



T.C.

MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA ORTOFENİLFENOLLE İNDÜKLENEN
OKSİDATİF STRES ÜZERİNE SİNNAMİK ASİTİN KORUYUCU
ETKİSİ**

Selinay Başak ERDEMLİ KÖSE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER FARMAKOLOJİ ve TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Fatma KOCASARI

BURDUR-2017

T.C.
MEHMET AKIF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIÇANLARDA ORTOFENİLFENOLLE İNDÜKLENEN
OKSİDATİF STRES ÜZERİNE SİNNAMİK ASİTİN KORUYUCU
ETKİSİ**

Selinay Başak ERDEMLİ KÖSE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER FARMAKOLOJİ ve TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Fatma KOCASARI

Bu Araştırma Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 0284-YL-16 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR – 2017

KABUL ve ONAY SAYFASI

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Selinay Başak ERDEMLİ KÖSE tarafından *Doç. Dr. Fatma KOCASARI* yönetiminde hazırlanan *Sıçanlarda ortofenilfenolle indüklenen oksidatif stres üzerine sinnamik asitin koruyucu etkisi* başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalında *Yüksek Lisans Tezi* olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 12/01/2017

E. Yıldırım

Doç. Dr. Ebru YILDIRIM

Kırıkkale Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji AD

Başkan

F. Kocasari

Doç. Dr. Fatma KOCASARI

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji AD

Jüri

A. Kart

Prof. Dr. Asım KART

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji AD

Jüri

ONAY

Bu tez, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu **13 / 01 / 2017** Tarih ve **2017/4** sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mustafa Doğa TEMİZSOYLU



Müdür
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince çok değerli bilgi ve tecrübelerini sabır ve sevgiyle aktaran, her zaman beni doğruya ve iyiye yönlendiren ve akademik hayatım dışında da her zaman arkamda olduğunu hissettiren çok kıymetli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Fatma KOCASARI'ya,

Tecrübelerini ve desteğini asla esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Asım KART'a,

Bilgi, tecrübe ve anlayışıyla tez çalışmam boyunca yanımda olan ve hatalarımı her defasında sabırla düzeltten değerli hocam Dr. Şükrü KOCASARI'ya,

Tez çalışmam boyunca kapısını her çaldığımda sabırla destek veren değerli hocam Prof. Dr. Tülay BÜYÜKOĞLU'na,

Her daim yanımda olduğunu sevgiyle hissettiren çok kıymetli dostum ve hocam Yrd. Doç. Dr. Hıdır GÜMÜŞ'e,

Yardım ve destekleri için hocam Dr. Hidayet TUTUN'a,

Çalışmalarım süresince dostluğu ve yardımlarıyla hep yanımda olan Vet. Hek. Ecem ÖZTÜRK'e, destekleri için Zeki EROL, Lale EREZER ve Abdülhamit GÖKSU'ya,

Hayatımın her aşamasında sınırsız sevgisiyle yanımda olan başta canım dostum Başak ÇAKIR GÜNEY'e, Mehmet Erkan HARMAN'a ve Kayhan ALTINSOY'a,

Bana her zaman güvenen ve inanan, beni çok kıymetli değerlerle, koşulsuz sevgi ve fedakarlıkla büyüten, haklarını asla ödeyemeyeceğim ERDEMLİ ailesine,

Sevgi, destek ve anlayışları için KÖSE ailesine,

Varlığının kıymetini kelimelere sığdıramayacağım yol arkadaşım Faruk KÖSE'ye sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Arş. Gör. Selinay Başak ERDEMLİ KÖSE

BURDUR, 2016

BEYAN

“Sıçanlarda Ortofenilfenolle İndüklenen Oksidatif Stres Üzerine **Sinnamik Asitin Koruyucu Etkisi**” başlıklı tez çalışmasının; kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlâl edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

27/12/2016

Arş. Gör. Selinay Başak ERDEMLİ KÖSE

ONAY


Doç. Dr. Fátma KÖCASARI

Danışman

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	<i>i</i>
KABUL ve ONAY SAYFASI	<i>ii</i>
TEŞEKKÜR	<i>iii</i>
BEYAN SAYFASI	<i>iv</i>
İÇİNDEKİLER	<i>v</i>
ŞEKİLLER DİZİNİ	<i>vii</i>
TABLolar DİZİNİ	<i>viii</i>
SİMGELER ve KISALTMALAR	<i>ix</i>
TÜRKÇE ÖZET	<i>x</i>
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	<i>xii</i>
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ORTOFENİLFENOL	2
2.1.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikler	2
2.1.2. Toksikokinetik	3
2.1.3. Etki Şekli ve Zehirliliği	5
2.1.4. Gelişme ve Üreme Üzerine Etkileri	8
2.2. SERBEST RADİKALLER	8
2.2.1. Reaktif Oksijen Türleri	8
2.2.2. Oksidatif Stres	10
2.2.3. Antioksidan Enzimler	11
2.3. SİNNAMİK ASİTLER	12
3. GEREÇ ve YÖNTEM	16
3.1. Gereç	16
3.1.1. Kimyasal Maddeler	16

3.1.2. Cihazlar ve Laboratuvar Malzemeleri	16
3.2. Yöntem	17
3.2.1. Etik	17
3.2.2. Hayvan Materyali	17
3.2.3. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Deney Protokolü	17
3.2.4. Örneklerin Toplanması	18
3.2.5. Kan ve Doku Analizleri	18
3.3. İstatistiksel Hesaplamalar	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	29
7. KAYNAKLAR	30
ÖZGEÇMİŞ	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Ortofenilfenolün kimyasal yapısı	2
Şekil 2.2. Ortofenilfenolün sıçan, fare ve insanlardaki metabolitleri	3
Şekil 2.3. Ortofenilfenolün izlediği biyotransformasyon yolları	4
Şekil 2.4. Sinnamik asitin yapısı	13

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Ortofenilfenolün fiziksel ve kimyasal özellikleri.	2
Tablo 3.1. Araştırma gruplarına verilen maddeler ve verildiği günler.	17
Tablo 4.1. Araştırma gruplarının serum AST, ALT ve kreatinin düzeyleri.	22
Tablo 4.2. Araştırma gruplarının eritrosit CAT, GSH, GSH-Px, MDA ve plazma SOD düzeyleri.	22
Tablo 4.3. Araştırma gruplarının karaciğer dokusunda GSH, GSH-Px, CAT, SOD ve MDA düzeyleri.	23
Tablo 4.4. Araştırma gruplarının böbrek dokusunda GSH, CAT, SOD ve MDA düzeyleri.	23
Tablo 4.5. Araştırma gruplarının idrar kesesi dokusunda MDA düzeyleri.	24

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
ATP	Adenozin trifosfat
CAT	Katalaz
DTNB	5,5'-ditiyo-bis-(2-nitrobenzoik asit)
EDTA	Etilen diamin tetraasetik asit
GA	Glukuronik asit
GSH	Glutatyon
GSH-Px	Glutatyon Peroksidaz
Hb	Hemoglobin
MDA	Malondialdehit
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotitfosfat hidrojen
OPP	Orto-fenilfenol
OPP-G	Orto-fenilfenol glukuronat
OPP-S	Orto-fenilfenol sülfat
PAL	Fenilalanin amonyum liyaz
PBQ	Fenilbenzokuinon
PHQ	Fenilhidrokuinon
SH	Sülfidril
SOD	Süperoksit dismutaz
UDP-GT	Uridin difosfoglukronil transferaz
TBA	Tiyobarbitürik asit
TCA	Trikloroasetik asit
<i>t</i> -CA:	<i>trans</i> -Sinnamik asit
TNB	5-tiyo-2-nitro-benzoik asit

T.C.
MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Yüksek Lisans Tezi

Sıçanlarda Ortofenilfenolle İndüklenen Oksidatif Stres Üzerine Sınnamik Asitin
Koruyucu Etkisi
Selinay Başak ERDEMLİ KÖSE

Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı

Tez danışmanı

Doç. Dr. Fatma KOCASARI

BURDUR– 2016

ÖZET

Bu çalışma ile sıçanlarda ortofenilfenolle (OPP) oluşturulan oksidatif stres üzerine *t*-sınnamik asitin (CA) koruyucu etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmada her grupta 8 adet olmak üzere toplam 32 adet Sprague-Dawley erkek sıçan kullanıldı. Kontrol, OPP, *t*-CA ve OPP+*t*-CA birlikte verildiği grup olmak üzere toplam 4 grup oluşturuldu. Tüm hayvanlara *ad libitum* pelet yem ve su verildi. Kontrol grubundaki hayvanlara 21 gün 1 ml mısır özü yağı ağızdan gavajla verildi. Ortofenilfenol tek başına 21 gün süreyle ağızdan 700 mg/kg/c.a. (mısır özü yağında çözündürülerek), *t*-CA tek başına ağızdan 21 gün süreyle ağızdan 200 mg/kg c.a. dozlarında hayvanlara verildi. Ortofenilfenol+*t*-CA'in birlikte verildiği grupta bulunan hayvanlara 3 gün süreyle 200 mg/kg c.a. *t*-CA ve 4. günden itibaren *t*-CA ile birlikte 700 mg/kg/c.a. OPP 25. güne kadar her gün gavajla uygulandı. Çalışma sonunda kan ve doku örnekleri (karaciğer, böbrek ve idrar kesesi) alındı. Kan serum örneklerinde alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kreatinin, hemoglobin düzeyleri ile eritrositlerde katalaz (CAT), malondialdehit (MDA), glutatyon (GSH)

ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px), plazmada süperoksit dismutaz (SOD) düzeyleri ölçüldü. Karaciğer dokularında CAT, SOD, MDA, GSH ve GSH-Px, böbrek dokularında CAT, SOD, MDA ve GSH, idrar kesesi dokularında ise MDA düzeylerine bakıldı. Çalışmada OPP verilen grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum AST, ALT ve kreatinin değerlerinde önemli düzeyde bir artış tespit edildi. Ortofenilfenol+t-CA birlikte verildiği grupta ise, OPP tek başına verildiğinde artan AST, ALT ve kreatinin değerlerinde önemli düzeyde bir düşüş olduğu belirlendi. Kanda OPP verilen grupta kontrole göre CAT ve MDA değerlerinde önemli düzeyde artış, GSH, GSH-Px ve SOD değerlerinde ise önemli düzeyde düşüş saptandı. Ortofenilfenol+t-CA birlikte verildiği grupta, OPP verilen gruba göre, CAT ve MDA değerlerinde önemli düzeyde düşüş, GSH, GSH-Px ve SOD değerlerinde ise önemli düzeyde artış belirlendi. Karaciğer dokusunda OPP verilen grupta kontrole göre CAT ve MDA değerlerinde önemli düzeyde artış, GSH, GSH-Px ve SOD değerlerinde ise önemli düzeyde düşüş saptandı. Ortofenilfenol+t-CA birlikte verildiği grupta, OPP verilen gruba göre, CAT ve MDA değerlerinde önemli düzeyde düşüş, GSH, GSH-Px ve SOD değerlerinde ise önemli düzeyde artış tespit edildi. Böbrek dokusunda OPP verilen grupta kontrole göre CAT ve MDA değerlerinde önemli düzeyde artış, GSH ve SOD değerlerinde ise önemli düzeyde düşüş saptandı. Ortofenilfenol+t-CA birlikte verildiği grupta, OPP verilen gruba göre, CAT ve MDA değerlerinde önemli düzeyde düşüş, GSH ve SOD değerlerinde ise önemli düzeyde artış tespit edildi. İdrar kesesi dokusunda OPP verilen grupta MDA değerlerinde önemli düzeyde artış saptandı. Ortofenilfenol+t-CA birlikte verildiği grupta, OPP verilen gruba göre MDA değerlerinde önemli düzeyde düşüş tespit edildi. Sonuç olarak OPP'nin kan ve dokularda oksidatif strese ve lipid peroksidasyona yol açtığı ve antioksidan savunma enzimleri üzerinde değişikliklere yol açtığı, OPP ile birlikte t-CA verilmesinin oluşan lipid peroksidasyonu azalttığı ve antioksidan enzimler üzerinde düzeltici etkiye sebep olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: ortofenilfenol, oksidatif stres, sinnamik asit, sıçan

