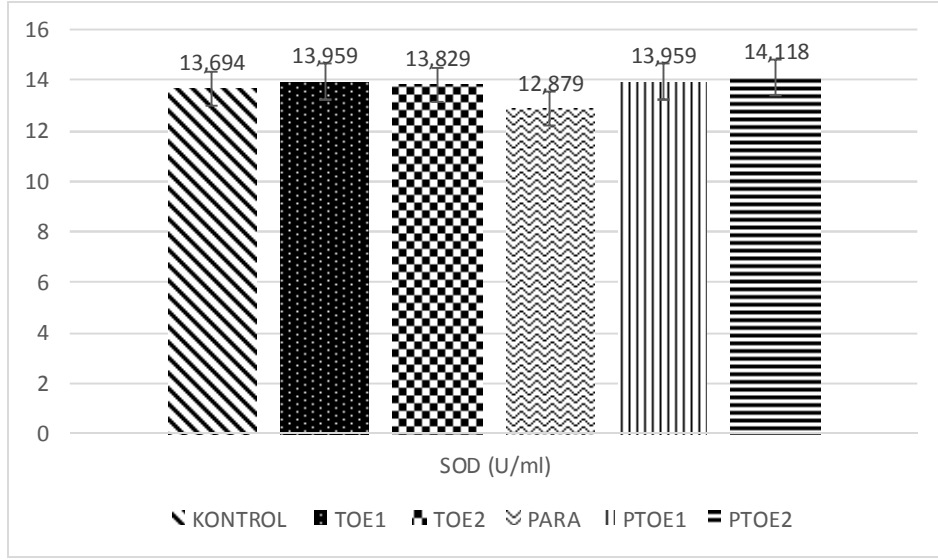
Şekil 4.4. Plazma MDA düzeyinin gruplara göre dağılımı.



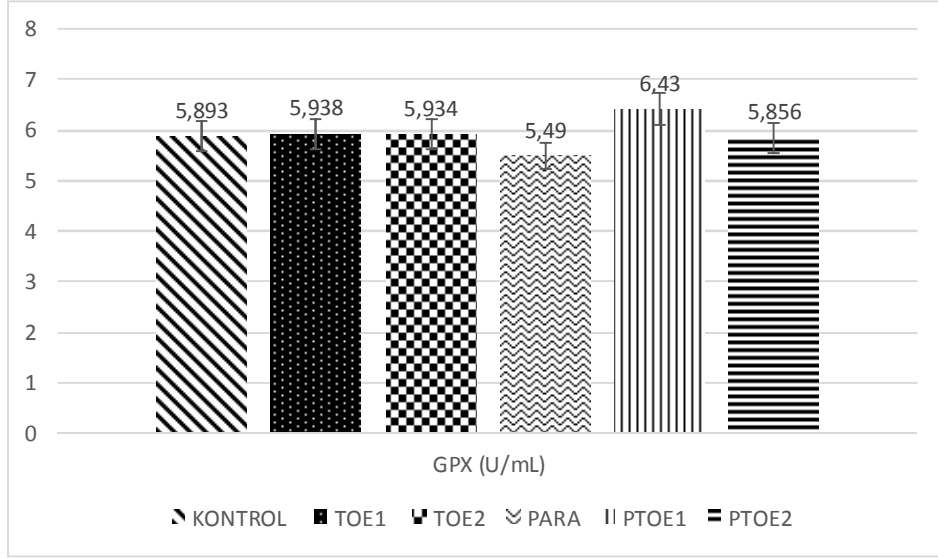
Şekil 4.5. Plazma GSH düzeyinin gruplara göre dağılımı.



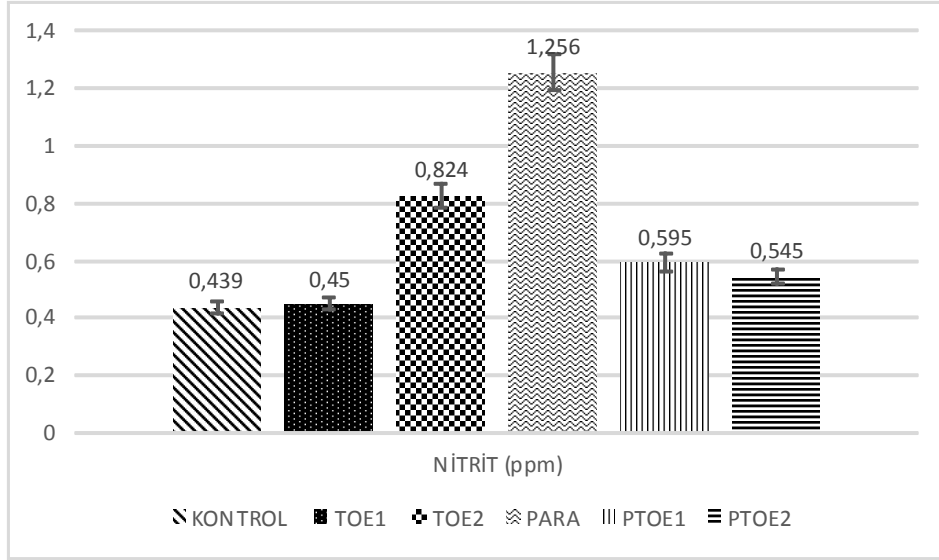
Şekil 4.6. Plazma CAT düzeyinin gruplara göre dağılımı.



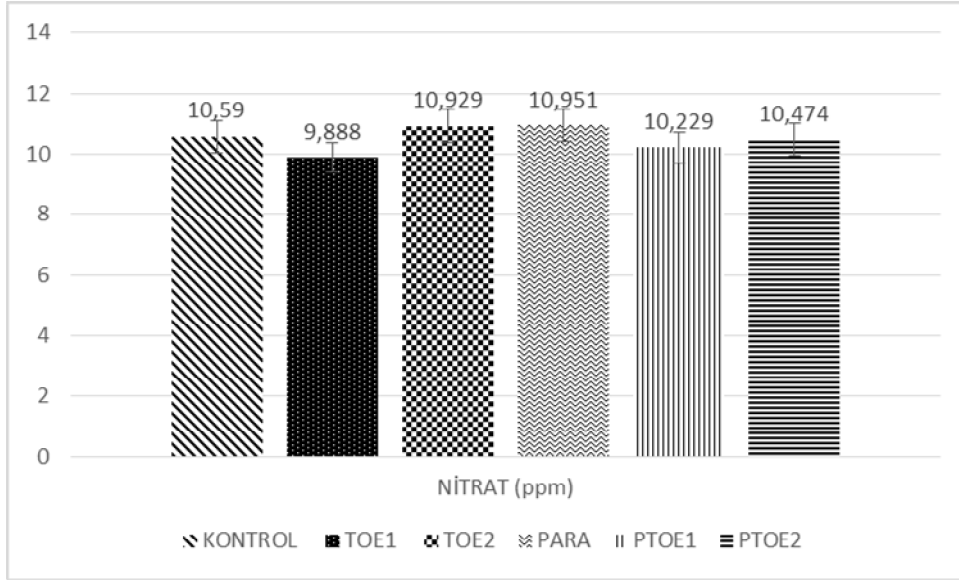
Şekil 4.7. Plazma SOD düzeyinin gruplara göre dağılımı.



Şekil 4.8. Plazma GPx düzeyinin gruplara göre dağılımı.



Şekil 4.9. Plazma Nitrit düzeyinin gruplara göre dağılımı.



Şekil 4.10. Plazma Nitrat düzeyinin gruplara göre dağılımı.

4.1.2. Karaciğer dokusuna ait biyokimyasal analizlerin sonuçları

Karaciğer MDA düzeyi kontrol grubunda 47.467 nmol/g olarak tespit edilirken kontrol grubuna göre TOE1 ve TOE2 gruplarında artış (65.024-68.077 nmol/g), PARA grubundaki artışın en fazla olduğu (108.502 nmol/g) ve PTOE1 ve PTOE2 gruplarının PARA grubuna göre önemli oranda azalma ($p < 0.001$) gösterdiği saptanmıştır.

Karaciğer dokusu GSH düzeyi TOE1, PARA, PTOE1 gruplarında kontrol grubu karşılaştırıldığında bu gruplarda azalma; TOE2, PTOE2 gruplarında artış göstermiştir.

Tablo 4.1'deki sırasıyla 0.436-0.414-0.598-0.240-0.337-0.460 mmol/g olarak ölçülmüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Karaciğerde CAT düzeyi kontrol grubunda 123.701 U/g olarak saptanırken TOE'nin verildiği gruplarda (TOE1, TOE2, PTOE1, PTOE2) kontrol grubuna göre artış gözlenmiştir. Gruplardaki düzeyler Tablo 4.2'deki sırasıyla 123.701-239.880-181.870-102.651-155.107-132.00 U/g şeklinde belirtilmiştir. PARA grubunda CAT düzeyi önemli oranda azalmış, PTOE1 ve PTOE2 gruplarındaki bu düzey PARA grubuna göre önemli oranda artmıştır ($p<0.001$).

Tablo 4.2. Kontrol grubu ile TOE1, TOE2, PARA, PTOE1, PTOE2 gruplarının karaciğer dokusundaki bazı biyokimyasal parametreler.

GRUPLAR	MDA (nmol/g)	GSH (mmol/g)	CAT (U/g)	SOD (EU/mg)	GPX (U/mg)	NİTRİT (ppm)	NİTRAT (ppm)
KONTROL(X±Sx) n=6	47.467±3.178 ^c	0.436±0.032 ^{bc}	123.701±13.399 ^{bc}	7.317±0.288 ^b	10.509±0.850	12.478±1.035 ^b	76.783±5.032 ^d
TOE1(X±Sx)n=6	65.024±3.236 ^{bc}	0.414±0.044 ^{bc}	239.880±36.241 ^a	8.853±0.196 ^a	10.350±0.674	12.922±0.728 ^b	93.416±1.028 ^{cd}
TOE2(X±Sx)n=6	86.077±2.436 ^{ab}	0.598±0.038 ^a	181.870±21.375 ^b	8.917±0.356 ^a	11.195±0.542	12.512±0.570 ^b	89.598±3.332 ^{cd}
PARA(X±Sx)n=6	108.502±18.310 ^a	0.240±0.011 ^d	102.651±4.411 ^c	6.938±0.302 ^{bc}	9.265±0.679	18.989±0.411 ^a	121.199±6.559 ^b
PTOE1(X±Sx)n=6	53.327±1.897 ^c	0.337±0.060 ^{dc}	155.107±8.673 ^{bc}	7.390±0.348 ^b	1.699±0.586	17.278±1.354 ^a	95.515±1.892 ^c
PTOE2(X±Sx)n=6	58.802±5.243 ^c	0.460±0.030 ^b	132.000±11.531 ^{bc}	5.641±0.937 ^c	9.606±0.930	18.512±0.706 ^a	140.994± 10.492 ^a
p	***	***	***	***	ÖS	***	***

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 ve a, b, c, d: Aynı sütunda farklı harfle gösterilen ortalamalar arası fark önemlidir (p< 0.05).

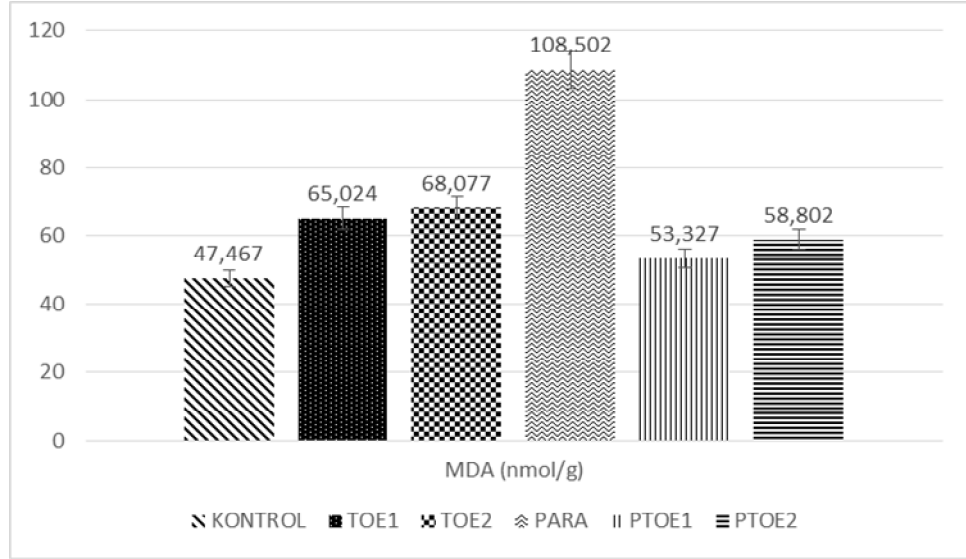
SOD tayini için karaciğer dokusunda yapılan ölçümlerde kontrol grubu 7.317 EU/mg olarak ölçülmüş sadece bitki ekstraktı uygulanan gruplarda (TOE1, TOE2) SOD enzim düzeyi kontrol grubuna göre artmış (8.853-8.917 EU/mg), PARA grubundaki SOD düzeyi kontrol grubuna göre önemli oranda azalmıştır. Ayrıca PARA grubuna göre PTOE1 grubunda bu düzeyde artış söz konusuyken PTOE2 grubunda azalış söz konusudur. İstatistiksel analiz sonucunda gruplar arasındaki önem $p < 0.001$ düzeyinde öneme sahip olmuştur (Tablo 4.2).

GPx düzeyi Tablo 4.2'deki sırasıyla 10.509-10.350-11.195-9.265-11.699-9.606 U/mg olarak ölçülmüş ve TOE2, PTOE1 gruplarında kontrol grubuna göre bir artma söz konusu iken istatistiksel açıdan önem tespit edilmemiştir (ÖS).

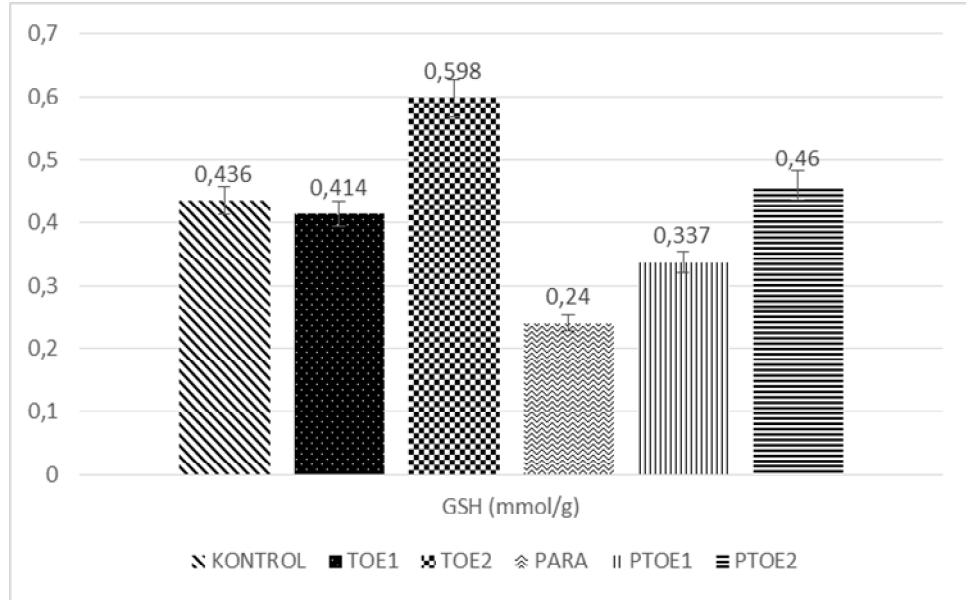
Karaciğer nitrit düzeyi kontrol grubunda 12.478 ppm iken Tablo 4.2'deki grupların sırası ile nitrit düzeyleri sırasıyla 12.478-12.922-12.512-18.989-17.278-18.512 ppm olarak ölçülmüştür. TOE1, TOE2, PTOE1, PTOE2 gruplarında kontrol grubuna göre bir artma ile birlikte, PARA grubunda önemli oranda artış ($p < 0.001$) tespit edilmiştir (Tablo 4.2).

Kontrol grubu karaciğer dokusu nitrat düzeyi 76.783 ppm iken bitki ekstraktı gruplarında (TOE1, TOE2, PTOE1) artış ile birlikte PARA ve PTOE2 gruplarında anlamlı oranda artış görülmüştür ($p < 0.001$). Kontrol grubu dışındaki diğer gruplardaki nitrat düzeyi Tablo 4.2'deki sırası ile 76.783-93.416-89.598-121.199-95.515-140.994 ppm olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında istatistiksel olarak $p < 0.001$ düzeyinde anlam bulunmuştur (Tablo 4.2).

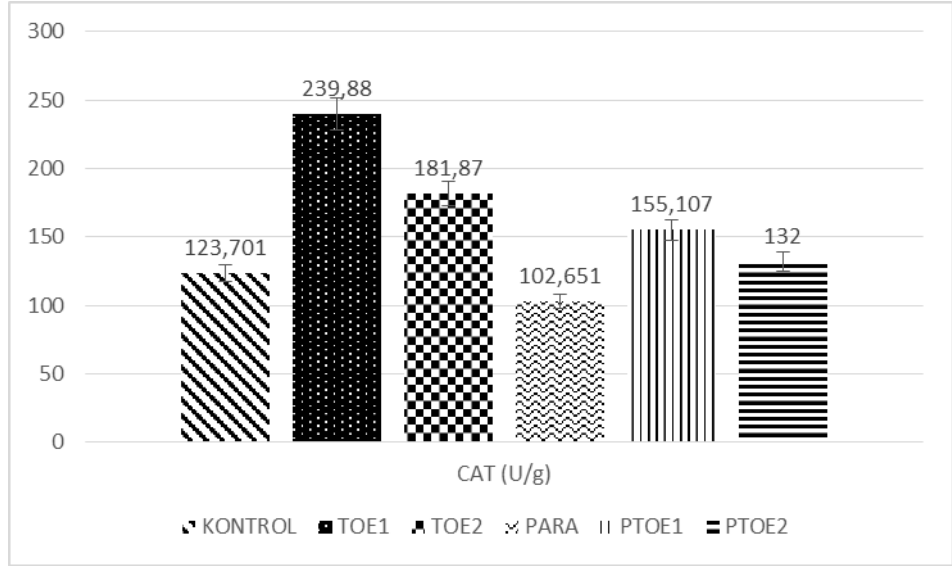
Tablo 4.2.'de verilen kontrol grubu, TOE1, TOE2, PARA, PTOE1 ve PTOE2 gruplarının karaciğer dokusu tüm parametrelerinin değişimleri Şekil 4.11-17'de grafiksel olarak gösterildi.



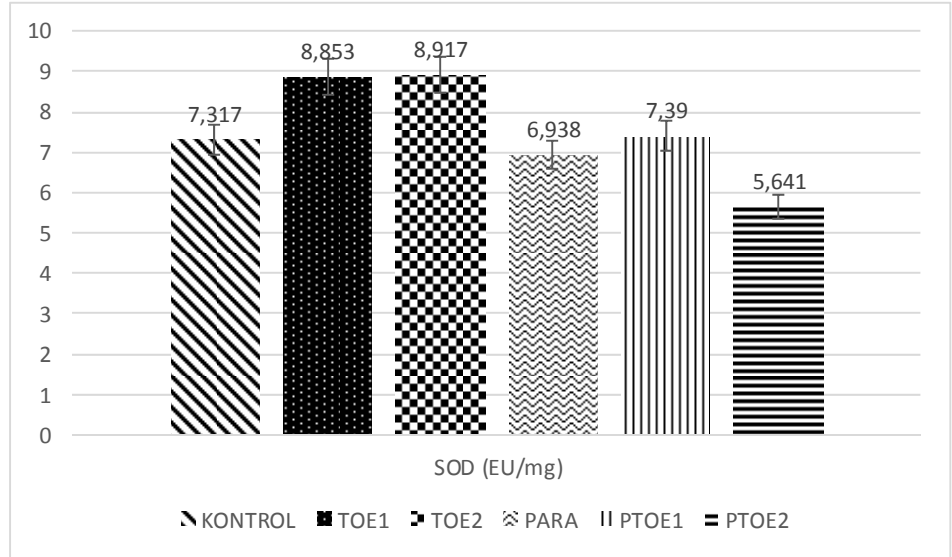
Şekil 4.11. Karaciğer MDA düzeyinin gruplara göre dağılımı.



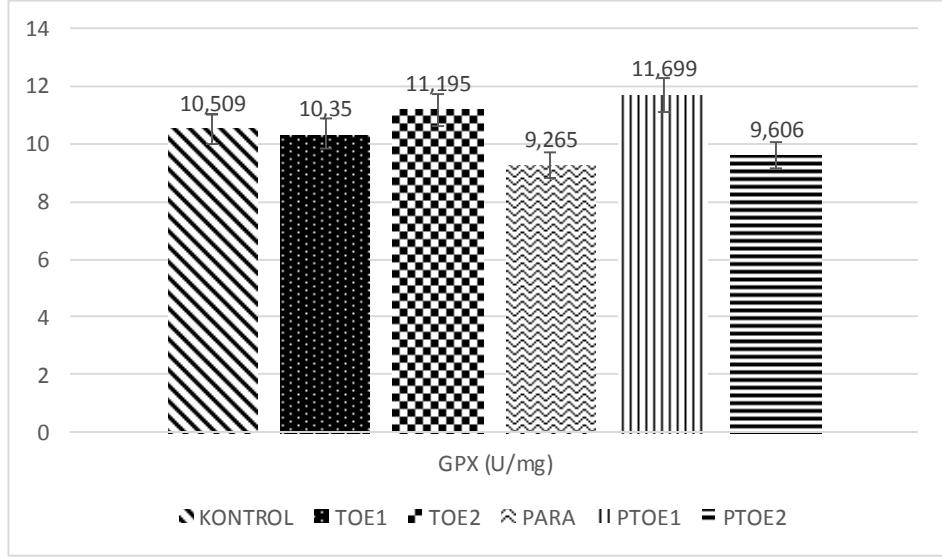
Şekil 4.12. Karaciğer GSH düzeyinin gruplara göre dağılımı.



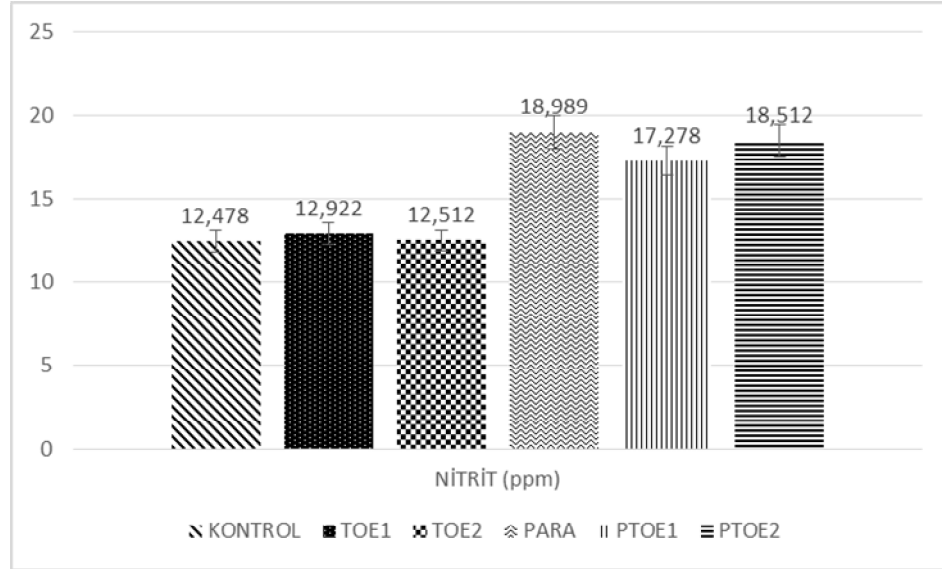
Şekil 4.13. Karaciğer CAT düzeyinin gruplara göre dağılımı.



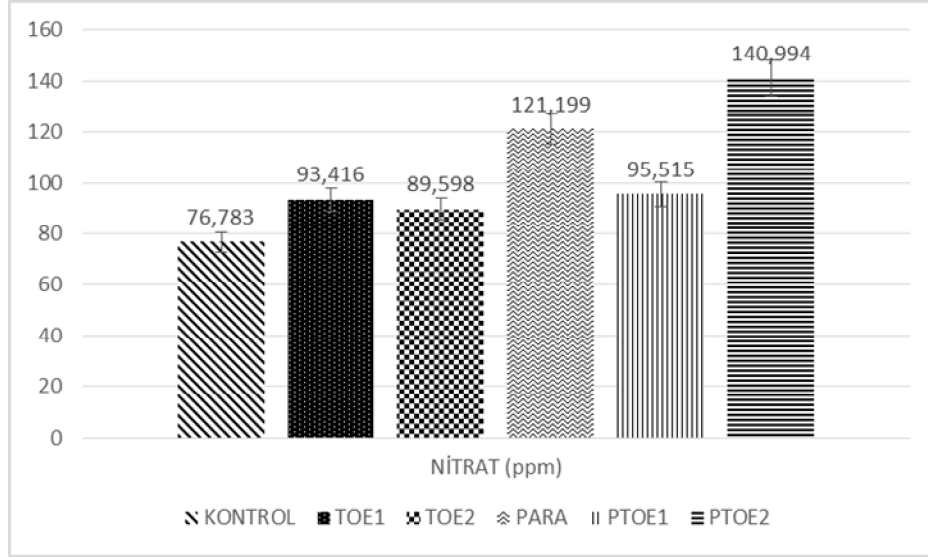
Şekil 4.14. Karaciğer SOD düzeyinin gruplara göre dağılımı



Şekil 4.15. Karaciğer GPx düzeyinin gruplara göre dağılımı.



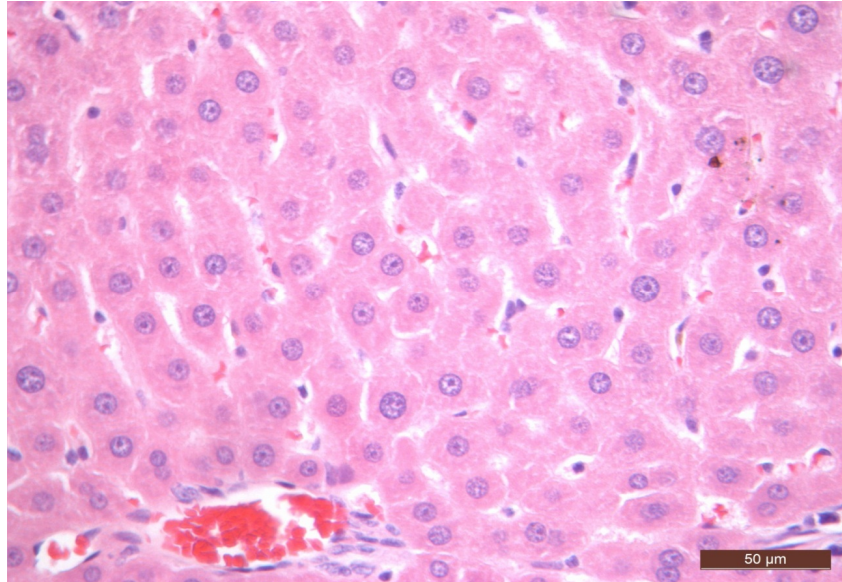
Şekil 4.16. Karaciğer Nitrit düzeyinin gruplara göre dağılımı.



Şekil 4.17. Karaciğer Nitrat düzeyinin gruplara göre dağılımı.

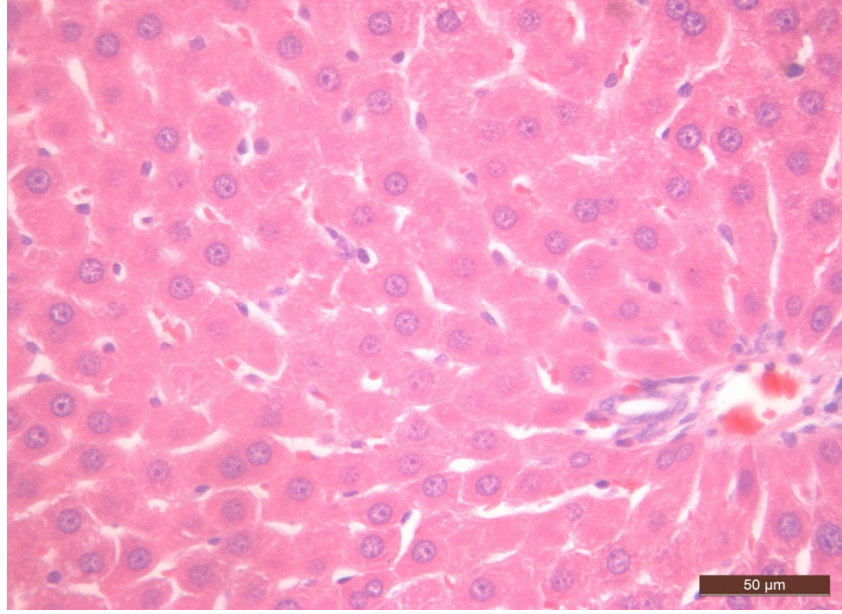
4.2. Histopatolojik Bulgular

Bu çalışmada yapılan patolojik muayene sonucuna göre; Kontrol, TOE1 ve PTOE1 gruplarında bulunan ratların karaciğerleri koyu kahverenginde iken PARA, TOE2 ve PTOE2 gruplarındaki ratların karaciğerlerinin solgun, genişlemiş ve kenarları küt sonlandığı görüldü.