MEHMET AKIF ERSOY UNIVERSITY

Institute of Health Science

Master of Science Thesis

**The Protective Effect Of Cinnamic Acid on Orthophenylphenol Induced
Oxidative Stress in Rats**

Selinay Başak ERDEMLİ KÖSE

Veterinary Pharmacology and Toxicology

Supervisor

Doç. Dr. Fatma KOCASARI

BURDUR– 2016

ABSTRACT

In this study, it is aimed to evaluate the protective effect of cinnamic acid (CA) on orthophenylphenol (OPP)-induced oxidative stress in rats. A total of 32 Sprague-Dawley male rats, 8 in each group, were used in the study. It was designed 4 groups as control group, OPP, *t*-CA and OPP + *t*-CA group. All animals received *ad libitum* pellet feed and water. The animals in the control group were given 1 ml of corn oil for 21 days orally. Orthophenylphenol alone was administered orally 700 mg/kg/b.w. (dissolved in corn oil), *t*-CA alone was 200 mg/kg/b.w administered orally for 21 days. In OPP+*t*-CA group, rats received 200 mg/kg/b.w *t*-CA 3 days prior to OPP. From day 4, 700 mg / kg / c.a OPP + *t*-CA was applied daily with gavage until day 25. At the end of the study, blood and tissue samples (liver, kidney and urinary incision) were collected. In blood samples, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), creatinine, hemoglobin levels and catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH) and glutathione peroxidase (GSH-Px) levels were analyzed. In liver tissues, CAT, SOD, MDA, GSH and GSH-Px, in kidney tissues CAT, SOD, MDA and GSH, and in urinary bladder tissues MDA levels were analyzed. In serum, significant increases

were found in AST, ALT and creatinine levels in OPP group compared to the control group. In the OPP+t-CA group, there were significant decreases in AST, ALT and creatinine values which were high when OPP was given alone. In blood samples, there were significant increases in CAT and MDA values and significant decreases in GSH, GSH-Px and SOD values in OPP group compared to the control group. In the OPP+t-CA group, there were significant decreases in CAT and MDA values and significant increases in GSH, GSH-Px and SOD values compared to the OPP group. In liver tissues, there were significant increases in CAT and MDA values and significant decreases in GSH, GSH-Px and SOD values in OPP group compared to the control group. In the OPP+t-CA group, there were significant decreases in CAT and MDA values and significant increases in GSH, GSH-Px and SOD values compared to the OPP group. In kidney tissues, there were significant increases in CAT and MDA values and significant decreases in GSH and SOD values in OPP group compared to the control group. In the OPP+t-CA group, there were significant decreases in CAT and MDA values and significant increases in GSH and SOD values compared to the OPP group. In urinary bladder tissues, there were significant increases in MDA values in OPP group compared to the control group. In the OPP+t-CA group, there were significant decreases in MDA values compared to the OPP group. As a result, it has been determined that OPP causes oxidative stress and lipid peroxidation in blood and tissues and creates changes in antioxidant defense enzymes. Cinnamic acid with OPP reduces lipid peroxidation and provides corrective effect on antioxidant enzymes.

Keywords: orthophenylphenol, oxidative stress, cinnamic acid, rat

1. GİRİŞ

Orto-fenilfenol (OPP) antibakteriyel, fungusid, virüsid ve dezenfektan olarak kullanılan geniş spektrumlu bir maddedir (6, 42, 64).

Meyvelerin depolanması sırasında, özellikle turunçgillerin korunması, depolama materyallerinin dezenfeksiyonu ve sebzelerin yüzeyindeki patojenlerin yok edilmesi OPP'nin başlıca kullanım alanlarıdır (4, 32, 48). Tütsü olarak uygulandığında, *Penicillium italicum*, *Penicillium digitatum*, *Diplodia natalensis*, *Botrytis cinerea* ve diğer türlerin sebep olduğu çürümelere karşı paketlenen meyveleri koruyucu etki yaparlar (35). Ortofenilfenol hastaneler, veteriner klinikleri, tavuk çiftlikleri, büyükbaş hayvan işletmeleri, evler ve çeşitli iş yerlerinde dezenfektan olarak kullanım alanı bulur (6, 22, 64). Bu maddenin önemli bir kullanım alanı da *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus*'un sebep olduğu inatçı hastane enfeksiyonlarıdır (29, 42).

Sinnamik asitler bitkilerde doğal olarak (C₆-C₃) bulunan aromatik karboksilik asitlerin bir grubudur (23). Son 10 yılda, sinnamik asitler üzerine araştırmacıların ilgileri önemli ölçüde artmıştır. Son çalışmalar ve derlemeler sinnamik asitin (CA) tıp alanındaki antikanser, antimalarial, antifungal, antiinflamatuvar, antimikrobiyal ve antioksidan etkinliği üzerinde yoğunlaşmıştır (65). Ayrıca CA'in yağ dokusu ve kalp-damar hastalıkları üzerine etkileri de araştırılmıştır (3, 56).

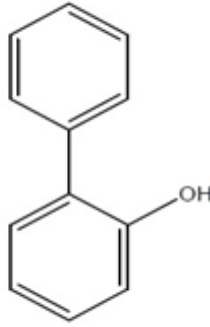
Bu çalışmada, günümüzde çeşitli alanlarda yaygın kullanım alanı bulan OPP ile oksidatif hasar oluşturulan sıçanlarda CA'in koruyucu etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Doku ve organlarda OPP'nin oluşturduğu hasarlar çeşitli araştırmacılar tarafından histopatolojik olarak incelenmiş, fakat *in vivo* olarak oksidatif stres parametreleriyle ilgili çok az veriye rastlanılmıştır. Bu çalışma, literatüre yeni bilgiler kazandırılması bakımından özgün bir nitelik taşımaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ORTOFENİLFENOL

2.1.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Ortofenilfenolün kimyasal yapısı Şekil 2.1’de, fiziksel ve kimyasal özellikleri Tablo 2.1’de verilmiştir.



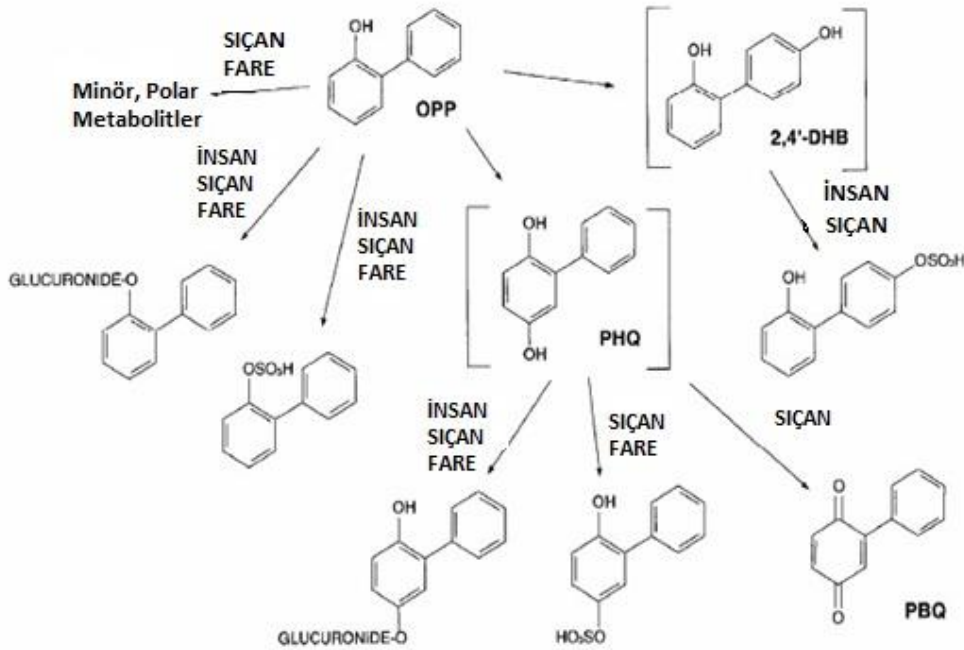
Şekil 2.1. Ortofenilfenolün kimyasal yapısı (14).

Tablo 2.1. Ortofenilfenolün fiziksel ve kimyasal özellikleri (16).

Molekül formülü	C ₁₂ H ₁₀ O
Molekül ağırlığı	170,2 g/mol
Renk	Renksiz
Fiziksel hali	Katı (kar kristalleri)
Özgül ağırlığı	1,2 g/ml
pH	6,1 (sulu çözeltide) (25 °C)
Erime noktası	56-58 °C
Kaynama noktası	286 °C
Suda çözünürlük	700 mg/L (25 °C)
Buhar basıncı	2 x 10 ⁻³ mm Hg (25 °C)

2.1.2. Toksikokinetik

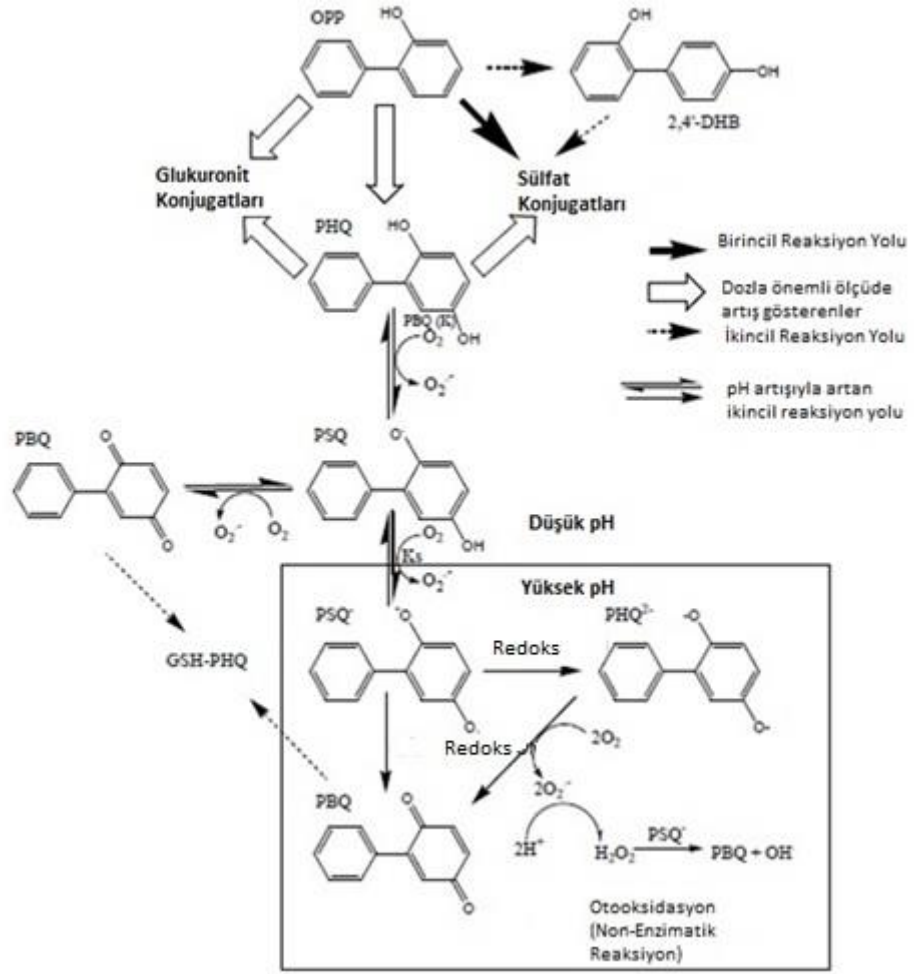
Ortofenilfenolün sıçan, fare, köpek, kedi, keçi ve insandaki toksikokinetiği ile ilgili veriler mevcuttur. Fare ve sıçanlara ağızdan verilen OPP'nin emilimi ve dağılımı oldukça hızlıdır. Ağızdan alınmasını takiben, OPP yaklaşık olarak sıçanlarda % 85, farelerde % 90, kedilerde % 35, keçilerde % 80 ve köpeklerde % 50 oranında emilir. Düşük dozlarda yapılan çalışmalarda OPP'nin insandaki toksikokinetiğinin sıçanlardakine son derece benzer olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda fare ve sıçanlarda OPP'nin atılımının hızlı olduğu belirtilmiştir. Atılım büyük ölçüde idrar yoluyla, az miktarda da dışkıyla olur. İnsanlara deri yoluyla uygulanmasının ardından verilen dozun % 43'ünün emildiği ve emilen miktarın % 99'unun idrarla atıldığı tespit edilmiştir (14).