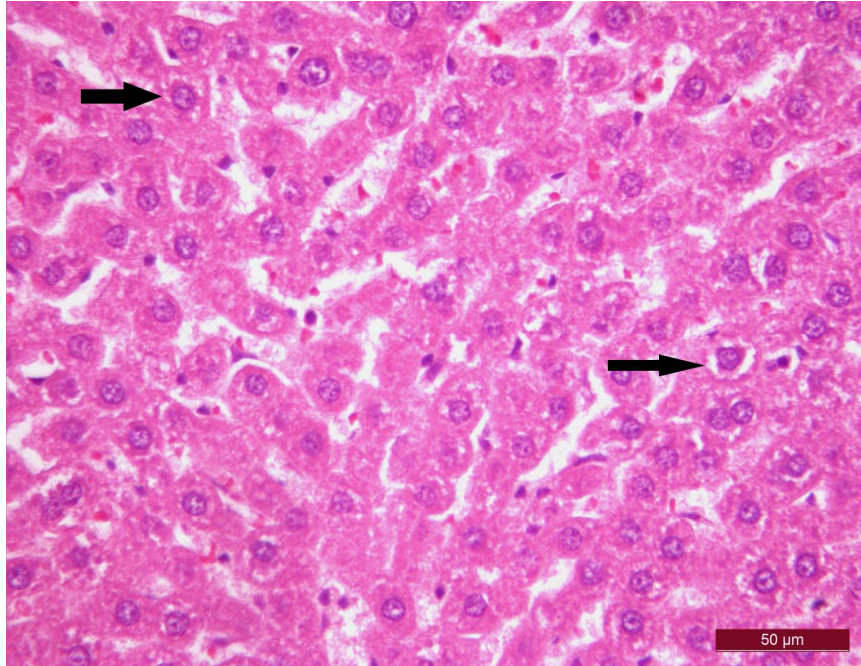
Şekil 4.18. Kontrol grubu rat karaciğerlerinin normal histolojik yapısı (Hx E) Bar=50µm.

Karaciğerin histopatolojik incelemelerinde kontrol grubu ratlarında karaciğerlerin normal histolojik yapıda olduğu gözlenmiştir (Şekil 4.17).



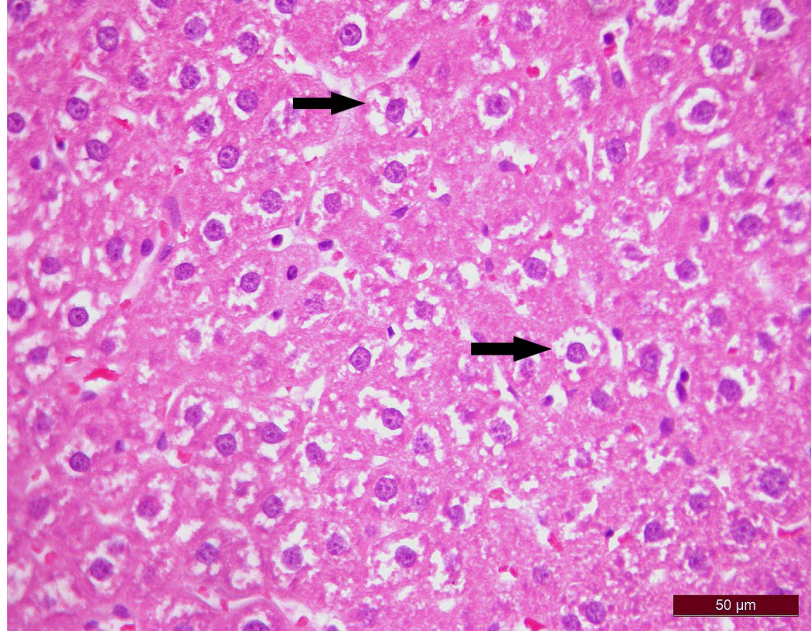
Şekil 4.19. TOE1 grubu ratlarının karaciğerlerinin normal histolojik yapısı (Hx E) Bar=50µm.

TOE1 grubu ratlarının karaciğer hepatositlerinde kontrol grubu gibi normal histolojik yapıda olduğu gözlenmiştir (Şekil 4.18).



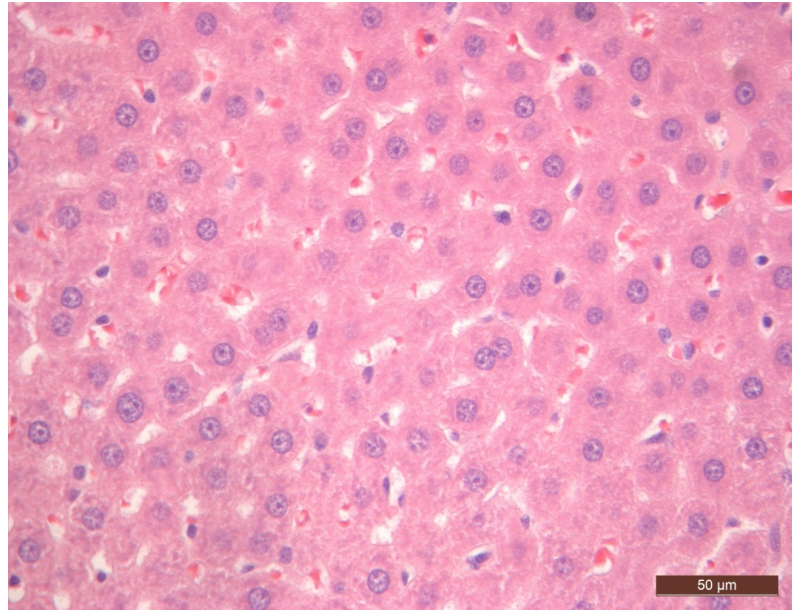
Şekil 4.20. TOE2 ratlarının karaciğerlerinde hafif hidropik dejenerasyon (Hx E) Bar=50µm.

TOE2 ratlarının karaciğer hepatositlerinde periportal bölgelerinde hafif bir hidropik dejenerasyon gözlenmiştir(Şekil 4.19).



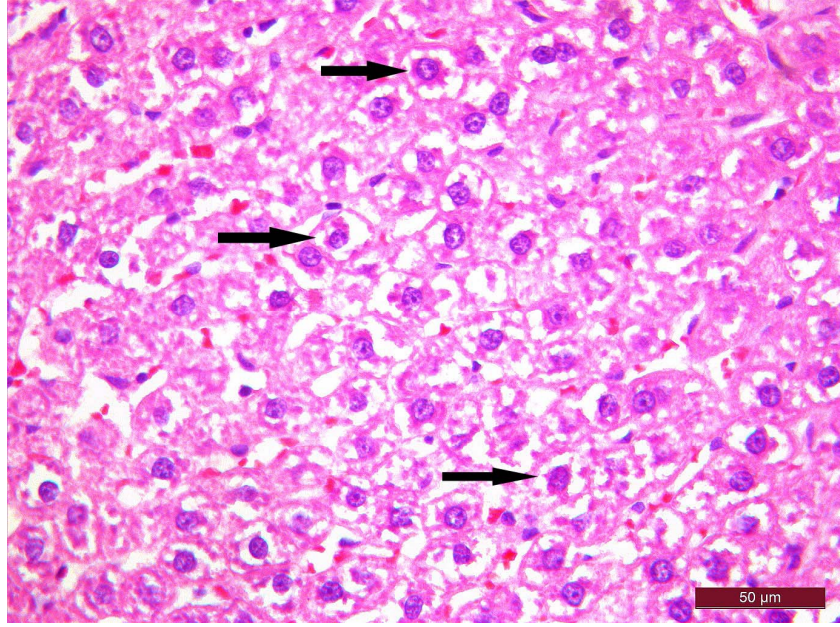
Şekil 4.21. PARA grubu ratlarının karaciğerlerinde şiddetli hidropik dejenerasyon (H&E) Bar=50µm.

PARA grubu ratlarının karaciğerlerinde hepatositlerde şiddetli diffuz hidropik dejenerasyon ve yer yer nekrotik hücrelere rastlanmıştır (Şekil 4.20).



Şekil 4.22. PTOE1 grubu ratlarının karaciğerlerinde çok hafif hidropik dejenerasyon.

PTOE1 grubu ratlarının karaciğerlerinde çok hafif bir hidropik dejenerasyon görülmüştür (Şekil 4.21).



Şekil 4.23. PTOE2 grubu ratlarının karaciğerlerinde çok şiddetli hidropik dejenerasyon (HxE) Bar=50µm.

PTOE2 grubu ratlarının karaciğerlerinde hidropik dejenerasyon çok şiddetli olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.22).

Tablo 4.3. Karaciğere parasetamolün etkileri

GRUPLAR	KARACİĞERDE HİDROPIK DEJENERASYONUN ŞİDDETİ
KONTROL	-
TOE1	-
TOE2	+++
PARA	+++++
PTOE1	+
PTOE2	++++++

5. TARTIŞMA

Parasetamol, asetoaminofen olarak bilinen analjezik ve antipiretik ilaçtır ve aşırı dozda alındığında hayvanlarda ve insanlarda hepatotoksisite ve nefrotoksisiteye neden olur.¹³⁰ Parasetamolün yüksek dozda alınması sonucu sitokrom p-450 enzimleriyle toksik metabolit olan NAPQI'ya (N-asetil-p-benzokuinonimin) dönüşüp oksidatif strese, glutasyon tüketimine ve çoklu doymamış yağ asitlerinden hidrojen alarak lipid peroksidasyonunun artmasına yol açar.¹³⁰⁻¹³² Bu reaktif metabolitler glutasyon tüketimi gibi çeşitli mekanizmalarla hücre stresini başlatır veya bu metabolitler enzimlere, lipitlere, nükleik asitlere ve diğer hücresel yapılara bağlanabilirler.¹³³

Önceden yapılan birçok çalışma oksidatif stres süresince farklı dokulardaki enzimatik sistem antioksidanlarının farklı müdahalelerinin olduğunu göstermiştir.¹³⁴ Bu enzim müdahalelerinin çeşitliliği, miktarındaki farklılıktan, doğallığından ve özellikle de dokuların enzim aktivitesinden kaynaklanır. Farklı hücre içi bölümlerle bağlantılı bazı enzimler farklı etkiler oluşturabilirler.¹³⁵ Karaciğerdeki düşük antioksidan enzimler yalnızca dokulardaki hasara değil aynı zamanda enzimin yapısını, fonksiyonunu ve enzimatik gen ekspresyonunun zarar görmesine neden olurlar.¹³⁶

Doğal antioksidanlar sadece besin lipidlerini oksidasyondan korumakla kalmaz biyolojik dejenerasyondan kaynaklanan hasarları önleyerek sağlık üzerine olumlu katkı sağlarlar.¹³⁷ Antioksidan savunmanın azalması ROS (Reaktif oksijen türleri) üretimini, dolayısıyla oksidatif stresin oluşmasını ve kronik karaciğer hastalığının ortaya çıkmasına neden olur.¹³⁸ ROS üretimin artması da enzimatik proteinlerin çok yoğun bir biçimde oksidatif modifikasyonundan ileri gelir.²⁷

Modern tıbbın ilerlemesine ve hepatik hücrelerin rejenerasyonuna yardımcı ve karaciğeri koruyan ilaçların yaygın olmasına rağmen karaciğer hastalıklarını önlemede birçok bitki ekstaktı kullanılmaktadır.¹³⁹ Geleneksel tıpta ihtiyaç oldukça bazı bitkiler

karaciğer hastalıklarının tedavisi için etnofarmakolojik yaklaşımla detaylı bir inceleme ile kullanılmışlardır. Kullanılan bu bitkileri fenoller, kumarinler, lignanlar, terpenoidler, karatenoidler, glikozidler, flavonoidler, organik asitler, alkaloidler ve ksantinleri içeren aktif yapıları oluştururlar. Bunlardan bazı fitomoleküllerin karaciğer koruyucu olduğu bildirilmiştir.¹⁴⁰

Bitkilerin koruyucu etkilerinin olması bitkisel ilaçların kullanılmasının devamına olanak sağlar. Flavonoidler gibi fenolik ve diğer antioksidan bileşikler karaciğer bozukluklarını da içeren çoğu kronik hastalıklarda önemli rol oynarlar.¹⁴¹⁻¹⁴⁴

Dandelion kökleri karaciğer fonksiyonlarını desteklemekte, çeşitli dermatolojik ve sistemik bozukluklarda karaciğer fonksiyonunu artırıcı ve detoksifikasyonunda kullanılan bir bitki türüdür.^{19, 145-148}

Bazı çalışmalar *Taraxacum officinale*'nin antioksidan aktivite gösterdiği, yangı önleyici ve karaciğer koruyucu bir bitki olduğunu açıkça göstermişlerdir.^{149, 150} *Dandelion* immun sistemi korumaya yardımcı olmakla birlikte klinik yönden sağlığı korur. Köklerini kullanmak karaciğer detoksifikasyonuna ve yaprakları da böbrek fonksiyonlarını desteklemek için etkilidir.²⁶ *Dandelion* genellikle safra kesesi hastalıklarında ve hepatit tedavisinde kullanılan bitkisel karışımlarda kullanılmaktadır.²⁷

Karaciğer hasarı; karaciğer enzimleri ve oksidatif statü ile belirlenir. Karaciğer yaralanmalarının en duyarlı indikatörlerinden biri dolaşımdaki transaminazlar ve serum/plazma alkalin fosfatazlardır.¹⁵¹ Karaciğer hasarının belirleyici enzimleri olması açısından önem taşıyan enzimler; aspartataminotransferaz (AST), alaninaminotransferaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP) ve bilirubindir.²⁷ AST hepatositlerin mitokondrilerinde baskın olarak bulunurken ALT daha spesifik bir şekilde stoplazmada mevcuttur. Bu durumun karaciğer hasarını belirlemede daha etkili olduğu bilinir. Serum ve plazma ALP ve bilirubin hepatosit hasarıyla daha çok bağlantılıdır. Böylece karaciğer

bozukluğunu değerlendirmek için AST, ALT, ALP biyokimyasal markerlerinin yaygın olarak kullanıldığı bildirilmiştir.^{152, 153}

Parasetamol ya da başka bir toksik maddenin (CCl₄, etanol vb.) vücuda alınmasıyla AST, ALT, ALP'deki önemli değişiklikler karaciğerin bütününde hasarın meydana geldiğini gösterir. Çünkü lokasyonu sitoplazmik olup hepatotoksisitenin gelişimini gösteren sellüler hasardan sonra bu enzimler salınırlar.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶

Karaciğer hücrelerinde toksisite inflamasyonundaki karaciğer hasarı AST, ALT'deki yükselme ile kendini gösterir ve safra kesesi hücrelerindeki yangıda ağırlıklı olarak serum/plazma ALP düzeyindeki yükselme ile sonuçlanır.^{150, 157, 158}

Parasetamolün oral olarak ratlara uygulanmasıyla karaciğer hasarını gösteren serum veya plazma AST, ALT, ALP enzim aktivitelerindeki önemli artış olarak kendini göstermiş bu düzeylerin toksikasyon grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında artışın söz konusu olması (p<0.05) toksik etkisinin olduğunu ortaya koymuştur.¹⁵⁹

Buna benzer başka çalışmalarda ratlarda hepatotoksisite oluşturulmasında toksisite grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak p<0.001 düzeyinde önemli bulunmuştur.¹⁶⁰⁻¹⁶² Başka çalışmalarda da ratlarda CCl₄ ile oluşturulan karaciğer

hasarında serum AST, ALT, ALP düzeylerinin kontrol grubu ile kıyaslanmasında önemli derecede artma (p<0.05) olduğu ifade edilmiştir.^{163, 164} Al-Malki ve ark.¹⁶⁵'nin

çalışmasına göre serum AST, ALT, ALP düzeyleri için toksikasyon grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında p<0.01 oranında artış gösterirken, buna benzer çalışmalarda

benzer sonuçlar bulunmuştur.¹⁶⁵⁻¹⁶⁸ Tabassum ve ark.¹⁶⁹ araştırmasında oluşturduğu

toksisite grubunu kontrole göre karşılaştırdığında AST düzeyinde önemli olmamakla birlikte bir artma, ALT düzeyinde p<0.01 oranında bir yükselme ve ALP düzeyinde

p<0.001 oranında bir artış tespit etmiştir.¹⁶⁹ Ratlarda CCl₄ ile hepatotoksisite oluşturan

başka araştırmalarda AST, ALT ve ALP düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli

derecede arttığını ($p<0.001$) gözlemişlerdir.^{170,171} Bu çalışmada da toksikasyon grubunda plazma AST, ALT, ALP seviyelerinin kontrol grubuna göre yükselmesi $p<0.001$ düzeyinde önemli bulunarak yapılan çalışmalarla ile örtüştüğü saptanmıştır. Literatürde bulunan verileri destekleyen birçok çalışma vardır, bu çalışmada toksikasyon gruplarında genel olarak AST, ALT, ALP seviyelerinde artış ile beraber verilen bitki ekstraktı ile karaciğer enzim seviyeleri karaciğerin iyileşmesinden dolayı azalmıştır.

Fallah Huseini ve ark.'nın¹⁵⁰ çalışmasına göre *Taraxacum officinale* bitkisinin köklerinden hazırlanan etanol ekstraktının ratlara verildiği 300 mg/kg dozunda serum AST, ALT, ALP düzeyleri toksisite grubu ile kıyaslandığında azalma gözlenmiştir. Toksikasyon grubunda da belirtilen parametreler kontrol grubuna göre yükselme göstermiştir.¹⁵⁰ Diğer bir çalışmada etanolla oluşturulan toksik hepatitte, hepatik markerların düzeyinde *Taraxacum officinale* bitkisinin köklerinden elde edilen su ekstraktının uygulandığı farelerde önemli derecede azalma ($p<0.05$) gözlenmiş ve bitkinin köklerinde mevcut olan seskiterpen laktonların karaciğer koruyucu etkisinden sorumlu olduğu vurgulanmıştır.¹⁴⁵ *Dandelion*'un yaprakları ile elde edilen su ekstraktının kullanıldığı bir araştırmada toksikasyon oluşturulan bir gruba 0.5 g/kg ekstre verilmesi AST ve ALT düzeylerini toksisite grubuna göre azaltırken 2 g/kg dozunda ekstre uygulanmasının daha etkili olduğu savunulmuştur ($p<0.05$).¹⁶⁴ Başka bir çalışmada farelerde Parasetamol ile oluşturulan toksik hepatitte plazma AST, ALT düzeyleri artmış, *Taraxacum officinale* yapraklarının 0.1 ve 0.5 mg/mL dozları uygulanarak karaciğer üzerine koruyucu etkileri gözlenmiştir.¹⁵⁸

CCl_4 ile toksisite oluşturulmuş farelerde *Taraxacum officinale* köklerinin su-etanol ekstraktının 200 ve 600 mg/kg dozlarının uygulanmasıyla toksikasyon grubunda kontrole göre bu parametrelerin önemli oranda arttığını ($p<0.05$) belirtmişlerdir. CCl_4

ve CCl₄+200 mg/kg bitki ekstraktı dozunun verildiği gruplar kontrol grubuna göre, AST, ALT, ALP düzeylerini p<0.05 düzeyinde arttırmış, CCl₄ +600 mg/kg'lık dozda bu değerlerde AST ve ALT'de artışın (p<0.05) ve ALP'nin normal sınırdaki olduğu görülmüştür. Diğer taraftan sadece ekstrenin 600 mg/kg dozunun uygulandığı grubun AST, ALT ve ALP düzeylerini, toksisite grubuna göre azalttığını (p<0.05) ve 600 mg/kg dozun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında serum markerlerini etkilemediğini belirtmişlerdir.¹⁵¹ Domitrovic ve ark.¹⁵¹ göre 600 mg/kg'lık dozun karaciğer koruyucu özelliğinin 200 mg/kg dozundan daha fazla olduğu bildirirken bu çalışmada 250 mg/kg'lık dozun toksik etki yaptığı saptanmıştır.

Bulgularımızın aksi olan bir diğer çalışmaya göre *Taraxacum officinale*'nin kök ekstraktının 750 mg/kg/gün dozunun ratlara uygulanması serum AST düzeyini toksikasyon grubuna göre p<0.01 önemde, serum ALP düzeyini p<0.0001 önemde düşürdüğünü saptamışlardır.¹⁷² Fakat bu çalışmadaki bulgulara göre PTOE2 (Parasetamol+TOE250 mg/kg/gün) grubunda bu düzeylerin düşmediği gözlenmiş aksine karaciğer üzerinde toksik etki yaptığı bununda kullanılan ekstraktın çiçek, gövde ve yapraklarında kapsamasından kaynaklanabileceği kanaatine varılmıştır.

CCl₄ veya parasetamol gibi maddelerin oluşturduğu metabolitler çoklu doymamış yağ asitleriyle lipid peroksidasyonuna yol açan bir zincir reaksiyon oluştururlar veya lipidlere kovalent olarak bağlanarak proteinlerin ve hücre membranının yıkımına yol açarlar. Lipid peroksidasyonunun nedeni hücre membranındaki çoklu doymamış yağ asitlerinden ileri gelen büyük bir aldehit olup MDA seviyesinin yükselmesi ile sonuçlanır, bu sonuçlar da beraberinde karaciğer hasarı oluşumunu meydana getirir.¹⁷³⁻¹⁷⁶

Ratlarda parasetamol ile hepatoksisite oluşturulan çalışmalarda toksikasyon grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında MDA düzeyinde çok önemli bir

yükselme ($p<0.05$) söz konusu olmuştur.^{159, 177} Parasetamolle toksik hepatit oluşturulmuş ratlarda plazma MDA düzeyi kontrol grubuna göre artış ($p<0.05$) gösterirken karaciğer MDA düzeyi önemli oranda ($p<0.001$) artış göstermiştir.¹⁶² Parasetamol ile oluşturulan toksik hepatitte plazma^{178, 179} ve karaciğer¹⁸⁰⁻¹⁸² MDA düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Yapılan farklı çalışmalar antioksidan özelliğe sahip çeşitli bitkilerin hepatoprotektif özelliklerinden yararlanılarak karaciğer hasarını tedavi edip lipid peroksidasyonunu azalttığı yönündedir.^{145, 156, 160, 183}

Taraxacum officinale'nin çiçek, yaprak, sap ve köklerinin ekstralarının yalnız veya CCl₄ gibi toksik etmenlerle kombinasyonlarında Fe⁺² ve askorbik asit ile oluşan lipozomal lipid peroksidasyonu ölçülerek belirlenmiştir. Dandelion ekstraktının antioksidan etkilerinin lipid peroksidasyonunu azalttığını belirtmişlerdir.¹⁸⁴ *Dandelion* ve yeşil yapraklı birkaç sebzedden oluşan bitki karışımından farelere uygulama yapılan bir başka çalışmada lipid peroksidasyonunu azaltarak karaciğer dokusunda hepatositleri koruyucu etkileri gözlenmiştir.³¹ *Dandelion*'un su ile yapılan ekstraktını kullanılan çalışmada bitki grubundaki lipid peroksidasyon düzeyini kontrol grubundakine göre daha düşük bulmuştur.¹⁸⁵

Sumanth ve Rana'nın¹⁸⁶ çalışmasına göre *Taraxacum officinale* köklerinden alkolle yapılan ekstraktını oral yolla 50 ve 100 mg/kg olarak iki ayrı dozda uygulamışlar; 100 mg/kg dozunda MDA düzeyinde toksisite grubuna göre azalma ($p<0.01$) gösterdiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca toksisite grubunu kontrol grubu ile kıyasladıklarında MDA düzeyinde önemli derecede yükselme ($p<0.001$) görülmüştür.¹⁸⁶

You ve ark.¹⁴⁵ alkolle yapmış olduğu toksikasyon ile meydana gelen karaciğer hasarı, ROS üretimi ile lipid peroksidasyonunun artmasının ($p<0.05$) büyük oranda oksidatif stresle bağlantılı olduğunu, *Taraxacum officinale* köklerinden su ile yapılan ekstraktın radikal temizleyici özelliğinin olması bakımından faydalı olacağını

belirtmişlerdir. Toksikite ile oluşturulan karaciğer MDA düzeyindeki artışın; lutein, luteolin-7-O-glukozid ve polifenoller içeren *Dandelion*'un verilmesiyle MDA düzeyinin azaldığı saptanmıştır.^{184, 187} Park Chung Mu'ya¹⁶⁴ göre toksisite oluşturulan grupta kontrol grubuna göre MDA düzeyinin önemli derecede yükselmesiyle ($p<0.05$) birlikte *Dandelion* yapraklarının su ekstraktının toksisite oluşturulan gruba göre 0.5 g/kg dozu için MDA düzeyinde azalma gösterirken 2 g/kg dozu daha büyük bir düşüş ($p<0.05$) göstermiştir.¹⁶⁴ Bu çalışmada da *Taraxacum officinale*'nin çiçek, gövde ve yapraklarından elde edilen etanol ekstraktının hepatotoksisiteyi ve lipid peroksidasyonunu azalttığı ($p<0.001$) saptanmıştır.

Dandelion'un yaprak ekstraktı kök ekstraktı ile kıyaslandığında; yaprak ekstraktının hidrojen peroksit temizleme aktivitesinin daha yüksek olduğu bunun sebebinin de yaprak içeriğinin daha fazla polifenol taşımamasından ileri geldiği bildirilmiştir.¹⁸ *Taraxacum officinale*'nin çiçeklerinden elde edilen ekstraktın reaktif oksijen türlerinden doğan hasarı inhibe ettiği, ROS'dan DNA'yı koruduğu ve nitrik oksit hasarında etkili olduğu görülmüştür. Bu etkinin kafeik asit ve klorojenik asit yanında lutein ve luteolin-7-O-glukozid flavonlarından kaynaklandığı düşünülmüştür.^{18,}
188, 189

GSH; hidrojen peroksit, süperoksit radikalleri gibi radikal türleri uzaklaştırır ve membran protein tiyollerini korur. Hepatik mitokondrideki GSH tüketimi parasetamol ile oluşturulan hepatotoksisteki en önemli mekanizma olarak düşünülür. Parasetamol gruplarında indirgenmiş GSH seviyesinin tükenmesinin NAPQI ile GSH'nin konjugasyonundan oluşan merkapturik asitten ileri geldiği bildirilmiştir.¹⁹⁰ Hepatik GSH enzimatik olmayan ROS temizliğinde ve enzimatik antioksidanların korunmasında hayati rolü olan çok önemli bir antioksidandır.^{191, 192} Parasetamol kaynaklı hepatotoksistenin NAPQI reaktif metabolitlerini etkisiz hale getiren GSH'nin

tükenmesiyle karaciğer hasarına yol açtığı belirtilmiştir.¹⁹³ Literatürde Parasetamol hepatotoksitesinde tam kan GSH düzeyini gösteren çalışmaya rastlanmamıştır.¹⁷⁸

Parasetamol kaynaklı glutasyon yetersizliği renal toksisitede önemli bir etkidir. Bu durum hepatorenal sendrom olarak adlandırılmaktadır.¹⁹⁴⁻¹⁹⁶ Parasetamol karaciğer ve böbrekte metabolize olurken, nefrotoksitenin böbrekte glutasyon kaynağına bağlı olarak oluştuğu, hepatotoksiteden bağımsız bir şekilde geliştiği bildirilmiştir.¹⁹⁷⁻²⁰⁰

Etanole maruz bırakılma ile gözlenen ROS'un ve onu takip eden oksidatif stresin artması GSH'ın hızlı kullanımıyla ilişkilidir. Hepatik GSH'ın bu tükenişi metionin adenziltransferazın inaktivasyonunu arttırırken hücre içi GSH seviyesindeki tükenmeyi kötüye çeviren S-adenozilmetionini azaltır.²⁰¹

Parmar ve ark.¹⁵⁹ göre parasetamol ile toksisite oluşturulan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında toksisite grubunda GSH düzeyinin azaldığını bulmuşlardır.¹⁵⁷ Bu çalışmada da plazma ve karaciğer GSH düzeyleri toksikasyon grubunda düşüş göstererek bu çalışma ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

İlaçla tedavi edilen hepatotoksik farelerde oksidatif streste ve lipid peroksidasyonunda azalma ile indirgenmiş glutasyonun arttığını rapor etmişlerdir.¹⁴⁷ Bir başka çalışmada *Dandelion* polisakkaritleriyle yapılan çalışmada karaciğer enzimlerinde fark edilir oranda bir azalma ($p<0.05$) ile serbest radikalleri temizleme aktivitesinde bir artış söz konusu olup glutasyon tüketimini içeren diğer hepatit ilişkili semptomları tersine çevirmiştir.¹⁴⁸ Park ve ark.¹⁶⁴ çalışmalarında toksisite oluşturulan grupta kontrol grubuna göre GSH düzeyinin önemli derecede azalmasının ($p<0.05$) yanında *Dandelion* yapraklarının su ekstraktının toksisite oluşturulan gruba göre 0.5 g/kg dozu için GSH düzeyinde artış ile birlikte 2 g/kg dozunun daha büyük bir artışa neden ($p<0.05$) olduğunu göstermişlerdir.¹⁶⁴

Taraxacum officinale köklerinin alkol ekstresini oral yolla 50 ve 100 mg/kg olarak iki ayrı dozda uygulanan çalışmada; toksisite grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında GSH düzeyinde önemli derecede azalma ($p<0.001$) görmüştür. Ayrıca 100 mg/kg dozunda GSH düzeyinde toksisite grubuna göre önemli oranda artış ($p<0.001$), 50 mg/kg dozunda herhangi bir önem saptanmadığı görülmüştür.¹⁸⁶

Başka bir çalışmaya göre toksikasyon grubundaki GSH düzeyi, kontrol grubuna göre azalmış; *Taraxacum officinale* kökleri ile tedavinin oluşturulduğu grupta ise GSH düzeyi yükselmiştir.¹⁵⁰ Bulunan bu sonuçlar ile yapılan çalışma uyum göstermektedir.