Şekil 2.2. Ortofenilfenolün sıçan, fare ve insandaki metabolitleri (9).

Ortofenilfenol karaciğer *sitokrom P450 monooksijenaz* enzimleri tarafından metabolize edilir. Ortofenilfenolün metabolitleri glukuronik asit (GA) ya da sülfatla birleşme tepkimesine uğrarlar ve idrarla atılırlar (10). Oluşan metabolitler; fenilhidrokinon (PHQ), fenilbenzoquinon (PBQ), sülfat ve glukuronid konjugatları

(OPP-S ve OPP-G), PHQ'nun glukuronid konjugatı (PHQ-G), ve süperoksit anyonlarıdır (Şekil 2.2-2.3). Ortofenilfenolün birleşme tepkimeleri sonucunda biyolojik olarak etkin olmayan metabolitler (sülfatlar ve glukuronidler gibi) ve yükseltgenme tepkimeleri sonucunda da etkin metabolitler (PHQ ve PBQ gibi) oluşur (9, 32).



Şekil 2.3. Ortofenilfenolün izlediği biyotransformasyon yolları (14).

Sıçan ve fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, OPP ve metaboliti PHQ'nun sülfat ve G konjugatları halinde atıldığını belirtilmiştir (5, 7, 17, 59, 60). Hayvanlara verilen düşük dozlarda OPP'nin ve ana metaboliti olan PHQ'nun sülfat konjugatları (OPP-S, PHQ-S) halinde, en yüksek dozda ise GA konjugatları (OPP-G, PHQ-G) halinde atıldığı saptanmıştır (11, 17, 41). İdrar kesesi epitelindeki hasar ve hiperplaziden fenilbenzoquinon metabolitinin sorumlu olduğu belirtilmiştir.

Fenilhidroquinonun ise ancak yüksek pH'larda (>7.0) olduğu ve yükseltgenme ile PBQ'ya dönüştüğünde idrar kesesi lezyonlarında artışa sebep olduğu belirtilmiştir (42, 57). Benzer şekilde, OPP ile yüksek dozlarda sodyum bikarbonatın birlikte verilmesi durumunda idrarın alkalileştiği ve karsinojenitede artış meydana geldiği bildirilmiştir. Bazı idrar ortamında sıçanlarda sitotoksik, kalsiyum fosfat içeren amorf bir çökelti olduğu, ancak sodyum tuzunun amonyum klorürle birlikte verilmesi durumunda idrarın asitleştiği (pH<6.0) ve çökelti oluşmadığı, bu şekilde idrar yollarında hasar oluşumunun engellendiği bildirilmiştir (57). Ayrıca, OPP'nin erkek sıçanlarda yüksek oranda ve daha hızlı biyotransformasyona uğraması sebebiyle idrar kesesi üzerindeki hasarın daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (41, 59).

2.1.3. Etki Şekli ve Zehirliliği

2.1.3.1. Etki Şekli

Organizmaya giren OPP gibi ksenobiyotikler *sitokrom p450 monooksijenaz* sistemi ile etkinleşerek zehirli ara ürünler meydana getirirler ve bu ürünler hücresel makromoleküllere geri dönüşümsüz bağlanarak doku hasarları oluştururlar (39). Diğer fenol türevleri OPP oldukça lipofilik ve elektrofilik bir yapı gösterir. Bu fizikokimyasal özellikler zarlardan taşınma ve hedef makromoleküllerle etkileşime girme açısından son derece önem taşımaktadır (32).

Ortofenilfenolün *mikrozomal monooksijenaz* sistemi ile PHQ ve PBQ'ya dönüşmektedir. Bu reaktif metabolitler sülfidriyle bağımlı enzimleri inhibe etme potansiyeline sahiptirler. Öncelikle hücreler arası GSH (Glutatyon) depolarını tüketmekte, ardından hücre ve dokulardaki SH-grubu içeren yapılarla etkileşmektedirler (39).

Ortofenilfenolün endokrin sistemlerde bozukluklara yol açtığı ve bu durumun genotoksik ve sitotoksik etkilerinin temeli olduğu düşünülmektedir. Östrojen reseptör bağlama, östrojenle indüklenmiş hücre proliferasyonu ve östrojen reseptör transkripsiyon aktivitesi üzerine çalışmalarla OPP'nin endokrin bozucu aktivitesi *in vitro* olarak incelenmiştir. Ayrıca OPP ve metabolitlerinin prostaglandin metabolizmasında inhibitör etki yarattığı üzerine de çalışmalar bulunmaktadır.

Prostaglandin inhibitörlerinin laboratuvar hayvanlarında anomalilere (rezorpsiyonda artış ve yarı dudak) sebep olduğu bildirilmiştir (9, 14, 32).

2.1.3.2. Akut Toksikite

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda OPP'nin ağızdan verildiğinde en duyarlı türün kedi olduğunu ve bunu sırasıyla fare, sıçan ve kobayların izlediğini göstermiştir. Bunun sebebi OPP'nin farmakokinetiğinin kedilerde, sıçan ve farelerden oldukça farklı olmasıdır (14). Kedilerde *üridin difosfoglukuronil transferaz* (UDP-GT) enzimi bulunmadığından OPP'nin birleşme tepkimeleri gerçekleşemez. Diğer türlerde ise OPP büyük oranda metabolitlerine dönüşürken, kedilerde idrarda bulunan ana bileşen değişmeden kalan OPP'dir (9).

Ortofenilfenolün sıçanlarda ağızdan LD₅₀ 2600-2980 mg/kg c.a.'dır. Sıçanlarda; solunum hızında yavaşlama, vücut ısısında düşme, motor reflekslerde azalma, koordinasyon bozukluğu, hırıltılı solunum, öksürük, idrar miktarında artma, depresyon, ekzoftalmus, gözyaşı salgısında artma ve karında şişkinlik gibi klinik belirtiler görüldüğü belirtilmiştir (9, 14).

Nakagawa ve Tayama (39) sıçanlara ağızdan tek doz 700 ve 1400 mg/kg c.a. OPP verilerek karaciğer ve böbrek üzerindeki toksik etkilerini araştırmışlardır. Sıçanlara 700 ve 1400 mg/kg c.a. OPP verilen gruplarda 6 saat sonra doza bağlı olarak karaciğer ve böbrekte glutasyon düzeylerinin hızla azaldığı belirtilmiştir. Ortofenilfenol ve metabolitlerinin (PBQ ve PHQ) yüksek dozlarda hedef organlarının, karaciğer ve böbrek olduğu; PBQ'nun karaciğer ve böbrek üzerinde PHQ'ya nazaran çok daha toksik etki gösterdiğini tespit etmişlerdir.

2.1.3.3. Subakut, Subkronik ve Kronik Toksikite

Ortofenilfenolün subkronik toksisitesi başlıca sıçan, fare ve köpekler üzerinde çalışılmıştır. Ortofenilfenol, sıçanlarda başlıca böbrek ve idrar kesesi üzerinde etki oluşturmaktadır. Erkeklerde, böbrek ağırlığında artış, böbrek fonksiyonlarında azalma, nefrit, papiller nekroz, pelvis/papilla hiperplazisi ve böbrek tubüler hücrelerinde artış gibi etkiler oluşmaktadır. OPP'nin dişilerde de böbreği (üriner pH'ta azalma ve nefrit oluşumu ile) etkilediği düşünülmektedir, ancak bu konu üzerine sınırlı veri bulunmaktadır. OPP'nin sıçan, fare ve köpeklerde kronik toksisite

ve onkojenitesi üzerine çalışmalar mevcuttur (19, 26, 27, 28, 62, 63). OPP'nin toksisitesi cinsiyet ve tür farklılıklarına göre değişim göstermektedir. Sıçanlarda, OPP'nin öncelikle böbrek ve idrar kanalı olmak üzere karaciğer, göz sinirleri, dalak ve kalp üzerinde etki gösterdiği belirtilmiştir (9, 26, 27).

Higara ve Fujii (27) % 0,156; 0,313; 0,625; 1,25 ve 2,5 oranlarında OPP'yi yeme katarak erkek ve dişi sıçanlara 91 hafta süreyle vermişler, bu sürenin sonunda % 1,25'lik OPP verilen sıçanlarda % 96, % 2,5'lik OPP verilen sıçanlarda % 17 oranında idrar kesesi tümörleri geliştiğini tespit etmişlerdir.

Başka bir çalışmada idrar pH'ları asidik olan sıçanların sayısı, % 1,25 ve 2,5'lik OPP verilen grupta arttığı, idrar protein seviyelerinin ise % 2,5 OPP verilen grupta düştüğü bildirilmiştir (40).

Reitz ve ark. (50) 30 erkek sıçana 90 gün süreyle % 2 oranında OPP'yi yeme katarak vermişler ve 3., 7., 14., 30., 65. ve 90. günlerde hayvanlardan kan, idrar, karaciğer, böbrek ve idrar kesesinden örnekler almışlardır. Özellikle OPP verilen grupta olmak üzere her iki grupta da yem tüketimi ve vücut ağırlıklarında düşme tespit edildiği belirtilmiştir. Ayrıca 7. ve 14. günler arasında OPP verilen grupta ölüm oranlarında artış bildirilmiştir. % 2 OPP verilen hayvanlarda 65. ve 90. günlerde idrar yoğunluğunda azalma, idrarda kan ve böbrekte kistler geliştiği tespit edilmiştir. Hayvanların hiçbirinde idrar kesesi tümörlerine rastlanmadığı belirtilmiştir.

Yapılan başka çalışmalarda erkek 0,08; 0,4 ve 0,8'lik dozlarda) ve dişi sıçanlara (% 0,08; 0,4 ve 1'lik dozlarda) OPP 1 yıl süreyle verilmiştir. Erkek sıçanlarda yüksek dozlarda ölüm oranında küçük bir artış olduğu ve her iki cinsiyette de % 0,4'lük ve üzerinde OPP verilen gruplarda idrar renginde değişiklikler olduğu gözlemlenmiştir. Orta ve yüksek dozlarda OPP alan gruplarda otopside idrar kesesinde kitleler ve % 0,8'lik OPP alan grupta idrar kesesinde hiperplazi (tüm hayvanlarda), transizyonel hücre karsinomu ve papilloma görüldüğü bildirilmiştir. Yüksek dozlarda erkeklerde böbrekte taş oluşma oranında artış görülürken, dişilerde kistik tubüler genişleme ve böbrekte kronik iskemi tespit edilmiştir (62, 63).

2.1.4. Gelişme ve Üreme Üzerine Etkileri

Kaneda ve ark. (30) yaptıkları bir çalışmada Wistar cinsi gebe sıçanlara OPP'yi ağızdan farklı dozlarda vermişlerdir. Çalışma sonunda 300 mg/kg c.a. dozda OPP verilen grupta ataksi, yavrularda ağırlık artışında azalma görüldüğü; 600 mg/kg c.a. dozunda OPP alan grupta 20 yavrudan 2'sinin öldüğü ve yavruların doğum ağırlıklarında düşüşün olduğu; 1200 mg/kg c.a. dozunda OPP alan grupta ise 11 yavrudan 10'unun öldüğü ve bu durumun OPP'nin zehirli etkilerinin bir sonucu olduğu bildirilmiştir.

2.2. SERBEST RADİKALLER

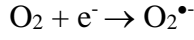
Reaktif oksijen grupları normal hücre metabolizmasının bir sonucu olarak moleküler oksijenden üretilir. Üzerinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron bulunan türler 'serbest radikaller' olarak adlandırılırlar. Bu türler genellikle kararsız ve son derece reaktiftirler, bunun sebebi eşlenmemiş elektronların çift hale gelebilmek için reaksiyona girme isteğinde olmasıdır ve bu özelliklerinden dolayı hücrenin tüm bileşenleri ile kolayca etkileşime girerler (8, 25, 66). Biyolojik sistemlerde reaktif oksijen türleri ve reaktif azot türleri olmak üzere iki tür serbest radikal bulunmaktadır. Reaktif oksijen radikalleri, süperoksit, hidroksil ve peroksil; radikal olmayanlar ise singlet oksijen, hidrojen peroksit, hipoklorik asit ve ozondur (34).

2.2.1. Reaktif Oksijen Türleri

2.2.1.1. Moleküler Oksijen ve Süperoksit

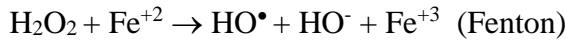
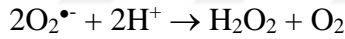
Moleküler oksijen kendine özgü bir elektron dizilimi ile serbest radikallerin kaynağıdır ve kendisi de bir radikaldir. Oksijenli ortamda dioksijene bir elektron daha eklenmesiyle süperoksit anyon radikali oluşmaktadır (31, 61). Süperoksit anyonunun oluşumu özellikle elektronca zengin bir ortam olan hücre mitokondrisinin iç zarında solunum olayıyla birlikte gerçekleşmektedir (69). Mitokondriyal elektron taşıma zinciri memeli hücrelerinde adenozin trifosfat (ATP) üretiminin ana kaynağıdır. Enerji iletimi sırasında, bir kısım elektronlar oksijen üzerine yerleşerek süperoksit radikalinin oluşumuna neden olmaktadır. Süperoksit anyonu birincil

reaktif oksijen türü olarak bilinir ve diğer moleküllerle tepkimeye girerek ikincil reaktif oksijen türlerinin oluşumuna öncülük etmektedir (61).



2.2.1.2. Hidrojen Peroksit

İki süperoksit anyonu iki proton ile reaksiyona girerek hidrojen peroksit oluşturmaktadır. Bu reaksiyonu katalizleyen enzim ise süperoksit dismutaz (SOD)'dır (37). Oksijen kullanan birçok metabolik fonksiyonun gerçekleştiği organel olan peroksizomlar bu duruma bağlı olarak hücrede oksijen tüketimin en yüksek olduğu yerdir. Bu oksijen tüketiminin bir sonucu olarak da fizyolojik koşullar altında hidrojen peroksit üretmektedirler. Aynı zamanda katalaz enzimi de bu organeller içinde bulunmakta ve oluşan hidrojen peroksitin yok edilmesini sağlamaktadır. Peroksizomlar hasar gördüğünde veya enzim sistemi baskılandığında, oluşan hidrojen peroksit sitozole salınarak oksidatif strese sebep olmaktadır (61). Hidrojen peroksit Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları aracılığıyla en zararlı reaktif oksijen türü olan hidroksil radikaline dönüşmektedir (33, 37).



2.2.1.3. Hidroksil Radikali

Hidroksit iyonunun nötr hali olan hidroksil radikali çok yüksek reaktifliğe sahip olduğundan organizma için çok tehlikelidir. Çok kısa bir yarılanma ömrüne sahip olduğundan, genellikle oluştuğu yere yakın yerlerde hasar meydana getirdiği düşünülmektedir. Bu serbest radikale karşı özel bir antioksidan yoktur. Hidroksil radikalinin DNA'nın bütün parçalarına karşı reaktif olduğu, hem pürin-pirimidin bazlarına hem de deoksiriboz iskelete hasar verdiği, ayrıca protein oksidasyonuna neden olduğu bilinmektedir (33, 61).



2.2.1.4. Singlet Oksijen

Oksijenin uyarılmış formudur. Doymamış yağ asitleriyle peroksil radikali oluşturmak üzere reaksiyona girme eğilimindedir. Singlet oksijen lipid peroksidasyonu hidroksil radikali kadar etkili bir biçimde başlatabilme gücüne sahiptir (49).

2.2.2. Oksidatif Stres

Oksijenli solunum yapan türler için reaktif oksijen türlerinin ortadan kaldırılması yaşamın devamlılığı için zorunludur. Bu nedenle organizmada farklı antioksidan savunma mekanizmaları gelişmiştir. Vücutta oksijenin kullanılması sırasında farklı reaktif oksijen türleri doğal olarak oluşmaktadır. Gelişmiş savunma mekanizmaları da bu reaktif türlerin ortadan kaldırılmasını düzenli bir şekilde sağlamaktadır ve bu şekilde normal fizyolojik şartlar altında bu reaktif oksijen türleri organizma için bir tehlike unsuru olmaktan çıkmaktadır. Ancak, eğer bu serbest radikaller ve reaktif oksijen türlerinin üretiminde artış olursa ya da savunma mekanizmalarının bu türleri ortadan kaldırması sürecinde bir sorun meydana gelirse, üretim ve ortadan kaldırma dengesi bozulmakta ve oksidatif stres meydana gelmektedir. Bunun sonucunda, reaktif oksijen türleri ve serbest radikaller sağlıklı doku ve zarlara hasar vererek birçok hastalığın başlanmasına sebep olmaktadır (44, 55, 66).

Çeşitli hastalıkların ve patolojik olguların ya da ilaçların etkinliğinin bir işareti olarak oksidatif stresin tespit edilmesi ve oksidatif stresi işaret eden biyolojik göstergelerin izlenebilirliği klinik çalışmalar açısından son derece önemlidir. Organizmanın tamamının oksidatif hasar altında olması gerekmeksizin, belirli bir organ, doku ya da zarın serbest radikaller tarafından hasara uğratılması oksidatif stresin tespiti için yeterli olmaktadır ve bu hasar sonucu oluşan oksidatif ürünlerin biyolojik gösterge olarak kullanılması mümkündür. Lipidler, karbonhidratlar, proteinler ve nükleik asitler, serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri tarafından oksidatif hasara uğramaktadırlar (66). Oksidatif stres ciddi metabolik bozukluklara ve biyolojik makromoleküllerde ağır hasarlara sebep olmaktadır. Lipidler reaktif oksijen türlerine karşı en zayıf yapılardır (13). Aerobik organizmalarda lipid

peroksidasyonu öncelikle kaçınılması gereken bir durumdur. Çünkü lipid peroksidasyon ürünleri DNA hasarına neden olmakta ve *Na/K-ATPaz* ve glutamat taşıyıcıları gibi proteinlerin etkinliğini engellemektedir. Artan lipid peroksidasyon ve antioksidan korumanın yetersiz kalması durumunda organizmada epoksitler üretilmektedir. Bu epoksitler hücredeki nükleofilik merkezlerle kendiliğinden reaksiyona girmekte ve epoksitin özelliğine bağlı olarak sitotoksik, alerjik, mutajenik ve karsinojenik etkiler meydana gelmektedir. Buna ek olarak oksidatif olaylar eter lipidlerinin etki mekanizmasında da önemli bir rol oynamaktadır ve reaktif oksijen türleri tarafından yükseltgenme sonucu hücresel ilaç hassasiyeti oluşabilmektedir (36). Reaktif oksijen türleri DNA, RNA ve proteinlere kovalent bağlanmaktadır. Proteinler bu durumdan sinyal iletimi, taşıma ve enzim sistemleri gibi çeşitli hücre fonksiyonlarının bozulmasıyla etkilenirler (51). Oksidatif strese sebep olan serbest radikal türüne bağlı olarak DNA'da tek ve çift dal kırıkları, baz modifikasyonları, baz ve halkaların klorlanması ve DNA-protein arası çapraz bağlanmalar görülebilmektedir (12, 18). Oksidatif stres yalnızca sitotoksik bir etki yaratmamakta aynı zamanda yaşamın sürdürülmesi için vazgeçilmez olan hücre zarı fonksiyonlarının düzenlenmesini sağlayan habercilerin uyarılmasında kilit rol oynamaktadır. Hücre içi yükseltgenme ve indirgenme durumunu etkileyerek, protein kinazların etkinleşmesine sebep olmaktadır. Protein kinazlar, hücrenin aktivasyon, çoğalma ve farklılaşma yanıtlarında oldukça önemli role sahiptirler. Apoptoz ve yangısal reaksiyonlar oksidatif stres sonucu oluşan biyolojik süreçler arasındadır (66).

2.2.3. Antioksidan Enzimler

Hem hücre içinde hem hücre dışında bulunabilen, bir substratın oksidasyonunu geciktiren ya da tamamen engelleyen ve bu şekilde serbest radikal hasarını önleyen maddelere "antioksidan" adı verilmektedir (68). Aerobik organizmalar, solunum ve substrat oksidasyonu sonucu oluşan reaktif oksijen türleriyle baş edecek antioksidan enzim sistemlerine sahiptirler. Küçük miktarlarda reaktif oksijen türleri (OH radikali, süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit) iç ve dış uyaranlara karşı olarak organizmada sürekli olarak üretilirler. Reaktif oksijen türlerinin miktarı belirli sınırlar altında hücre içi iletişim, apoptoz, immün sistem ve

mikroorganizmalara karşı savunma sistemlerinde gerçekleşen biyokimyasal reaksiyonlar için vazgeçilmezdir. Ancak reaktif oksijen türleri yüksek miktarlarda üretildiğinde ve antioksidan mekanizmalar bunların ortadan kaldırılması için yetersiz kaldığında, organizmada oksidatif stres belirtileri görülür (36, 55).

2.2.3.1. Süperoksit Dismutaz

Süperoksit dismutaz son derece reaktif olan süperoksit anyonunu O_2^- 'ye ve daha az reaktif olan hidrojen peroksit'e dönüştüren reaksiyonu katalizleyen enzimdir. Bu tepkime oksidatif strese karşı oluşan ilk savunma cevabıdır (20). Bu enzim süperoksit anyonunu aktif bölgedeki geçiş metallere (demir, mangan, bakır) peşpeşe yükseltgenip indirgenmesi ile gerçekleşen bir reaksiyon mekanizması ile çok yüksek reaksiyon hızlarında parçalamaktadır (36).