GPx (Glutasyonperoksidaz) oksitlenmiş glutasyonu indirgenmiş glutatyona dönüştürerek hidrojen peroksit uzaklaştırabilen ve kısmen hücre membranında bulunup selenyum içeren metaloenzimlerdendir. Aynı zamanda GPx lipid hidroperoksitleri hücre membranından uzaklaştırarak lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonunu sınırlandırabilir.^{202, 203}

Zhang ve ark'nın¹³⁴ çalışmasına göre karaciğer ve böbrekteki enzim aktivitesinin başka dokulara (beyin, kas) oranla daha fazla olduğunu belirtirken¹³⁶ çalışmasına göre toksisite grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında hafif bir azalma gözlemekle beraber önem saptanmamıştır. Bunun yanında GPx düzeyinin ortaya konulduğu başka bir çalışmada etanolla toksiste oluşturulan bir grutaki GPx düzeyi kontrol grubuna göre azalma gösterdiği ifade edilmiştir.¹⁷⁶

Sumanth ve Rana'nın¹⁸⁶ çalışmasında *Taraxacum officinale* köklerinden alkol ekstraktının 100 mg/kg dozunun GPx düzeyini toksisite grubuna göre önemli derecede arttırdığını ($p<0.001$) göstermiştir. Ayrıca toksisite grubu kontrol grubu ile kıyaslandığı zaman GPx düzeyinde önemli derecede azalma ($p<0.001$) görülmüştür.¹⁸⁶

Hepatoprotektif bitkilerin kullanımı ile GPx düzeyini arttıran, yapılan çalışmaya paralel bir başka çalışma mevcuttur.²⁰⁴ Ayrıca glutasyon peroksidaz düzeyi, kontrol

grubu ile *Dandelion* yapraklarının su ekstresinin verildiği grup kıyaslandığında; *Dandelion* grubunda önemli derecede artışın olması da bu çalışma ile örtüşmektedir.¹⁸⁵

Bu çalışmada da *Taraxacum officinale* bitkisinin kök hariç diğer kısımlarının etanol ekstresinin toksisite oluşturulan ratlara uygulanmasında plazma GPx düzeyinde sayısal olarak önemli bulunarak istatistiksel açıdan $p < 0.05$ oranında önem saptanmıştır. Karaciğer GPx düzeyinde de önem saptanmamıştır ($p > 0.05$).

CAT, zararlı hidrojen peroksidi su ve oksijene dönüştürür, yüksek oranda reaktif hidroksil radikalından dokuları korur.²⁰⁵ Hücrelerde oksidatif stres oluşturan parasetamoldeki H_2O_2 ve oldukça yüksek olan toksik metabolitlerin birikmesiyle enzim aktivitesinde azalma meydana gelir.¹³³

Taraxacum officinale köklerinin alkol ekstraktı 50 ve 100 mg/kg olarak iki ayrı dozda uygulamış; 100 mg/kg dozunda CAT düzeyinde toksisite grubuna göre önemli derecede artış ($p < 0.001$), 50 mg/kg dozunda $p < 0.01$ oranında bir artış göstermiştir.¹⁸⁶ Buna ek olarak toksisite grubu kontrol grubu ile kıyaslandığı zaman CAT düzeyinde önemli derecede düşüş ($p < 0.001$) söz konusu olmuştur.

Parasetamol uygulanan bir çalışmada hepatotoksisite oluşturulan gruplarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında CAT aktivitesinin düştüğünü ($p < 0.05$) göstermiştir.¹⁵⁹ Bu çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş, plazma CAT düzeyinde artış saptanmışken, karaciğer CAT düzeyinde kontrol grubuna göre azalma tespit edilmiştir. TOE1 grubu hayvanlarda TOE'nin CAT aktivitesini arttırarak parasetamol toksisitesinden karaciğeri koruyup aşırı miktarda serbest radikal birikimini önlediği kanısına varılmıştır.

Dandelion yapraklarının su ekstresinin uygulandığı bir çalışmada CAT düzeyinin, *Dandelion* grubunda önemli derecede artması da bu çalışma ile örtüşmektedir.¹⁸⁵ Bir başka çalışmada *Taraxacum officinale*'nin kök eksteresini 250-500

ve 750 mg/kg olmak üzere üç ayrı dozda uygulamasına rağmen karaciğer dokusunda GSH ve CAT düzeylerinde hiçbir grupta herhangi bir önem saptanmamıştır.¹⁷² Fakat bu çalışmada CAT düzeyi plazma ve karaciğerde $p<0.001$ düzeyinde önemli bulunmuştur. Bunun sebebinin *Taraxacum officinale* köklerinin flavanoid ve antioksidan maddelerinden fakir olmasından kaynaklanabileceği kanaatine varılmıştır.

Başka bir çalışmaya göre *Taraxacum officinale* köklerini 300 mg/kg dozunda CCl_4 hepatotoksitesine karşı uyguladığında serum CAT düzeyini toksisite grubu ile karşılaştırınca hafif bir artma ile birlikte herhangi bir önemin saptanmadığı görülmüştür.¹⁵⁰

Stanislawa ve ark¹³⁶ çalışmasında CCl_4 ile oluşturduğu toksisitede SOD düzeyi hafif bir yükselme ile birlikte önem saptanmamışken Domitrovich ve ark.¹⁵¹ göre toksisite oluşturulan grup, kontrol grubuyla karşılaştırıldığı zaman serum SOD düzeyinde önemli derecede artış ($p<0.05$) tespit edilmiştir. Bunun yanında CCl_4+200 mg/kg, $CCl_4 +600$ mg/kg ve sadece 600 mg/kg bitki ekstraktı dozlarının verildiği gruplarda SOD düzeyinin toksisite grubuna göre $p<0.05$ düzeyinde arttığını ifade etmişlerdir. Sumanth ve Rana'nın¹⁸⁶ yaptığı araştırmada *Taraxacum officinale* köklerinin alkol ekstraktı 100 mg/kg dozunda karaciğer SOD düzeyinde toksisite grubuna göre önemli derecede artış ($p<0.001$), 50 mg/kg dozunda $p<0.01$ oranında bir artış göstermiştir. Toksikasyon oluşturulan grup da kontrol grubu ile kıyaslandığı zaman SOD düzeyinde önemli derecede düşüş ($p<0.001$) söz konusu olmuştur.¹⁸⁶

CCl_4 ile toksisite oluşturulan grupta kontrol grubuna göre SOD düzeyinin önemli derecede azalmanın ($p<0.05$) yanında *Dandelion* yapraklarının su ekstraktının toksisite oluşturulan gruba göre 0.5 g/kg dozu için SOD düzeyinde artma ve 2 g/kg dozunun daha büyük bir artışın ($p<0.05$) olduğunu göstermişlerdir.¹⁶⁴ Yapılan çalışma çoğu

araştırma ile benzer şekilde sonuçlanmış, karaciğer ve plazma SOD düzeylerindeki artışın $p < 0.001$ düzeyinde öneme sahip olduğu saptanmıştır.

NO bileşiği, karaciğerde bulunan parankim ve parankimal olmayan hücrelerde L-arjinin amino asidinden uyarılabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimi ile üretilen reaktif oksidan kapasiteye sahiptir.^{206, 207} Sentezi için nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), kalmodulin, oksijen ve dört kofaktöre (hem, flavin, mononükleotid, flavin adenin dinükleotid ve tetrahidrobiopterin) ihtiyaç duymaktadır.²⁰⁸ NO'nun karaciğerde aşırı üretilmesi, endotoksin şokuna, karaciğerdeki iltihabi reaksiyona ve hasara neden olabileceği ileri sürülmüştür.²⁰⁹ NO'nun karaciğerdeki etkilerinin neden ortaya çıktığı tam olarak bilinmemesine karşın, bu bileşenin sitokrom p-450' de azalmaya yol açtığı,²¹⁰ karaciğerdeki proteinlerin DNA sentezini baskıladığı ve apoptozun yanı sıra nekrozu da uyardığını gösteren çalışmalar mevcuttur.^{211, 212}

Dandelion'un içerdiği fenoller; nitrik oksit (NO), prostaglandin E2 ve lipopolisakkarit düzenleyici makrofajlardaki proenflamatuar sitokin (TNF- α ve IL-1) üretimini azaltırlar. Bazı araştırmacılar *Dandelion* çiçek ekstraktındaki luteolin ve luteolin 7-O-glukozidin ($< 20 \mu\text{M}$) hem nitrik oksit sentaz (iNOS) hem de enzim aktivitesine eşlik eden siklooksijenaz-2 (COX-2) enziminin azaltılması yönünde bir etkisi olduğunu tespit etmişlerdir.^{158, 188}

Dandelion'dan izole edilen polisakkaritlerin karaciğer koruyucu etkisinin olup olmadığını araştıran bir çalışmada oksidatif hasarın giderilmesi ve antiinflamatuvar yanıtın oluşturulması sonucu bu bitkinin hepatoprotektif etkisinin olduğunu ortaya koymuştur. Toksikite oluşturulan çalışmalarda karaciğer hasarı *Dandelion*'un içerdiği polisakkaritler vasıtasıyla; iNOS, COX-2, TNF- α ve IL-1 düzeylerinin düzenlenmesiyle karaciğer hasarı azaltılmıştır.¹⁴⁸ Colle ve ark.¹⁵⁸'nin araştırmasına göre farelerde Parasetamol ile oluşturulan toksik hepatitte *Taraxacum officinale*

yaprakları 2.2-difenil-1-pikrilhidrazil ve nitrik oksit radikallerine karşı temizlemesinin yanında antioksidan aktivite göstermiştir. ROS ve reaktif nitrojen türlerine karşı temizleme özelliği, ekstrakttaki fenolik bileşiklerin içeriğiyle alakalıdır.¹⁵⁸

Luteolin ve luteolin 7-O-glukozid'den oluşan iki flavonoid bileşiği *Taraxacum officinale*'nin etilasetat fraksiyonunda zengin olup nitrik oksit sentaz (İNOS) enziminin uyarılmasını ve nitrik oksit üretimini baskılar.¹⁸⁸

Bu çalışmada da nitrat ve nitrit değerleri için bu sonuçlara benzer sonuçlar bulunmuştur. Genel olarak toksikasyon grubunda kontrole göre bir yükselişin olduğu söz konusu iken TOE gruplarında bu değerlere göre bir düşüş söz konusu olmuştur.

Bu çalışmada histopatolojik olarak Al-Malki ve ark.¹⁶⁵ yaptığı çalışmalara çok benzer sonuçlar bulunmuştur. *Dandelion* yapraklarının su ekstraktının (0.5 ve 2 g/kg) kullanıldığı gruplarda bu ekstraktın hepatotoksisiteye karşı koruma sağladığı belirtilmiştir.¹⁶⁴ Başka çalışmalarda da toksisite oluşturulan grupların kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; hepatositlerde şişkinlik ve nekrozun gözleendiği rapor edilmiştir.¹⁶⁶

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Geleneksel tıpta karaciğer koruyucu bitkiler eskiden beri kullanılmaktadır. *Taraxacum officinale* de bu bitkilerden olup kök, gövde, yaprak ve çiçeklerinin çeşitli kombinasyonları ile kullanımında genellikle olumlu etkiler gözlenmiştir. Karaciğer koruyucu özelliği bitkinin farklı kısımlarındaki çeşitli aktif yapıların varlığından ileri gelmektedir. Bileşimindeki terpenler, polisakkaritler, fenoller, flavonoidler gibi yapılar antioksidan savunma sistemini güçlendirerek bağışıklık sistemini düzenlemede rol oynarlar. Fakat bitkilerin aşırı kullanımı veya yüksek dozda alınması da toksisiteyi kaçınılmaz kılmıştır.

Sonuç olarak ratların karaciğerinde Parasetamol ile toksikasyon oluşturarak antioksidan savunma sistemlerinin zayıflatılmasıyla *Taraxacum officinale* bitkisinin kök dışında çiçek, sap ve yapraklarından elde edilen etanol ekstraktının karaciğer koruyucu etkisinin olup olmadığı araştırıldı. Yapılan çalışmada genel olarak ölçümü yapılan biyokimyasal parametreler ve histopatolojik bulgulara göre *T. officinale* ekstraktının 200 mg/kg uygulanan miktarı parasetamol ile oluşturulan hepatotoksisite ve karaciğer üzerine olumlu etkilerinin olduğu; *T. officinale* ekstraktının 250 mg/kg uygulanan miktarı ise ratlar üzerinde toksik etki yaparak lipid peroksidasyonu arttırdığı, antioksidan enzim düzeylerini önemli oranda azaltması nedeniyle toksik etkisinin olduğu tespit edildi. *T. officinale* bitkisinin çiçek, gövde ve yapraklarından elde edilen ekstraktın 200 mg/kg miktarının hepatotoksisite üzerine karaciğer hasarından karaciğeri koruyabileceği kanaatine varıldı. Elde edilen ekstraktın biyokimyasal ve histopatolojik parametreler üzerine etkilerinin tesbiti literatüre öncül çalışma olarak sunuldu.