2.2.3.2. Katalaz

Katalaz, hidrojen peroksit ile reaksiyona girerek su ve moleküler oksijen oluşturmaktadır. Canlılarda, hidrojen peroksit katalaz (CAT) ya da glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ile detoksifiye olmaktadır. Hücreleri kendi içlerinde oluşan hidrojen peroksitten de korumaktadır (36). Katalaz, hidrojen peroksidin yüksek yoğunlukta olduğu durumlarda daha yüksek aktiviteye sahiptir ve GSH-Px'e göre daha önceliklidir (24).

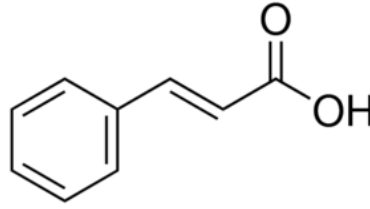
2.2.3.3. Glutatyon Peroksidaz

Glutatyon peroksidaz selenyum içeren bir enzimdir ve hidrojen peroksidin indirgenme tepkimesini katalizlemektedir. Bu yolla memeli hücrelerinin oksidatif hasara karşı korunmasında rol oynamaktadır. Glutatyon metabolizması en önemli antioksidan savunma mekanizmalarından biridir. Glutatyon peroksidaz ve katalaz aynı substratı paylaşan iki mekanizmadır, ancak düşük oksidatif stres durumunda savunmada önceliğin GSH-Px'e ait olduğu bilinmektedir (20, 36).

2.3. SİNNAMİK ASİTLER

Sinnamik asitler bitkilerde doğal olarak (C_6-C_3) bulunan aromatik karboksilik asitlerin bir grubudur. Sinnamik asitler bitkilerin hücre duvarını mekanik olarak

destekleyen polimerik bir materyal olan ligninin şekillenmesinde görev alırlar. Bu aromatik karboksilli asitler bütün yeşil bitkilerde ve çiçekli bitkilerin üreme organlarında bulunur. Sinnamik asitler fenil-propanoidler, kumarinler, lignanlar, izoflavonoidler, flavonoidler, stilbenler, auronlar, antosiyaninler, spermidinler ve taninlere giden biyosentetik yolla elde edilmektedirler. Yeşil bitkilerde bulunan bir propanoid enzim olan *fenilalanin amonyum liyaz* (PAL) sinnamik asitlerin biyosentetik olarak eldesinde ilk basamakta görev yapan enzimdir. Bu enzim L-fenilalanini deamine ederek, sinnamik asitleri oluşturmaktadır. Sinnamik asitler ise farklı enzimatik dönüşümlere uğrayarak, birçok ilgili yan ürünün oluşmasını sağlamaktadır (23).



Şekil 2.4. Sinnamik asitin yapısı (65).

Sinnamik terimi antik çağlardan beri aroma verici, uyarıcı, gaz giderici, insektisid, antiseptik ve dezenfektan olarak kullanılan *Cinnamomum* (tarçın) almıştır. Bilimsel olarak *Cinnamomum zeylanicum* olarak adlandırılan tarçın, CA, sinnamaldehit, müsilaj, tanen, şeker, reçine ve uçucu yağ içeren bir bitkidir. Çeşitli tarçın türlerinin kabuğu tatlı lezzeti ile keskin ve uçucu bir aldehit olan sinnamaldehidi önemli miktarda ihtiva eder. Tarçının içerdiği esansiyel yağlar ve sinnamaldehid hem bakteri hem de mantarlara karşı antimikrobiyal etkinliğe sahiptir. Bitkinin önemli kısmını oluşturan diğer etkin bir fenolik bileşik olan CA'tır. Sinnamik asitler genellikle kuinik asit ile birleşmiş ester halinde bulunurlar. Sinnamik asitler tarçın dışında çay, kahve çekirdeği, mate, kakao, elma, armut, turunçgiller, üzüm, brokoli, karnabahar, pancar, ıspanak, enginar, domates, patates, kereviz ve tahıllarda da bulunur (15, 23, 58).

Bakteriler, mantarlar ve virüslerden kaynaklanan enfeksiyöz hastalıklar, gelişmekte olan ve düşük gelirli ülkeler başta olmak üzere dünya genelinde hala önemli bir sağlık sorunudur. Her yıl milyonlarca kişi akut solunum yolu

enfeksiyonları, sindirim kanalı enfeksiyonları, tüberküloz, sıtma, HIV vb. enfeksiyonlar nedeniyle hayatını kaybetmekte, binlerce kişi ise ihmal edilmiş tropik patojenler ile enfekte olmaktadır. Bu hastalıkların bir kısmı parazit, çoğu ise bakteri ve mantar kaynaklıdır. Antibakteriyel ve antifungal ilaçlar, genel adlarıyla antimikrobialler 1940'lerden beri kemoterapide kullanılmaktadırlar. 1940-1970 yılları arasında ise birçok yeni antimikrobiyal sınıfı klinik kullanıma sunulmuştur. Ancak yeni ilaçların kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, ilk ilaca dirençli suşlar da görülmeye başlanmıştır. Antibiyotiklerin hayvanlar üzerinde ve insanlar tarafından son 40 yılda giderek artan kullanımı, birçok patojenik organizmada direnç meydana gelmesi durumunu tetiklemiştir. Günümüzde yaygın ilaç dirençli tüberküloz, toplumla ilişkili metisilin dirençli *S. aureus* ve tedavide kullanılacak tüm antibiyotiklere dirençli *Klebsilla* ve *Escherichia coli* suşları gibi bazı enfeksiyonların sağaltımı son derece güçleşmiştir ve bu enfeksiyonlar klinisyenlere çok büyük güçlük yaşatmaktadır. Bu durum bahsi geçen enfeksiyonlara karşı yeni ve alışılmadık bir etki mekanizmasıyla mücadele edilmesi gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Sinnamik molekül iskeleti, bu yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi için ilgi çekici bir yapı olarak görülmektedir, ancak etki mekanizması hakkındaki veriler çok sınırlıdır (23).

Sinnamik asit ve türevleri vinil fragmentlerine bağlı olarak yüksek antioksidan aktivite göstermektedirler. Bu özellikleriyle hücre zarlarında lipid peroksidasyonuna bağlı gelişen patolojilerin sağaltımında potansiyel ilaç olarak kullanılabilir olmaları konusunda ilgi çekmektedirler (47). Sinnamik asit ve türevleri eritrositlerden mitokondriyal zarlara monokarboksilat taşınmasını ve parazit gelişimini inhibe etmektedirler. Trans-sinnamik asitin virüsidal aktivitesi olmadığı ancak viral replikasyon halkasını inhibe ettiği bilinmektedir (54).

Son 10 yılda, sinnamik asitler üzerine araştırmacıların ilgileri önemli ölçüde artmıştır. Son çalışmalar ve derlemeler CA'nın tıp alanındaki antikanser, antimalaryal, antifungal, antiinflamatuvar, antimikrobiyal ve antioksidan etkinliği üzerinde yoğunlaşmıştır (65). Ayrıca CA'nın yağ dokusu ve kalp-damar hastalıkları üzerine etkileri de araştırılmıştır (3, 56). Sinnamik asitler seçilmiş bir ilaç ya da farmakoforum (ilacın etkinliğinden sorumlu olduğu düşünülen aktif bölgesi)

etkinliğini, geçirgenliğini, çözünürlüğünü değiştirmek için kullanılır. Sinnamik asitin kimyasal çatısı yeni antimikrobiyaller geliştirmek için oldukça uygun bir yapıdır. Son zamanlarda CA'in *benzoat-4-hidroksilaz* ile etkileşerek antifungal etkisi araştırılmıştır. Sinnamik asitin yapısındaki C₃-C₆'ya gruplar farklı etkinliğe sahip olduğu belirtilmiştir (23).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Kimyasal Maddeler

Orto-fenilfenol (Aldrich P28263),
t-Sinnamik asit (Sigma-Aldrich W228826),
Sodyum klorür (NaCl) (Merck 106400),
Disodyum hidrojen fosfat (Na₂HPO₄) (Merck 106580),
Potasyum dihidrojen fosfat (KH₂PO₄) (Merck 104873),
Hidrojen peroksit (H₂O₂) (Merck 107209),
Trikloroasetik asit (TCA) (Merck 100810),
Etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) (Sigma E5134),
Tiyobarbitürik asit (TBA) (Sigma T5500),
Sodyum hidroksit (NaOH) (Merck 106482),
Sodyum dodesil sülfat (SDS) (Sigma L3771),
Asetik asit (Smyras 64-19-7), Butanol (B4800/17),
Piridin (Sigma-Aldrich 270970), Tris (Sigma T1503),
Ditiyobisnitrobenzoik asit (DTNB) (TCI D0944),
İndirgenmiş glutatyon (Sigma G4251),
NADPH (TCI T0521),
Glutatyon redüktaz (Sigma G3664),
t-Bütilhidroperoksit (Aldrich 458139),
Sodyum potasyum tartarat (Sigma-Aldrich S2377),
Bakır sülfat (CuSO₄) (Aldrich 451657),
SOD kit (Rat super oxidase dismutase ELISA kit EA0168Ra).

3.1.2. Cihazlar ve Laboratuvar Malzemeleri

Otoanalizör (gesanChem-200),
Spektrofotometre (Shimadzu-1700),
ELISA okuyucu (ELx800, Biotek),
Soğutmalı santrifüj (Eppendorf-5810R),
Su banyosu (Memmert WNB 14),

Vorteks (Yellowline TTS2),
pH metre (Metrohm 704).
Magnetik karıştırıcı (IKA-RH Basic 2)
Homojenizatör (Heidolph Silient Crusher M)
Analitik terazi (Shimadzu AY-220)
Hasas terazi (BX 4200H)

3.2. Yöntem

3.2.1. Etik

Araştırma, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu'nun 22/12/2015 tarihli toplantısında alınan 162 no'lu karar doğrultusunda gerçekleştirildi.

3.2.2. Hayvan Materyali

Araştırmada kullanılan sıçanlar Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deneyleleri Hayvanları Üretim ve Deneyleleri Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edildi ve aynı yerde deneyleleri uygulamalar gerçekleştirildi.

3.2.3. Deneyleleri Gruplarının Oluşturulması ve Deneyleleri Protokolü

Araştırmada sağlıklı, 32 adet (yaklaşık 200-300 g ağırlığında 10-12 haftalık) Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı ve her grupta 8 adet olmak üzere 4 grup oluşturuldu (Tablo 3.1). Hayvanlar 12 saat aydınlık 12 saat karanlık periyodunda tutuldu. Tüm hayvanlara *ad libitum* pelet yem ve su verildi.

Tablo 3.1. Araştırmadaki gruplara verilen maddeler ve verildiği günler.

Deneyleleri Grupları	Verilen maddeler	Verildiği günler
Kontrol	Mısır özü yağı	4-24.
OPP	700 mg/kg/c.a./gün OPP	4-24.
<i>t</i> -CA	200 mg/kg c.a./gün <i>t</i> -CA	4-24.
OPP+ <i>t</i> -CA	3 gün önce 200 mg/kg c.a. <i>t</i> -CA ağızdan 4. günden itibaren 200 mg/kg c.a. <i>t</i> -CA ağızdan+700 mg/kg/c.a./gün OPP	1-24.

Ortofenilfenol hayvanlara mısır özü yağı içinde çözdürülerek uygulandı. Hayvanlar 21-23 °C sıcaklık ve % 60-80 nem ortamında tutuldu. Deneme süresi boyunca, % 23 ham protein, % 5 ham selüloz ve 3100 Kcal/kg metabolik enerji içeren sıçan pelet yemi ile beslendi.

3.2.4. Örneklerin Toplanması

Çalışma 25. günde sonlandırıldı, hayvanların tamamı % 2-3 oranında izofluran (inhalasyon) ile anesteziye alınarak kalpten kan alma işlemi gerçekleştirildi ve hayvanlar anestezi altındayken servikal dislokasyon yöntemi ile ötenazi edildi. Kan ve doku (karaciğer, böbrek, idrar kesesi) örnekleri alındı.

3.2.5. Kan ve Doku Analizleri

Deney hayvanlarından kan ile böbrek, karaciğer ve idrar kesesi doku örnekleri alındı.

Kanlar direkt olarak tüplere alındı ve hemoglobin (Hb) değerlerine otoanalizör ile bakıldı. Sonra 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Serumda aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve kreatinin değerlerine otoanalizör ile bakıldı.

3.2.5.1. Eritrositlerin Yıkınması ve Hemolizatın Hazırlanması

Kan K₃EDTA içeren tüplere alındı ve 4 °C de 4000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Plazma kısmı ayrılarak, -20 °C'de analiz yapıncaya kadar saklandı. Geride kalan kısmı, hacminin 3 katı kadar tuzlu fosfat tampon çözeltisi (pH 7,4) eklenerek, 4000 devirde 5 dakika santrifüj edildi ve üstte kalan kısım atıldı. Aynı işlem 3 kez tekrarlandı. Sonra 1 ml eritrosit kısmından alınarak 1:1 hacimde tuzlu fosfat tampon çözeltisi eklendi ve örnekler analize kadar -20 °C'de saklandı.

3.2.5.2. Dokuların Homojenizasyonu ve Homojenatın Hazırlanması

Dokular öncelikli olarak % 0,9'luk tuzlu su ile yıkandı. Dokulardan 1 g alınarak 1/5 oranında hazırlanan tampon (140 mM KCl, 10 mM NaHCO₃, 3 mM KH₂PO₄ ve 2 mM K₂HPO₄/L; 950 ml deiyonize suda çözdürülerek 5 N NaOH ile pH'sı 7,2'ye ayarlandı ve 1000 ml'ye tamamlandı) ile homojenizasyonu yapıldı.

Homojenat daha sonra 15000 devirde 45 dakika (4 °C) santrifüj edildi ve üst kısım ayrıldı. Örnekler analizleri yapılmaya kadar -20 °C’de saklandı.

Eritrositlerde CAT, malondialdehit (MDA), GSH ve GSH-Px düzeyleri, plazmada SOD; karaciğer dokularında CAT, SOD, MDA, GSH ve GSH-Px, böbrek dokularında CAT, SOD, MDA ve GSH ve idrar kesesi dokularında MDA düzeyleri spektrofotometrik olarak ölçüldü.

3.2.5.3. Katalaz Analizi

Eritrosit ve dokularda CAT düzeyleri Aebi (2)’nin bildirdiği yönteme göre yapıldı. Bu yöntemin prensibi, ortama eklenen hidrojen peroksitin örneklerde bulunan katalaz tarafından parçalanması esasına dayanır.

Hemolizat veya homojenattan 50 µl alındı ve 200 µl distile su eklenerek 1:5 oranında seyreltildi. Bu karışımdan 50 µl alınarak 4950 µl fosfat tamponu eklenerek 1:100 oranında ikinci seyreltme yapıldı (toplam seyreltme oranı 1:500). Eş zamanlı olarak kör ve örnek için 2 ml süpernatant alındı, köre 1 ml fosfat tampon çözeltisi, örneğe ise 1 ml hidrojen peroksit-fosfat tamponu çözeltisi eklendi. Absorbanslar 240 nm’de köre karşı 0. ve 30. saniyelerde spektrofotometrede okundu. Katalaz düzeyleri eritrositlerde k/g Hb, dokularda k/g protein olarak ifade edildi.

3.2.5.4. Malondialdehit Analizi

Eritrositlerdeki MDA düzeylerinin ölçümü Yoshioka ve ark. (67)’nin bildirdiği yönteme göre yapıldı. Yöntemin prensibi asit koşullar altında tiyobarbitürik asit ile lipid peroksidasyonun son ürünü olan MDA’nın oluşturduğu pembe renkli ürünün spektrofotometrik olarak ölçümü esasına dayanır.

Hemolizat 1:5 oranında sulandırıldı ve 0,5 ml alındı. Kör için distile su kullanıldı. Sonra sulandırılmış hemolizat ve köre 0,5 ml fosfat tamponu ve 0,5 ml % 15’lik trikloroasetik asit (TCA) eklenerek karıştırıldı ve 2 saat buz keseleri üzerinde tutuldu. 4 °C’de 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Supernatant 1 ml alınarak ve üzerine 75 µl 0,1 M EDTA ve 250 µl % 1’lik tiyobarbitürik asit (TBA) çözeltisi (0,05 N NaOH içinde hazırlanmış) karıştırıldı ve 15 dakika kaynar su banyosunda tutuldu. 532 nm’de köre karşı absorbans spektrofotometrede okundu. Eritrositlerde MDA düzeyleri nmol/g Hb olarak ifade edildi.

Dokulardaki MDA düzeyleri ölçümü Ohkawa ve ark. (43)'nin bildirdiği yöntem temel alınarak yapıldı. Analiz için 100 µl % 8,1 sodyum dodesil sülfat ve 200 µl doku homojenizatu karıştırıldı ve 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Kör için distile su kullanıldı. Üzerine 750 µl % 20'lik asetik asit (pH: 3,5) ve 750 µl % 0,6 TBA eklendi. Kaynar su banyosunda 60 dakika bekletildikten sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. Sonra 2,5 ml butanol:piridin (15:1) karışımı eklendi. Organik (pembe) tabaka ayrıldı ve 532 nm'de köre karşı absorbans spektrofotometrede okundu. Dokulardaki MDA düzeyleri nmol/g protein olarak ifade edildi.

3.2.5.5. Glutatyon Analizi

Eritrositler ve dokulardaki glutatyon düzeyleri Sedlak ve Lindsay'ın (53) bildirdiği yöntemle göre yapıldı. Yöntemin prensibi, 5,5-ditiyo-bis-(2-nitrobenzoik asit)'in (DTNB) bir tiyol bileşiği olan glutatyon ile reaksiyona girerek ve disülfid bağını kırarak 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit (TNB) oluşturması esasına dayanır.

Analizde 700 µl % 15'lik TCA ve 700 µl örnek (kör için distile su) alındı ve 2500 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Sonra 500 µl süpernatant alındı, 2 ml Tris-EDTA ve 100 µl 0,01 M DTNB eklendi ve 5 dakika oda sıcaklığında bekletildi. 412 nm'de absorbans köre karşı spektrofotometrede okundu. Ölçülen GSH aktivitesi eritrosit ve dokularda U/g Hb ve U/g protein olarak ifade edildi.

3.2.5.6. Glutatyon Peroksidaz Analizi

Eritrositler ve dokulardaki GSH-Px düzeyleri ölçümünde Paglia ve Valentine'nin (45) bildirdiği yöntemle göre yapıldı. Yöntemin prensibi NADPH aracılığı ile glutatyon redüktaz kullanılarak indirgenmiş glutatyonun oksidasyonu esasına dayanır.

Analizde kör ve örnek tüplere 100 µl Tris-EDTA (1 M Tris tamponu ve 5 µM EDTA ile hazırlandı), 20 µl 1M indirgenmiş glutatyon, 100 µl 2 µM NADPH ve 100 µl 10 U glutatyon redüktaz ilave edildi. Örnek tüplere 10 µl hemolizat veya homojenat ile karıştırıldı ve 37 °C'de 10 dakika bekletildi. Reaksiyon 7 µM t-butilhidroperoksit eklenmesiyle başlatıldı ve 340 nm'de 0. ile 2,5. dakikalarda spektrofotometrede ölçüldü. Ölçülen GSH-Px aktivitesi eritrosit ve dokularda sırasıyla U/g Hb ve U/g protein olarak ifade edildi.

3.2.5.7. Süperoksit Dismutaz Analizi

Plazma ve dokulardaki SOD düzeyleri ticari kit (Rat Super Oxidase Dismutase ELISA Kit EA0168Ra) kullanılarak yapıldı. Analiz kit prosedürüne göre gerçekleştirildi.

Standart solüsyonlardan ve plazma/doku örneklerinden kuyucuklara (kuyucuklardan birisine sadece sulandırma çözeltisi konuldu) 50 µl konuldu, sonra üzerine biotinylated antijen ilave edilerek 37 °C'de 60 dakika bekletildi. Kuyucuklar buffer solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Sonra üzerine 50 µl avidin-HRP ilave edilerek 37 °C'de 60 dakika bekletildi. Daha sonra 5 kez yıkandı. Her bir kuyucuğa 50 µl substrat A ve sonra 50 µl substrat B ilave edilerek 10 karanlıkta bekletildi. Kuyucuklara 50 µl stop çözeltisi konularak iyice karıştırıldı ve 450 nm'de 10 dakika içinde ELISA okundu. Ölçülen SOD aktivitesi eritrosit ve dokularda U/g Hb ve U/g protein olarak ifade edildi.

3.2.5.8. Dokularda Total Protein

Dokulardaki total protein yoğunluğu Gornal ve ark. (21) bildirdiği Biüret metoduna göre yapıldı. Yöntemin prensibi Biüret ayracında bulunan Cu^{+2} 'nin proteinlerin yapısındaki azot atomları ile mavi renkli kompleks oluşturması ve bu kompleksin 540 nm'de absorbansının ölçülmesine dayanmaktadır.

Analizde 1 ml homojenat üzerine (kör için 1 ml su üzerine) 4 ml Biüret ayıracı (N-K Tartarat+ $CuSO_4$) karıştırılarak oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi. Absorbans 540 nm'de spektrofotometrede okundu.

3.3. İstatistiksel Hesaplamalar

İstatistiksel hesaplamalarda "SPSS 16.0" programı kullanıldı. Çalışmada veriler aritmetik ortalama±standart hata ile ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile yapıldı. Gruplar arasındaki farklılıklar "Tukey" testi ile belirlendi. $p<0,05$ önemli olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Ortofenilfenol verilen grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum AST, ALT ve kreatinin değerlerinde önemli düzeyde ($p<0,05$) bir artış tespit edildi. Ortofenilfenol+t-CA birlikte verildiği grupta ise, OPP tek başına verildiğinde artan AST, ALT ve kreatinin değerlerinde önemli düzeyde ($p<0,05$) bir düşüşün olduğu belirlendi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların serum AST, ALT ve kreatinin düzeyleri.

Parametreler	Gruplar			
	Kontrol	OPP	t-CA	OPP+t-CA
AST	139,67±2,91 ^a	319,32±3,92 ^d	160,13±3,41 ^b	245,76±3,13 ^c
ALT	79,14±1,18 ^a	166,86±5,15 ^c	79,88±2,11 ^a	116,38±0,50 ^b
Kreatinin	0,48±0,01 ^a	4,58±0,21 ^c	0,48±0,01 ^a	0,96±0,02 ^b

Değerler aritmetik ortalama ± standart hatayı ifade eder.

a, b, c, d. Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar istatistiksel olarak önemlidir ($p<0,05$).