KAYNAKLAR

1. Novak D, Lewis JH. Drug induced liver disease. *Current Opinion In Gastroenterology*, 2003, 19: 203-215.
2. Kayaalp O. *Analjezikler: Tıbbi Farmakoloji*. İçinde: Lippincott: Analgesic Application, 7.Baskı, Ankara, 2005: 223-245.
3. Hendrickson RG, Bizovi KE. *Acetaminophen*. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson NA, Editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2006: 333-343.
4. Oliver LH, Lewis SN. *Acetaminophen*. In: Judith E.Tintinalli, MD, MS, Editor. *Emergency Medicine*. 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2010: 1246-1252.
5. Baytop A. *Farmasötik Botanik Ders Kitabı*, İ.Ü. Eczacılık Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1991.
6. Ilisulu K. *İlaç ve Baharat Bitkiler*. Ankara Üniversitesi. Ziraat Fak. Yay. Ankara, 1992: 360.
7. Koç H. *Doğrudan, doğadan bitkilerle sağlıklı yaşama*. Gaziosmanpaşa Üniversitesi Ziraat Fakültesi Tarla Bitkileri Bölüm Yayını, Tokat, Ümit Ofset, 2002.
8. Natural food benefits. <http://www.naturalfoodbenefits.com/display.asp?CAT=2&ID=120>. 20 Eylül 2013.
9. Natural life magazine. <http://www.naturallifemagazine.com/1204/dandelions.htm>. 20 Eylül 2013.
10. Fortea MI, Lopez-Miranda S, Serrano-Martinez A, Carreno BJ, Nunez-Delicado. E. Kinetic characterisation and thermal inactivation study of polyphenol oxidase and peroxidase from table grape (Crimson Seedless), *Food Chemistry*, 2009, 113: 1008–1014.

11. Floyd R. Role of oxygen free radicals in carcinogenesis and brain ischemia. *Faseb Journal*, 1990, 4: 587-2597.
12. Dündar Y, Aslan R. *Hekimlikte Oksidatif Stres ve Antioksidanlar*, Afyon Kocatepe Üniversite Yayınları, 2000,101: 29-95.
13. Akkuş İ. *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*. Mimoza Yayınları, 1995: 1-123.
14. Scandalios JG. The rise of ROS trends in biochemical sciences, *Trends in Biochemical Sciences*, 2002, 27: 483-486.
15. Davis PH. *Flora of Turkey and The East Aegea Islands*, Edinburg, The University Press, 1965.
16. Baytop T. *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi Geçmişte ve Bugün*, ilaveli İkinci Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 1999: 166-167.
17. Taraxacum officinale Weber ex Wiggers illüstrasyonu. (<http://www.biolib.de>). 18 Aralık 2013.
18. Schütz K, Carle R, Schieber A. Taraxacum—a review on its phytochemical and pharmacological profile. *Journal of Ethnopharmacol*, 2006, 107: 313–323.
19. Yarnell E, Abascal K. Dandelion, Taraxacum Officinale and T. Mongolicum. *Journal of Integrative Medicine*. 2009, 8: 35–38.
20. Williams CA, Goldstone F, Greenham J. Flavonoids, cinnamic acids and coumarins from the different tissues and medicinal preparations of Taraxacum officinale. *Phytochemistry*. 1996, 42: 121–127.
21. Sigstedt SC, Hooten CJ, Callewaert MC, Jenkins AR, Romero AE, Pullin MJ, Kornienko A, Lowrey TK, Slambrouck SV, Steelant WF. Evaluation of aqueous extracts of Taraxacum officinale on growth and invasion of breast and prostate cancer

- cells international journal of oncology. *International Journal of Oncology*, 2008, 32: 1085-1090.
22. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. *Principles of Biochemistry*. 2th ed. Worth Publishers Inc. 1993: 536-559.
23. Adam B, Yiğitoğlu R. *Tıbbi Biyokimya*, 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2012: 189-249
24. Gallaher RN, Gallaher K, Marshall AJ, (eds). Mineral analysis of ten types of commercially available tea. *Journal of Food Composition and Analysis*, 2006, 19: 53–57.
25. Wichtl M, Bisset NG. Herbal drugs and phytopharmaceuticals. Stuttgart, *MedPharm Scientific*, 1994.
26. Hu C, Kitts DD. Antioxidant, prooxidant, and cytotoxic activities of solvent-fractionated dandelion (*Taraxacum officinale*) flower extracts in vitro. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2003, 51:301-310.
27. Gonzalez-Castejon M, Visioli F, Rodriguez-Casado A. Diverse biological activities of dandelion. *Nutrition Reviews*, 2012, 70: 534–547
28. Hu C, Kitts DD. Dandelion (*Taraxacum officinale*) flower extract suppresses both reactive oxygen species and nitric oxide and prevents lipid oxidation in vitro. *Phytomedicine*, 2005, 12: 588-597.
29. Trojanova I, Rada V, Kokoska L, Vlkova E. The Bifidogenic Effect of *Taraxacum Officinale* Root. *Fitoterapia*, 2004, 75: 760-763.
30. Atoui AK, Mansouri A, Boskou G, Kefalas P. Tea and herbal Infusions: Their antioxidant activity and phenolic profile. *Food Chemistry*, 2005, 89: 27-36.
31. Kim MY, Cheong SH, Kim MH, Son C, Yook HS, Sok DE, Cho JHK, ChunH, Kim MR. Leafy vegetable mix supplementation improves lipid profiles and antioxidant

- status in C57BL/6J mice fed a high fat and high cholesterol diet. *Journal of Medicinal Food*. 2009, 12: 877–884.
32. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. *Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry*. Çeviri: Ulukaya E. Biyokimya, 3. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2007.
33. Kuntz E, Kuntz HD. *Hepatology Textbook and Atlas*, 3rd ed. Germany, Springer Press, 2008.
34. Tümen G, Sekendiz OA. *Balıkesir ve Merkez Köylerinde Halk İlacı Olarak Kullanılan Bitkiler*. Uludağ Üniv. Balıkesir Necatibey Eğitim Fakültesi Yayınları, 1989.
35. Koo HN, Hong SH, Song BK, Kim CH, Yoo YH, Kim HM, Taraxacum officinale induces cytotoxicity through TNF-alpha and IL-1alpha secretion in hep G2 cells. *Life Sciences*, 2004, 74: 1149-1157.
36. Vikipedi Özgür Ansiklopedi. <http://tr.wikipedia.org/wiki/Karaci%C4%9Fer>. 16 Mart 2014.
37. 2014 Human Liver. <http://www.wisegeek.com/what-is-a-liver-cyst.htm>. 23 Nisan 2014.
38. Onat T, Emerk K, Sözman E, (eds). *İnsan Biyokimyası*, 2. Baskı, Palme Yayıncılık , 2006.
39. Çınar A, Yörük M, Meral, Kılıçalp D, Koç A, Ertekin A, Karbon tetraklorür (CCl₄) ile tavşanlarda deneysel olarak oluşturulan akut ve kronik intoksikasyonun karaciğerin histopatolojik yapısına bazı hematolojik değerlere ve elektrokardiyogram üzerine etkileri. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 1999, 23: 235-242.
40. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *New England Journal of Medicine*, 1997, 337: 1733-1745.
41. Çakaloğlu Y. Kronik viral hepatit tedavisi. *Ankem Dergisi*, 2000, 14: 416-422.

42. Çakaloğlu Y. *Akut karaciğer yetmezliği (Hepatik Ensefalopati)*. Gastroenterohepatoloji. Ökten A (editör). Nobel Tıp Kitabevi, 2001: 417-432.
43. Vikipedi Özgür Ansiklopedi. <http://tr.wikipedia.org/wiki/Nekroz>. 20 Mart 2014.
44. Karaciğer hastalıkları http://www.patoloji.gen.tr/karaciger_hast_2004.htm#nedenler. 16 Nisan 2014.
45. Aydın A. Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı Saptanan Olgularda Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi. Sağlık Bakanlığı Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Uzmanlık Tezi İstanbul, 2004.
46. Polat Z. Nonalkolik yağlı karaciğerli hastalarda SREB-1a gen polimorfizmi. Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Uzmanlık Tezi Ankara, 2006: 46.
47. Karaciğer yağlanması. <http://www.karacigeryaglanmasi.gen.tr/> 22 Mart 2014.
48. Karagöz İ, Haktanır A. Kronik Karaciğer Hastalıkları. *Tıp Araştırmaları Dergisi*. 2004, 2: 33-40.
49. Ariosto F, Riggio O, Cantafora A, Colucci S, Gaudoi, E, Mechelli C, Merli S, Seri S, Capocacia L. Carbon tetrachloride-induced experimental cirrhosis in the rat. *European Surgical Resources*, 1989, 21: 280-286.
50. Elinav E Pinsky G, Safadi R, Pappo O, Bromberg M, Anis E, (eds). Association between consumption of herbalife nutritional supplements and acute Hepatotoxicity. *Journal of Hepatology*, 2007, 47: 514-20.
51. Vikipedi Özgür Ansiklopedi. Parasetamol. <http://tr.wikipedia.org/wiki/Parasetamol>. 16 Aralık 2013.
52. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *American Journal Therapeutic*, 2005, 12: 46-55.

53. Brunton L, Chabner B, Knollman B. *Goodman&Gilmans The Pharmacological Basis Of Therapeutics*. 10.th ed. McGraw-Hill medical publishing division. 2001: 703-704.
54. Süzer Ö. Farmakoloji. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. www.onersuzer.com. 15 Nisan 2014.
55. Burke A, Smyth EM, Fitzgerald GA. Analgesic-antipretic agents: Pharmacothherapy of Gout. In Brunton LL, Lazo JS, Parker K, (eds). *Goodman And Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill, NewYork, 2006, 671-716.
56. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*, 1975, 55: 871.
57. Hjelle JJ, Klaassen CD, Glucuronidation and biliary excretion of acetaminophen in rats, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. Ther, 1984, 288: 407-413.
58. Dahlin DC, Miwa GT, Lu AYH, Nelson SD. N-Acetyl-P-Benzoquinone Imine: A cytochrome P-450-mediated oxidation product of acetaminophen. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1984, 81: 1327-1331.
59. Jaeschke H, Bajt LM. Intracellular signaling mechanisms of acethominophen-induced liver cell death. *Toxicological Sciences*, 2006, 89: 31-41.
60. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, *Rang&Dale's Pharmacology*. 7th ed. Elsevier Churchill Livingston, An imprint of Elsevier Ltd., Spain, 2011: 698-709.
61. Zimmerman HJ, Ishak KG. *Hepatic Injury Due To Drugs and Toxins*. In MacSween RNM, Burt A, Portman B. Pathology of the liver. 4th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2002: 622–709.

62. Broulac-Sage P, Balabaud C. *Toxic And Drug Induced Disorders of The Liver*. In Odze R, Goldblum J, Crawford J (eds). *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*. Philadelphia, Saunders, 2004: 833.
63. Scheuer P. *Liver Biopsy Interpretation*. 4th ed. Philadelphia WB Saunders, 1988: 99-113.
64. Lee R. *Diagnostic Liver Pathology*. First ed. St Louis Mosby, 1994: 342–78.
65. Narci C, Teoh Geoffrey C, Farrell. *Liver Disease Caused By Drugs* In Feldman ed, Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease*, 8th ed, Philadelphia, Saunders, 2006, 1807.
66. Brunt E, Clouston A. Advanced Liver Pathology, Current Controversies/Advances. *Pathology International*, 2004, 54: 287-302.
67. Shad JA, Chinn CG, Brann OS. Acute hepatitis after ingestion of herbs. *South African Medical Journal*. 1999, 92: 1095.
68. Pınarbaşı B, Demir K. İlaçlara bağlı hepatit. *Türkiye Klinikleri, International Journal of Medical Sciences*, 2006, 2: 62.
69. Greenstock CL. Radiation and Aging: Free radical damage biological response and possible antioxidant intervention. *Medical Hypotheses*, 1993, 41: 473-482.
70. Halliwell B, Gutteridge J. The antioxidants of human extracellular fluids. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1990, 280:1-8.
71. Nordberg J, Arner ESJ. Reactive oxygen species, antioxidants and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology and Medicine*, 2001, 31: 1287-1317.
72. Odabaşoğlu F. Antioksidan Vitaminler. Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, *Konferans Kitapçığı*, Erzurum, 8 Mart 1999.
73. Gözükara EM. *Biyokimya*. Nobel Tıp Kitabevi 5. Baskı, 2011.

74. Lowenstein CJ, Dimerman JL, Synder SH. Nitric oxide: A physiologic messenger. *Annals of Internal Medicine*, 1994, 120: 227-237.
75. White KA, Marietta MA. Nitric oxide synthase is a cytochrome P-450 type hemoprotein. *Biochemistry*. 1992, 28: 6627-6631.
76. Kılınç A, Kılınç K. *Nitrik Oksit Biyolojik Fonksiyonlari ve Toksik Etkileri*. Palme Yayıncılık, 2003, İstanbul.
77. Bayır Y. Usnea Longissima Ach. Liken Türünden İzole Edilen Difraktaik Asit'in Indometazin Ülseri Üzerine Koruyucu Etkisi ve In-Vivo Antioksidan Özelliklerinin Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2004.
78. Freeman BA, Crapo JD. Free radicals and tissue injury. *Laboratory Investigation*, 1982, 47: 412-426.
79. Sinclair AJ, Barnett AH, Junec J. Free radicals and antioxidant systems in health and disease. *British Journal of Hospital Medicine*, 1990, 43: 334-344.
80. Köse K, Doğan P. Lipid peroksidasyonu. *Erciyes Tıp Dergisi*, 1992, 340-350.
81. Cetinkaya A, Belge Kurutas E, Buyukbese MA, Kantarceken B, Bulbuloglu E. Levels of malondialdehyde and superoxide dismutase in subclinical hyperthyroidism. *Mediators of Inflammatio*., 2005, 1: 57-59.
82. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical Chemistry*, 1995, 41: 1819-1828.
83. Özkan A, Fışkın K. Serbest oksijen radikalleri, karsinogenez ve antioksidan enzimler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi*, 2004, 14: 52-60.
84. Soderger E. Lipid peroxidation invivo evolution and application of methods for measurements. *Tryck&Medier Sweeden*, 2000.