Ortofenilfenol verilen grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CAT ve MDA miktarlarında önemli düzeyde ($p<0,05$) artış; GSH, GSH-Px ve SOD miktarlarında ise önemli düzeyde ($p<0,05$) düşüş tespit edildi. Ortofenilfenol+t-CA birlikte verildiği grupta ise, OPP tek başına verildiğinde artan CAT ve MDA miktarlarında önemli düzeyde ($p<0,05$) düşüş, GSH, SOD ve GSH-Px miktarlarında ise önemli düzeyde ($p<0,05$) artış tespit edildi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Grupların kan CAT, GSH, GSH-Px, SOD ve MDA düzeyleri.

Parametreler	Gruplar			
	Kontrol	OPP	t-CA	OPP+t-CA
CAT	15,98±0,27 ^a	143,12±2,90 ^d	24,12±0,57 ^b	65,62±0,92 ^c
GSH	2,69±0,03 ^d	0,31±0,02 ^a	2,33±0,07 ^c	1,77±0,04 ^b
GSH-Px	169,67±3,32 ^c	34,60±1,29 ^a	184,45±2,37 ^d	96,70±0,39 ^b
SOD	2081,30±36,54 ^c	674,70±3,88 ^a	2141,00±8,40 ^c	1455,00±34,99 ^b
MDA	126,85±3,22 ^a	573,20±13,65 ^c	151,75±4,09 ^a	318,48±2,75 ^b

a, b, c, d. Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar istatistiksel olarak önemlidir ($p<0,05$).

CAT: Katalaz (k/g Hb) GSH: Glutasyon (U/g Hb) MDA: Malondialdehit (μ M/g Hb)

GPx: Glutasyon Peroksidaz (U/g Hb) SOD: Süperoksit Dismutaz (U/g Hb)

Ortofenilfenol verilen grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında karaciğerde CAT ve MDA miktarlarında önemli düzeyde ($p<0,05$) artış; SOD, GSH ve GSH-Px miktarlarında ise önemli düzeyde ($p<0,05$) düşüş tespit edildi. Ortofenilfenol+t-CA birlikte verildiği grupta ise, OPP tek başına verildiğinde artan CAT ve MDA miktarlarında önemli düzeyde ($p<0,05$) düşüş; SOD, GSH ve GSH-Px miktarlarında ise önemli düzeyde ($p<0,05$) artış tespit edildi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Grupların karaciğer dokusunda GSH, GSH-Px, MDA, CAT ve SOD düzeyleri.

Parametreler	Gruplar			
	Kontrol	OPP	t-CA	OPP+ t-CA
GSH	31,97±1,44 ^c	6,18±0,22 ^a	29,43±1,46 ^c	17,19±0,49 ^b
GSH-Px	267,79±6,93 ^c	56,40±0,41 ^a	269,82±4,26 ^c	128,22±1,77 ^b
MDA	1087,70±0,07 ^a	3217,70±26,76 ^d	1215,40±38,38 ^b	2135,10±4,77 ^c
CAT	171,68±6,26 ^a	1770,10±8,74 ^d	373,18±8,32 ^b	836,80±5,54 ^c
SOD	2423,90±46,63 ^c	946,09±22,20 ^a	2350,50±40,89 ^c	1475,70±21,19 ^b

Değerler aritmetik ortalama ± standart hatayı ifade eder.

a, b, c, d. Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar istatistiksel olarak önemlidir ($p<0,05$).

GSH: U/g protein GPx: U/g protein MDA: µM/g protein

CAT: Katalaz (k/g protein) SOD: Süperoksit Dismutaz (U/g Hb)

Ortofenilfenol verilen grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında böbrek dokusunda CAT ve MDA miktarlarında önemli düzeyde ($p<0,05$) bir artış; GSH ve SOD miktarlarında ise önemli düzeyde ($p<0,05$) bir düşüş tespit edildi. Ortofenilfenol+t-CA'in birlikte verildiği grupta ise, OPP tek başına verildiğinde artan CAT ve MDA miktarlarında önemli düzeyde ($p<0,05$) bir düşüş, GSH ve SOD miktarlarında ise önemli düzeyde ($p<0,05$) bir artış tespit edildi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Grupların böbrek dokusunda GSH, CAT, MDA ve SOD düzeyleri.

Parametreler	Gruplar			
	Kontrol	OPP	t-CA	OPP+t-CA
GSH	27,35±0,59 ^d	5,24±0,33 ^a	24,89±0,69 ^c	16,09±0,49 ^b
CAT	187,78±4,99 ^a	1968,80±75,40 ^d	549,86±8,77 ^b	1023,60±80,79 ^c
MDA	1325,20±31,64 ^a	3064,70±51,23 ^c	1297,20±27,15 ^a	2182,30±31,17 ^b
SOD	2068,90±14,80 ^c	1026,30±8,18 ^a	2112,60±8,54 ^c	1746,00±24,58 ^b

a, b, c, d. Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar istatistiksel olarak önemlidir ($p<0,05$).

Ortofenilfenol verilen grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında idrar kesesi dokusunda MDA miktarında önemli düzeyde ($p<0,05$) bir artış tespit edildi. OPP+t-CA'in birlikte verildiği grupta ise, OPP tek başına verildiğinde artan MDA miktarında önemli düzeyde ($p<0,05$) bir düşüş tespit edildi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Grupların idrar kesesi dokusunda MDA düzeyleri.

Parametreler	Gruplar			
	Kontrol	OPP	t-CA	OPP+ t-CA
MDA	1264,00±25,50 ^a	3228,20±12,69 ^c	1307,50±26,90 ^a	2013,40±19,73 ^b

a, b, c. Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar istatistiksel olarak önemlidir ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA

Turunçgillerin hasat sonrası korunması ve depolanması başta olmak üzere, fungisid ve dezenfektan amaçlı olarak da yaygın kullanım alanı bulan OPP geniş spektrumlu antimikrobiyal bir maddedir (9, 32, 39). Bu yaygın kullanım alanına bağlı olarak tüketicilerin sürekli maruziyeti nedeniyle, birçok çalışmaya konu olmuştur. Ortofenilfenolün güçlü akut ve kronik toksisitesi, mutajenitesi, teratojenitesi, genotoksisitesi ve üreme sistemi üzerine etkileri *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarla araştırılmaktadır. Etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, yapılan çalışmalarda sıçanlarda reaktif oksijen türlerinin oluşumunu indükleyerek idrar kesesi başta olmak üzere böbrek ve karaciğer dokularında hasara yol açtığı bildirilmiştir (9).

Sinnamik asit *in vitro* ve *in vivo* ortamlarda oksidatif stres, kalp hastalıkları, kanser ve yangısal hastalıklara karşı koruyucu ya da durdurucu etkilere sahip olduğu bilinen bir antioksidan maddedir. Sinnamik asit ve benzerlerinin fenol türevlerinin yarattığı oksidatif stres üzerine antioksidan aktivitesi, ortama bir elektron ya da hidrojen atomu vererek, oluşan fenoksil radikalının kararlı hale getirilmesini sağlamalarına dayandırılmaktadır (52).

Bu çalışmada OPP verilen grupta serum ALT, AST ve kreatinin düzeylerinde artış tespit edilmiştir. Nakagawa ve Tayama (39) yaptıkları çalışmada sıçanlara ağızdan tek doz 700 ve 1400 mg/kg c.a. OPP vermişler, 6. ve 24. saatlerde serum ALT ve AST düzeylerini ölçmüşlerdir. Araştırmanın sonucunda ALT ve AST düzeylerinde kontrol grubuna göre çok az bir artış olduğunu, ancak bu sonucun anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Araştırmanın sonuçları akut tek doz OPP verilmesi ve serum ALT/AST düzeylerinin tespit edilme aralıklarının kısa olması sebebiyle bu çalışma ile uyum göstermemektedir. Ortofenilfenol+t-CA verilen gruplarda ALT, AST ve kreatinin değerlerinde OPP verilen gruba göre önemli düzeyde düşüş tespit edilmiştir. El-Sayed ve ark. (15) sıçanlarda yaptıkları çalışmada cis-platin verilen gruplarda kreatinin değerlerinde görülen artışın, *cis-platin+t-CA* verilen grupta düştüğünü belirtmişlerdir. Bu sonuçlar, bizim çalışmamız ile uyumludur. Tohamy ve ark. (58) farelerde *cis-platinle* indüklenen karaciğer ve böbrek hasarı üzerine CA'in koruyucu etkinliği ile ilgili yaptıkları çalışmada *cis-*

platinle yükselen ALT, AST ve kreatinin değerlerinin, *cis*-platin+t-CA verilen grupta düştüğünü bildirmişlerdir.

Bu çalışmada kanda OPP verilen grupta CAT ve MDA değerlerinde anlamlı düzeyde artış, SOD, GSH ve GSH-Px değerlerinde ise anlamlı düzeyde düşüş tespit edilmiştir. Karaciğer dokusunda OPP verilen grupta CAT ve MDA değerlerinde anlamlı düzeyde artış, SOD, GSH ve GSH-Px değerlerinde ise anlamlı düzeyde düşüş tespit edilmiştir. Böbrek dokusunda OPP verilen grupta CAT ve MDA değerlerinde anlamlı düzeyde artış, SOD ve GSH değerlerinde ise anlamlı düzeyde düşüş tespit edilmiştir. İdrar kesesi dokusunda OPP verilen grupta MDA değerinde anlamlı düzeyde artış tespit edilmiştir. Nakagawa ve Tayama (39) OPP verilen gruplarda karaciğer ve böbrekte GSH depolarının azaldığını belirtmişlerdir. Bu sonuç, çalışmamız ile uyum içindedir. Li ve ark. (34) yaptıkları çalışmada HepG2 hücrelerinde OPP'nin GSH düzeylerinde anlamlı düşüşe sebep olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda OPP'nin GSH düzeylerini önemli ölçüde düşürdüğü görülmektedir.