85. Malo C, Wilson JX. Glucose modulates vitamin C transport in adult human small intestinal brush border membrane vesicles. *Journal of Nutrition*, 2000, 130: 63–69.
86. Takeuchi K, Kagawa S, Mimaki H, Aoi M, Kawauchi S. COX and NOS isoforms involved in acid-induced duodenal bicarbonate secretion in rats. *Digestive Diseases and Science*, 2002, 47: 2116–2124.
87. Buonocore G, Groenendaal F. Anti-oxidant strategies. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2007: 1-9.
88. Moslen MT. *Reactive Oxygen Species In Normal Physiology Cell Injury And Phagocytosis, Free Radicals in Diagnostic Medicine*, Ed. D. Armstrong Plenum Press, NewYork, 1994: 1-15.
89. Özdem SS, Şadan G. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve klinik açıdan önemi. *Akdeniz Üniversitesi Tıp Fak. Dergisi*. 1994, 9: 63–71.
90. Halliwell B. Drug antioxidant effects. *Drugs*. 1991, 42: 569–605.
91. Aliakber S, Brown PR, Bidwell DE. Human erythrocyte superoxid dismutase in adults, neonates and chromosomally abnormal fetuses. *Clinical Biochemistry*, 1993, 26: 109–113.
92. Beckman G, Lundgen E, Tarnvik A. Superoxide dismutase isoenzymes in different human tissues, their genetic control and intracellular localization. *Human Heredity*, 1973, 23: 338–345.
93. Strayer L. *Biosynthesis of amino acids and genes, In Biochemistry*. 3th Ed. W. H. Freeman and Company, NewYork, 1988: 575–600.
94. Wernes SW, Shea MJ, Lucchesi BR. Free radicals and myocardial injury: pharmacologic implications, *Circulation*. 1986, 74: 1–5.
95. Yalçın SA. Antioksidanlar. *Klinik Gelişim*. 1998, 11: 342–346.

96. Oberley LW. Representative of polypeptid structure of bovine CuZnSOD. *Superoxide Dismutase*. 1982, 1: 28.
97. Kinnula VL, Paakko P, Soini Y. Antioxidant enzymes and redox regulating thiol proteins in malignancies of human lung. *Federation of European Biochemical Societies*, 2004: 1-6.
98. Kinnula VL, Crapo JD. Superoxide dismutases in malignant cells and human tumors. *Free Radical Biology and Medicine*. 2004, 36: 718-744.
99. Tanas S. Deneysel olarak enflamasyon oluşturulan ratlarda *Peltigra Rufescens* (Weis) Humb. isimli likenlerden elde edilen metanol ekstraktlerinin antioksidan enzim aktiviteleri üzerine etkisi. Sağlık Bil. Enstitüsü Eczacılık Fak, Atatürk Üniversitesi, 2007.
100. Zamocky M, Koller F. Understanding the structure and function of catalases: clues from molecular evolution and in vitro mutagenesis. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 1999, 72: 19-66.
101. Corbisier P, Houbion A, Lambert D. Glutathione peroxidase, superoxide dismutase and catalase inactivation by peroxidase and oxygen derived free radicals. *Mechanisms of Ageing and Development*. 1990,51: 283–297.
102. Gey KF. Lipids lipoproteins and antioxidants. *Biochemical Society Transactions*. 1990, 18: 1041–1045.
103. Ceballos-Picot I, Trivier JM. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clinical Chemistry*, 1992, 38: 66–70.
104. Tucker EM. Some physiological aspects of genetic variation in the blood of sheep. *Animal Blood Groups and Biochemical Genetics*, 1976, 7: 207–217.

105. Rizzi R, Caroli A, Bolla P, Acciaioi A, Pagnacco G. Variability of reduced glutathione levels in massese ewes and its effect on daily milk 55. production, *Journal Of Dairy Research*, 1988, 345–353.
106. Jones W, Li X, Qu ZC, Perriott L, Whitesell RR, May JM, Uptake. Recycling and antioxidant actions of α lipoic acid in endothelial cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 2002, 33: 38.
107. How does Ethanol and Ozone Exposure affect L2 cells?
[http://www.bio.davidson.edu/people/kabernd/berndcv/lab/website%20\(summer%202009\)/lshhomepage/lshmain.html](http://www.bio.davidson.edu/people/kabernd/berndcv/lab/website%20(summer%202009)/lshhomepage/lshmain.html). 20 Nisan 2014.
108. Kalaycıoğlu L. Merinos koyunlarında eritrosit glutatyon değerleri üzerinde araştırmalar. Konya Zootečni Araştırma Enstitüsü, *Selçuk Üniversitesi Veteriner Fak. Dergisi*, Özel Sayı, 1984: 141–147
109. Flethcer RH, Flethcer SW. Glutathione and aging: ideas and evidence. *The Lancet*, 1994: 8934,1379.
110. Yagi K. *Lipid Peroxidase and Related Radicals In Clinical Medicine Free Radicals In Diagnostic Medicine*. Ed., D. Armstrong, Plenum Press, New York, 1994.
111. Janssen YMW, Houten BV, Borm PJA, Mossmon BT. Biology of disease, cell and tissue responses to oxidative damage. *Laboratory Investigation*, 1993, 69: 261–274.
112. Dormandy TL. An approach to free radicals. *The Lancet* 1983, 29: 1010–1014.
113. Altınışık M. Serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar.
www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01.pdf .12 Aralık 2013.
114. Cunningham JJ, Ellis SL, Mcevigh Kl. Reduced mononuclear leukocyte ascorbic acid content in adults with insulin-dependent diabetes mellitus consuming adequate dietary vitamin C. *Metabolism*. 1991, 40: 146–149.

115. Kordali Ş, Çakır A, Akcin TA, Mete E, Akcin A, Aydın T, Kılıç H. Antifungal and herbicidal properties of essential oils and n-hexane extracts of *Achillea gypsicola* Hub-Mor. and *Achillea biebersteinii* Afan. (Asteraceae). *Industrial Crops and Products*, 2009, 29: 562–570.
116. Albayrak A. Serotonin-7 reseptörlerinin parasetamol ile indüklenen deneysel karaciğer toksisitesindeki yeri ve önemi. Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Bursa, 4-6 Mart 2013.
117. Expert Panel on enzyme of the IFCC. *Clinica Chimica Acta*, 1976: 70.
118. Scandinavian society for clinical chemistry committee on enzymes recommended methods for the determination of four enzymes in blood. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1974: 33-291.
119. German society for clinical chemistry standard method for determination of ALP activity. *Journal of clinical chemistry and clinical biochemistry*, 1972: 10-290.
120. Yoshioka T, Kawada K, Shimada T. Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in the blood. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1979, 135: 372-376.
121. Tietze F. Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione. *Analytical Biochemistry*, 1969, 27: 502-522.
122. Goth L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of serum catalase activity and revision of reference range. *Clinica Chimica Acta* 1991, 196: 143–152.
123. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical Chemistry*, 1988, 34: 497-500.

124. Matkovics B, Szabo L, Varga IS. Determination of enzyme activities in lipid peroxidation and glutathione pathways. *Laboratoriumi Diagnosztika*. 1988, 15: 248–249.
125. Placer ZA, Cushman LL, Johnson BC. Estimation of product of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biochemical systems. *Analytical Biochemistry*, 1966, 16: 359–364.
126. Ball CR. Estimation and identification of thiols in rat spleen after cysteine or glutathione treatment relevance to protection against nitrogen mustards. *Biochemical Pharmacology*. 1996, 15: 809-816.
127. Fernandez V, Videla LA. Effect of acute and chronic ethanol ingestion on the content of reduced glutathione of various tissues of the rat. *Experientia*, 1981, 37: 392–394.
128. Stahr HM. *Analytical Toxicology Methods Manual*. Ames-Iowa, USA, Iowa State Univ. Press 1977.
129. Sümbüloğlu V, Sümbüloğlu K. *Sağlık Bilimlerinde Araştırma Yöntemleri*. 2. Baskı. Ankara, Hatiboğlu Yayınları, 1998.
130. Vermeulen NPE, Bessems JGM, Vandestreat R. Molecular aspects of paracetamol-induced hepatotoxicity and its mechanism based prevention. *Drug Metabolism Reviews*, 1992, 24: 367-407
131. Cohen SD, Khairallah EA. *Drug Metabolism Reviews*. 1997, 29: 59-77.
132. Grypioti AD. Liver oxidant stress induced by paracetamol overdose. *Internet Joournal Pharmacol*. 2006, 4: 7.
133. Pauli-Magnus C, Stieger B, Meier Y, Kullak-Ublick GA, Meier PJ. *Journal of Hepatology*, 2005, 43: 342-357.

134. Zhang L, Maiorino M, Roveri A, Ursini F. Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase: specific activity in tissues of rats of different age and comparison with other glutathione peroxidases. *Biochim Biophys Acta*, 1989, 1006: 140–143.
135. Del Maestro R, Mc Donald W. Distribution of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in developing rat brain. *Mechanisms of Ageing and Development*, 1987, 41: 29–38.
136. Szymonik-Lesiuk S, Czechowska G, Stryjecka-Zimmer M, Slomka M, Maldro A, Celinski K, Wielosz M. Catalase, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase activities in various rat tissues after carbon tetrachloride intoxication. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 2003: 309-315.
137. Davies KJA. *Oxidative Stress: The Paradox of Aerobic Life*. In: Rice-Evans C, Halliwell B, Lunt GG. (Eds.), *Free Radical and Oxidative Stress: Environments, Drugs and Food Additives*. Portland Press, 1995: 1–31.
138. Parola M, Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *Journal of Hepatology*. 2001, 35: 297–306.
139. Chattopadhyay RR. Possible mechanism of hepatoprotective activity of *Azadirachta indica* leaf extract: part II. *Journal of Ethnopharmacol.* 2003, 89: 217-219.
140. Dhiman A, Nanda A, Ahmad S. A recent update in research on the antihepatotoxic potential of medicinal plants. *Journal of Chinese Integrative Medicine*, 2012.
141. De Groot H, Rauen U. Tissue injury by reactive oxygen species and the protective effects of flavonoids. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 1998, 12: 249.
142. Kazazic SP. Antioxidative and antiradical activity of flavonoids. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*. 2004, 5: 279-290
143. Weisel T, Baum M, Eisenbrand G, Dietrich H, Will F, Stockis JP, Kulling S, Rüfer C, Johannes C, Janzowski C. An anthocyanin/polyphenolic-rich fruit juice reduces

- oxidative DNA damage and increases glutathione level in healthy probands. *Biotechnology Journal*. 2006, 1: 388-397.
144. Groenbaek K, Friis H, Hansen M, Ring-Larsen H, Krarup HB. The effect of antioxidant supplementation on hepatitis C viral load, transaminases and oxidative status: a randomized trial among chronic hepatitis C virus-infected patients. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2006, 18: 985.
145. You Y, Yoo S, Yoon HG, Park J, Lee YH, Kim S, Oh KT, Lee J, Cho HY, Jun W. In vitro and in vivo hepatoprotective effects of the aqueous extract from *Taraxacum officinale* (dandelion) root against alcohol induced oxidative stress. *Food and Chemical Toxicology*. 2010, 48: 1632-1637
146. Maliakal PP, Wanwimolruk S. Effect of herbal teas on hepatic drug metabolizing enzymes in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2001, 53: 1323–1329.
147. Mahesh A, Jeyachandran R, Cindrella L, Thangadurai D, Veerapur VP, Muralidhara Rao D. Hepatocurative potential of sesquiterpene lactones of *Taraxacum officinale* on carbon tetrachloride induced liver toxicity in mice. *Acta Biologica Hungarica*. 2010, 61: 111–121.
148. Park CM, Youn HJ, Chang HK, Song YS. TOP1 and 2, polysaccharides from *Taraxacum officinale*, attenuate CCl₄-induced hepatic damage through the modulation of NF- κ B and its regulatory mediators. *Food and Chemical Toxicology*. 2010, 48: 1255– 1261.
149. Hudec J, Burdová M, Kobida L, Komora L, Macho V, Kogan G, Turianica I, Kochanová R, Lozek O, Habán M, Chlebo P. Antioxidant capacity changes and phenolic profile of *Echinacea purpurea*, nettle (*Urtica dioica* L.), and dandelion (*Taraxacum officinale*) after application of polyamine and phenolic biosynthesis regulators. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2007, 55: 5689.

150. Fallah HH, Zaree MA, Naghdi BH, Alavian SM, Mohammadi SR, Mehdizadeh M. The protective effect of medicinal herbs extracts including cynara scolymus, cichorium intybus, taraxacum officinal and berberis vulgaris in single and in combination form in CCl₄ induced rat liver toxicity. *Journal Of Medicinal Plants*, 2012, 41: 78-85
151. Domitrović R, Jakovac H, Romić Ž, Rahelić D, Tadić Ž. Antifibrotic activity of Taraxacum officinale root in carbon tetrachloride-induced liver damage in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 2010, 130: 569-577.
152. Kozer E, Evans S, Barr J, Greenberg R, Soriano I, Bulkowstein M, Petrov I, Chen-Levi Z, Barzilay B, Berkovitch M. Glutathione, glutathione-dependent enzymes and antioxidant status in erythrocytes from children treated with high-dose paracetamol. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2003, 55: 234-240.
153. Girish C, Koner BC, Jayanthi S, Rao KR, Rajesh B and Pradhan SC. Hepatoprotective activity of six polyherbal formulations in paracetamol induced liver toxicity in mice. *Indian Journal of Medical Research*. 2009, 129: 569-578.
154. Gutiérrez RMP, Solís RV. Hepatoprotective and inhibition of oxidative stress in liver of prostechea michuacana. *Records of Natural Products*. 2009, 3: 46-51.
155. Sallie R, Tredger JM, William R. Drugs and the liver. Part I. Testing liver function. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*, 1991, 12: 251-259.
156. Krishna A, Chaitanya D, Siva RC and Manohar RA. Hepatoprotective effect of biherbal ethanolic extract against paracetamol-induced hepatic damage in albino rats. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 2012: 198.
157. Shireesha T, Jayaveera KN and Reddy KR. Hepatoprotective activity of ethanolic extract of Ficus nervosa on paracetamol induced hepatotoxicity in wistar rats. *Journal of Pharmacy Research*, 2012, 5: 3892-3895.

158. Colle D, Arantes LP, Gubert P, Luz SCA, Athayde ML, Rocha JBT, and Soares FAA. Antioxidant properties of *Taraxacum officinale* leaf extract are involved in the protective effect against hepatotoxicity induced by acetaminophen in mice. *Journal of Medicinal Food*, 2012, 15: 549-556.
159. Parmar SR, Vashrambhai PH, Kalia K. Hepatoprotective activity of some plants extract against paracetamol induced hepatotoxicity in rats. *Journal of Herbal Medicine and Toxicology*. 2010, 4: 101-106.
160. Özbek H, Çitoğlu GS, Dülger H, Uğraş S, Sever B. Sıçanlarda karbon tetraklorürle oluşturulmuş akut karaciğer toksisitesi üzerine *ballota glandulosissima* hub.-mor ve patzak ekstresinin hepatoprotektif etkisinin araştırılması. 14. bitkisel ilaç hammaddeleri toplantısı bildiriler. Mayıs 2002
161. Ahmed B, Al-Howiriny TA, Siddiqui AB. Antihepatotoxic activity of seeds of *Cichorium intybus*. *Journal of Ethnopharmacology*. 2003, 237–240.
162. Aktaş Ö, Eskiocak S, Özgün GS, Yalçın Ö, Süt N. Asetaminofen ile toksik hepatit oluşturulan ratlarda L-karnitinin etkisi. *Turkish Journal of Biochemistry/Türk Biyokimya Dergisi*, 2013, 38: 475-482
163. Babitha S, Banji D, Banji OJF. Investigation on antioxidant and hepatoprotective activity of ethanolic leaf extract of *Polygonum glabrum* Willd. on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Spatula DD-Peer Reviewed Journal on Complementary Medicine and Drug Discovery*, 2012: 199-205.
164. Park CM, Cha YS, Youn HJ, Cho CW, Song YS. Amelioration of oxidative stress by dandelion extract through CYP2E1 suppression against acute liver injury induced by carbon tetrachloride in sprague-dawley rats. *Phytotherapy Research*, 2010, 24: 1347-1353.

165. Al-Malki Abdulrahman, L Abo-Golayel. MK. Hepatoprotective Efficacy of Chicory alone or combined with Dandelion leaves against induced liver damage. *Life Science Journal*, 2013: 10.
166. Bahar A, Al-Howiriny TA, Siddiqui AB. Antihepatotoxic activity of seeds of *Cichorium intybus*. *Journal of Ethnopharmacology*, 2003: 237-240.
167. Teocharis SE, Margelo AP, Skaltsas SD, Spiliopoulou CA, Koutselinis AS, Induction of metallothionein in the liver of carbon tetrachloride intoxicated rats: an immunohistochemical study. *Toxicology*, 2001,161: 129-138.
168. Mansour MA. Protective effects of thymoquinone and desferrioxamine against hepatotoxicity of carbon tetrachloride in mice. *Life Sciences*. 2000, 66: 2583-2591.
169. Nahida T, Qazi MA and Shah A. Curative activity of ethanol extract of *Taraxacum officinale* weber. against CCl₄ induced hepatocellular damage in albino rats. *Journal of Pharmacy Research*, 2011.
170. Bayram İ, Özbek H, Uğraş S, Tuncer İ, Reçber D. Askorbik asit ve alfa-tokoferol'ün karbon tetraklorürle oluşturulmuş akut karaciğer toksisitesi modelinde karaciğeri koruyucu etkisi. 2004, *Van Tıp Dergisi*: 11: 32-38
171. Hoşbaş S, Hartevioğlu A, Pekcan M, Deliorman Orhan D. Assessment of hepatoprotective activity of *Achillea biebersteinii* ethanol extract on carbon tetrachloride-induced liver damage in rats. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2011,36: 33-39.
172. Plants A and Karaj I. The effects of *Taraxacum officinale* L. and *Berberis vulgaris* L. root extracts on carbon tetrachloride induced liver toxicity in rats. *Journal of Medicinal Plants*, 2010.
173. Slater RF. Free radicals and tissue injury: fact and fiction. *British Journal of Cancer*. 1987, 8: 5–10.

174. Recknagel RO, Glende EA, Dolak JA, Walter RL. Mechanism of carbon tetrachloride toxicity. *Pharmacology and Therapeutics*, 1989, 43: 139–154.
175. Nordmann R, Ribiere C, Rouach H. Implication of free radical mechanisms in ethanol induced cellular injury. *Free Radical Biology and Medicine*. 1992,12: 219–240.
176. Balasubramaniyan V, Sailaja JK, Nalini N. Role of leptin on alcohol-induced oxidative stress in swiss mice. *Pharmacological Research*. 2003, 47: 211–216.
177. Sundaria K, Karthik D, Ilavenil S, Kaleeswaran B, Srigopalramd S, Ravikumar S. Hepatoprotective and proteomic mechanism of *Sphaeranthus indicus* in paracetamol induced hepatotoxicity in wistar rats. *Food Bioscience*, 2013: 57-65.
178. Yapar K, Kart A, Karapehliyan M, Atakisi O, Tunca R, Erginsoy S, Citil M. Hepatoprotective effect of L-carnitine against acute acetaminophen toxicity in mice. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2007, 59: 121-128.
179. Raja B, Mol SD. The protective role of vanillic acid against acetaminophen induced hepatotoxicity in rats. *Journal of Pharmacy Research*, 2010, 1480.
180. Hsu CC, Lin KY, Wang ZH, Lin WL, Yin MC. Preventive effect of ganoderma amboinense on acetaminophen-induced acute liver injury. *Phytomedicine*, 2008, 15: 946-950.
181. Yan SL, Wu ST, Yin MC, Chen HT, Chen HC. Protective Effects from carnosine and histidine on acetaminophen-induced liver injury. *Journal of Food Science*, 2009, 74: 259-65.
182. Terneus MV, Brown JM, Carpenter AB, Valentovic MA. Comparison of S-adenosyl-L-methionine (SAM) and N-acetylcysteine (NAC) protective effects on hepatic damage when administered after acetaminophen overdose. *Toxicology*, 2008, 244: 25-34.

183. Parmar SR, Dave GS, Patel HV and Kiran K. Hepato-Protective value of some plants extract against carbon tetrachloride toxicity in male rats. *Journal of Cell and Tissue Research*, 2009, 9: 1737-1743.
184. Popovic M, Kaurinovic B, Mimica-Dukic N., Vojinovic-Miloradov, M, Dordevic. Combined effects of plant extracts and xenobiotics on liposomal lipid peroxidation. Part 3. Dandelion extract—CCl₄/fullnerol. *Oxidation Communication* 2001, 24: 335–343.
185. Cho SY, Oh YJ, Park JY. Effect of dandelion (*Taraxacum officinale*) leaf extracts on hepatic antioxidative system in rats fed high cholesterol diet. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*, 2003, 2: 458–463.
186. Sumanth M, Rana AC. In vivo antioxidant activity of hydroalcoholic extract of *Taraxacum officinale* roots in rats. *Indian Journal Of Pharmacology*, 2006, 38: 54.
187. Hagymasi K, Blazovics A, Lugasi A, Kristo S, Feher J, Kery A.. In vitro antioxidant evaluation of dandelion (*Taraxacum officinale* WEB.) water extracts. *Acta Alimentaria*. 2000, 29: 1–7.
188. Hu C, Kitts DD. Luteolin and luteolin-7-O-glucoside from dandelion flower suppress iNOS and COX-2 in RAW264.7 cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2004, 265: 107–113.
189. Kitts DD, Wijewickreme AN. Effect of dietary caffeic and chlorogenic acids on in vivo xenobiotic enzyme systems. *Plant Foods for Human Nutrition*. 1994, 45: 287–294.
190. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Gillette J.R. and Brodie BB. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1973, 187: 211- 217

191. Kadiska MB, Gladen BC, Baird DD, Dikalov AE, Sohal RS, Hatch GB, Jones DP, Mason RP, Barret JC. Biomarkers of oxidative stress study: are plasma antioxidants markers of CCl₄ poisoning. *Free Radical Biology and Medicine*. 2000, 28: 838–845.
192. Hung MY, 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.
193. Hinson JA, Roberts DW, James LP. Mechanisms of acetaminophen- induced liver necrosis. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 2010, 196: 369-405.
194. Eckardt KU. Renal failure in liver disease, *Intensive Care Medicine* , 1999, 25: 5-14.
195. Loh CS, Ponampalam R. Nephrotoxicity associated with acute paracetamol overdose: a case report and review of the literature, Hong Kong. *Journal of Emergency Medicine*, 2006,13: 105-110 .
196. Mach MA, Hermanns-Clausen M, Koch I, Hengstler JG, Lauterbach M, Kaes J., Experiences of a poison center network with renal insufficiency in acetaminophen overdose: an analysis of 17 cases, *Clinical Toxicology (Philadelphia)*, 2005,43: 31-37.
197. Boutis K, Shannon M. Nephrotoxicity after acute severe acetaminophen poisoning in adolescents, *Journal of Clinical Toxicology*. 2001,39: 441-445.
198. 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
199. McMurtry RJ, Snodgrass WR, Mitchell JR. Renal necrosis, glutathione depletion and covalent binding after acetaminophen, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1978, 46: 87- 100.
200. Mitchell JR, McMurtry RJ, Statham CN, Nelson SD. Molecular basis for several drug-induced nephropathies, *American Journal of Medicine*, 1977, 62: 518-526 .

201. Choi DW, Kim SY, Kim SK, Kim YC. Factors involved in hepatic glutathione depletion induced by acute ethanol administration. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 2000, 60: 459–469.
202. Sising R, Pathak DN (Lipid peroxidation and glutathione peroxidase, and glutathione reductase, superoxide dismutase, catalase and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in FeCl₃-induced epileptogenic foci in the rat brain. *Epilepsia*, 1990, 31: 15–26
203. Jung K, Henke W. Developmental changes of antioxidant enzymes activity in kidney and liver from rats. *Free Radical Biology and Medicine*, 1996, 20: 613–617.
204. Hassan HA, Yousef MI. Ameliorating effect of chicory (*Cichorium intybus* L.) - supplemented diet against nitrosamine precursors-induced liver injury and oxidative stress in male rats. *Food and Chemical Toxicology*, 2010, 48: 2163–2169.
205. Chance B, Greenstein DS. The mechanism of catalase actions-steady state analysis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1992, 37: 301–339
206. Koçak A. Değişik dozlardaki APAP'ın karaciğer nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimi üzerindeki etkisinin immünohistokimyasal ve biyokimyasal yöntemler kullanılarak değerlendirilmesi Doktora Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2008: 77.
207. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1991, 17: 1-9.
208. Atalık KE ve Doğan N. Nitrik oksit ve fizyolojik etkileri, *Genel Tıp Dergisi*, 1997, 7: 167-169.
209. Wink DA, Miranda KM, Espey MC, Pluta RM, Hewett SJ. Mechanism of the antioxidant effects of nitric oxide. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2001,3: 203-213.

210. Hodgson PD, Renton KW. The role of nitric oxide generation in interferon - evoked cytochrome p450 down-regulation, *International Journal of Immunopharmacology*, 1995, 17: 995-1000.
211. Shinagawa T, Yoshioka K, Kakumu S. Apoptosis in cultured rat hepatocytes: the effects of tumour necrosis factor- α and interferon, *Journal of Pathology*, 1991, 165: 247-253.
212. Laskin JD, Heck DE, Gardner CR, Laskin DL. Prooxidant and antioxidant functions of nitric oxide in liver toxicity. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2001, 3: 261-271.
213. Al-Shabanah OA, Alam K, Nagi MN, Al-Rikabi AC, Al-Bekairi AM. Protective effect of aminoguanidine, a nitric oxides synthase inhibitor, against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in mice. *Life Sciences*, 2000, 66: 265-270.
214. Weber LW, Boll M, Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model. *Critical Reviews in Toxicology*, 2003, 33: 105–136.

EKLER

1. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	Esra Aktaş
Doğum Tarihi	06.09.1985
Doğum Yeri	Erzurum
Medeni Hali	Bekar
Uyruğu	T.C.
Adres	Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya A.D. 25240 Yakutiye / ERZURUM
Telefon	0442 231 55 48
E-Posta	esraktas25@gmail.com
EĞİTİM	
Lise	Nenehatun Kız Lisesi (Y.D.A.)
Lisans	Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü
Y. Lisans	Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Öğrencisi (2012-2014)
YABANCI DİL BİLGİSİ	
İngilizce	Orta Seviye, IELTS 55 (24.08.2013)
ÜYE OLUNAN MESLEKİ KURULUŞLAR	
-	
İLGİ ALANLARI VE HOBİLER	
Kitap okumak, internet, müzik dinlemek.	

2. ETİK KURUL



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

Sayı : 36643897-59
Konu : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı.

04.06.2013
ERZURUM

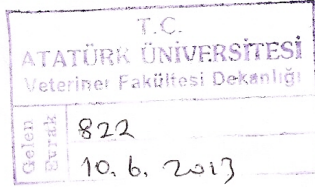
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

25240 – Kampus / ERZURUM

İlgi : 24.05.2013 tarih ve 36643897-475 sayılı yazı.

İlgide kayıtlı yazıda belirtildiği üzere, Fakülteniz Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.Betül APAYDIN'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığının Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı ile Ziraat Fakültesi Dekanlığının Uçucu Yağ Laboratuvarında yürütülecek olan “**Ratlarda Parasetamol İle Oluşturulan Hepatotoksisite Üzerine Taraxacum Officinale Ekstraktının Etkisi**” başlıklı araştırma çalışması, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 31.05.2013 tarih ve 1 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 43 no'lu kararı ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna mevcudun oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.




Prof. Dr. Derviş ÖZDEMİR
Başkan Vekili

Toplantı Tarihi : 31.05.2013

Toplantı Sayısı : 1

KARAR NO : 43- Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.Betül APAYDIN'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığının Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı ile Ziraat Fakültesi Dekanlığının Uçucu Yağ Laboratuvarında yürütülecek olan “**Ratlarda Parasetamol İle Oluşturulan Hepatotoksisite Üzerine Taraxacum Officinale Ekstraktının Etkisi**” başlıklı araştırma çalışması ile ilgili Veteriner Fakültesi Dekanlığının 24.05.2013 tarih ve 36643897-475 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

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

Adres : Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, 25240 – Yakutiye / ERZURUM
Telefon : 0-442-236 08 80 Fax : 0-442-236 08 81 e-mail: hadyek@atauni.edu.tr