Bu çalışmada kanda OPP+t-CA birlikte verildiğinde OPP verilen gruba göre SOD, GSH ve GSH-Px miktarlarında önemli düzeyde artış; MDA ve CAT miktarında önemli düzeyde düşüş olduğu görülmüştür. Karaciğer dokusunda OPP+t-CA birlikte verildiğinde OPP verilen gruba göre SOD, GSH ve GSH-Px değerlerinde önemli düzeyde artış; MDA ve CAT değerlerinde önemli düzeyde düşüş olduğu görülmüştür. Böbrek dokusunda OPP+t-CA birlikte verildiğinde OPP verilen gruba göre SOD ve GSH miktarlarında önemli düzeyde artış; MDA ve CAT miktarlarında önemli bir düşüş olduğu görülmüştür. İdrar kesesi dokusunda OPP+t-CA birlikte verildiğinde OPP verilen gruba göre MDA miktarında önemli düzeyde düşüş olduğu görülmüştür. Patra ve ark. (46) farelerde siklofosfamidle indüklenen kemik iliği ve dalakta oluşan oksidatif hasara karşı farklı dozlarda CA'in koruyucu etkisini araştırmışlar ve siklofosfamid+t-CA verilen gruplarda MDA düzeylerinde düşüş, CAT, SOD ve GSH-Px düzeylerinde artış tespit etmişlerdir. El-Sayed ve ark. (15) sıçanlarda *cis*-platinle indüklenen böbrek hasarı üzerine CA'in koruyucu etkilerini araştırmışlardır. *cis*-platin verilen grupta kontrole göre GSH, GSH-Px, SOD ve CAT değerlerinde düşüş, MDA değerinde ise artış olduğunu, *cis*-platin+t-CA verilen

grupta ise değerlerin kontrol grubuna yaklaştığını tespit etmişlerdir. Abd El-Raouf ve ark. (1) sıçanlarda *cis*-platinle indüklenen dalak hasarı üzerine CA ve sinnamaldehitin koruyucu etkinliğini araştırmışlardır. *cis*-platin verilen grupta MDA miktarında artış ve CAT miktarında dūřuř, *cis*-platin+ *t*-CA verilen grupta ise CAT miktarının yūkselerek, MDA değerinin ise dūřerek kontrol grubu değerlerine yaklaştığını bildirmişlerdir. Tohamy ve ark. (58) farelerde *cis*-platinle indüklenen bōbrek ve karaciğer hasarına karşı CA'in koruyucu etkilerini araştırdıkları çalışmada, bōbrek ve karaciğer dokularından *cis*-platin verilen grupta MDA miktarında artış ve GSH miktarında dūřuř olduğunu, *cis*-platin+ *t*-CA verilen grupta MDA değerlerinin dūřtūęu ve GSH değerlerinin arttığını bildirmişlerdir. Yan ve ark. (65) yaptıkları çalışmada etanol ile indüklenen karaciğer hasarına karşı CA'in ve sirinjik asitin koruyucu etkisini incelemişlerdir. Etanol verilen grupta GSH, GSH-Px ve CAT dūzeylerinde oluşan dūřuřuř, etanol+*t*-CA verilen gruplarda artarak kontrol grubu değerlerine yaklaştığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar yaptıkları çalışmalarla oksidatif hasara karşı CA'in koruyucu etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada da, OPP ile indüklenen oksidatif strese karşı CA'in koruyucu etkisi olduğu tespit edilmiştir.

Bu alıřmada OPP tarafından indüklenen oksidatif stresten dolayı GSH depolarındaki tūkenme, SOD ve GSH-Px enzimlerinde dūřuř ve lipid peroksidasyon ūrūnū olan MDA dūzeyinde ve CAT enzim dūzeyinde artıř, *t*-sinamik asit verildięinde GSH, SOD ve GSH-Px dūzeylerinde artıř, CAT ve MDA dūzeylerinde dūřuř ile kendini gōstermiřtir. Nakagawa ve Tayama (39) yaptıkları çalıřmada OPP'nin *in vitro* mikrozomal monooksijenaz sistemi ile PHQ ve PBQ'ya dōnūřtūęūnū, bu metabolitlerin oldukça reaktif olduęunu ve sūlfidriyle baęımlı enzimleri inhibe etme potansiyeline sahip olduklarını, öncelikle hūcreler arası GSH depolarını tūkettiklerini ve ardından protein yapılarındaki sistein içeren yapılara karřı ataęa geçtiklerini bildirmiřlerdir. Reitz ve ark. (50) yaptıkları çalıřmada ¹⁴C-iřaretli OPP'nin *in vitro* geri dōnūřūmsūz olarak mikrozomal makromolekūllere, *in vivo* karacięer ve bōbrekteki makromolekūllere baęlandıęını bildirmiřlerdir. Murata ve ark. (38) da yaptıkları *in vitro* alıřmada, OPP'nin metabolitlerine dōnūřmesi sırasında fazla miktarda hidrojen peroksitin oluřtuęunu ve buna baęlı olarak da idrar

kesesi başta olmak üzere diğer dokularda da DNA hasarına ve bunun sonucu mutajenik ve karsinojenik etkilere neden olduğunu bildirmişlerdir.

Canlılar farklı oksidatif stres koşullarında, antioksidan enzim sistemlerini artırarak ya da azaltarak, bu durumla baş etmeye çalışmaktadır. Organizmanın üretmiş olduğu serbest radikaller, bir taraftan antioksidan enzimler tarafından parçalanarak az zararlı ya da zararsız metabolitlere dönüşürken, bir diğer taraftan da normal koşulların üzerinde serbest radikal üretimi nedeniyle antioksidan enzim sisteminde artış ya da düşüş şeklinde değişiklikler meydana gelmektedir. Bu çalışmada OPP'nin metabolizması sırasında etkin metabolitlere (PBQ ve PHQ) dönüşürken süperoksit anyonunun oluşması ve bunun SOD enzimi aracılığıyla hidrojen peroksite dönüşmesi, bu enzim düzeyindeki düşüşün sebebi olabilir. Daha sonra oluşan hidrojen peroksit miktarı azken GSH-Px enzimi aracılığıyla detoksifiye olduğundan, bu durum GSH-Px düzeyindeki düşüşü açıklayabilir. Katalaz enzim düzeyindeki artışın sebebi ise, ortamda hidrojen peroksit miktarı artmaya devam ettikçe, bununla mücadele etmek için organizmanın antioksidan enzim sistemini uyarması olabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Antibiyotiklerin hayvanlar üzerinde ve insanlar tarafından son 40 yılda giderek artan kullanımı, birçok patojenik organizmada direnç meydana gelmesi durumunu tetiklemiştir. Bu durum enfeksiyonlara karşı yeni ve alışılmadık bir etki mekanizmasıyla mücadele edilmesi gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Sinnamik molekül iskeleti, bu yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi için ilgi çekici bir yapı olarak görülmektedir. Çalışmada elde edilen bulgular uygulanan dozda ve belirtilen sürede OPP'nin kan ve idrar kesesi, böbrek, karaciğer dokularında oksidatif hasara neden olduğunu göstermiştir. Oluşan oksidatif hasara karşı koruyucu etkisi incelenen *t*-CA ise kendi başına herhangi bir zarar yol açmamış ve OPP ile birlikte verildiği çalışma grubunda oksidatif stres parametrelerini geriletici bir etki yaratmıştır. Sinnamik asitin bu koruyucu etkisiyle OPP ve benzer yapı ve etki mekanizması gösteren maddelerle maruziyet öncesi gıda ya da yemlere bir katkı maddesi olarak ya da olası zehirlenme durumlarında tedaviye destek olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Sinnamik asitin koruyucu etkinliğiyle ilgili daha fazla *in vivo* çalışmaların yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Abd El-Raouf OM, El-Sayed el SM, Manie MF** (2015): Cinnamic acid and cinnamaldehyde ameliorate cisplatin-induced splenotoxicity in rats. *J Biochem Mol Toxic*, **29**, 426-431.
2. **Aebi H** (1984): Catalase *in vitro*. *Methods Enzymology*, **105**, 121-126.
3. **Alam A, Subhan N, Hossain H, Hossain M, Reza HM, Rahman M, Ullah O** (2016): Hydroxycinnamic acid derivatives: a potential class of natural compounds for the management of lipid metabolism and obesity. *Nutr Metab*, **13**, doi: 10.1186/s12986-016-0080-3.
4. **Appel KE** (2000): The carcinogenicity of the biocide ortho-phenylphenol. *Arch Toxicol*, **74**, 61-71.
5. **Bajaj KL, Miller IR, Bhatia IS** (1976): Metabolism of 2-hydroxybiphenyl and 4-hydroxybiphenyl in albino mice. *Indian J Exp Biol*, **14**, 329-331.
6. **Balakrishan S, Eastmond DA** (2006): Micronuclei and cell proliferation as early biological markers of ortho-phenylphenol-induced changes in the bladder of male F344 rats. *Food Chem Toxicol*, **44**, 1340-1347.
7. **Bartels MJ, McNett DA** (1996): Quantitation of ortho-phenylphenol metabolites in rat urine samples from a ³²P-postlabeling study. *Dow Chemical*, Study ID K-001024-062.
8. **Birden E, Sahiner UM, Sackesen MD, Erzurum S, Kalayci O** (2012): Oxidative stress and antioxidant defense. *WAO Journal*, **5**, 9-19.
9. **Bomhard EM, Brendler-Schwaab SY, Freyberger A, Herbold BA, Leser KH, Richter M** (2002): o-Phenylphenol and its sodium and potassium salts: a toxicological assessment. *Crit Rev Toxicol*, **32**, 551-625.
10. **Brusick D** (2005): Analysis of genotoxicity and the carcinogenic mode of action for ortho-phenylphenol. *Environ Mol Mutagen*, **45**, 460-481.
11. **Christenson WR, Whale BS, Bartels MJ, Cohen SM** (1996): Technical grade ortho-phenylphenol: A ³²P-postlabeling study to examine the potential for the formation of DNA adducts in the urinary bladder of male rats. *The Dow Chemical Inc. Laboratory Project ID 94-972-AV*.
12. **Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J** (2003): Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. *Faseb J*, **17**, 1195-1214.

13. **De Zwart LL, Meerman JHN, Commandeur JNM, Vermeulen NPE** (1999): Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and inhumans. *Free Radic Biol Med*, **26**, 202-226.
14. **DPR** (2007): Ortho-Phenylphenol and sodium ortho-phenylphenate Risk Characterization Document Dietary Exposure. California Environmental Protection Agency, ABD (<http://www.cdpr.ca.gov/docs/risk/rcd/opp.pdf>) Erişim Tarihi: 10.10.2014.
15. **El-Sayed el SM, Abd El-Raouf OM, Manie MF** (2013): Comparative study of the possible protective effects of cinnamic acid and cinnamaldehyde on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *J Biochem Mol Toxic*, **29**, 426-431.
16. **EPA-US** (2006): Orthophenylphenol and orthophenylphenol salts: AD DRAFT Risk Assessment for the Reregistration Eligibility Decision (RED) Document. Case No. 2575, PC Codes: 064103, 064104, 064108, 064116. PreliminaryRiskAssessment (https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/reregistration/red_G-92_28-Jul-06.pdf) Erişim Tarihi: 10.10.2014.
17. **Ernst W** (1965): Umwandlung und Ausscheidung von 2-Hydroxydiphenyl bei der Ratte. *Arzneimittelforschung*, **15**, 632-636.
18. **Evans MD, Cooke MS** (2004): Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *BioEssays*, **26**, 533-542.
19. **Fujii T, Hiraga K** (1985): Carcinogenicity testing of sodium ortho-phenylphenate in F344 rats. *J Saitama Med School*, **12**, 277-287.
20. **Gilbert DL, Colton CA** (2002): Reactive Oxygen Species in Biological Systems: An Interdisciplinary Approach. Mc Graw –Hill New York, 856-867.
21. **Gornal AC, Bardawill CJ, David MM** (1949): Protein-Biuret colorimetric method. *Journal Biol Chem*, **177**, 751-766.
22. **Grossman J** (1995): What's hiding under the sink: dangers of household pesticides. *Environ Health Perspect*, **103**, 550-554.
23. **Guzman JD** (2014): Natural cinnamic acids, synthetic derivatives and hybrids with antimicrobial activity. *Molecules*, **19**, 19292-19294.

24. **Halliwell B** (1974): Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase: solutions to the problem of lung with oxygen. *New Phyto*, **73**, 1075-1086.
25. **Halliwell B, Cross CE, Gutteridge JMC** (1992): Free radicals, antioxidants and human disease: Where are we now? *J Lab Clin Med*, **119(6)**, 598-620.
26. **Hiraga K, Fujii T** (1981): Induction of tumors of the urinary system in F344 rats by dietary administration of sodium o-phenylphenate. *Food Cosmet Toxicol*, **19**, 303-310.
27. **Hiraga K, Fujii T** (1984): Induction of tumors of the urinary bladder in F344 rats by dietary administration of o-phenylphenol. *Food Chem Toxicol*, **22**, 865-870.
28. **Honma Y, Kakizoe T, Komatsu H, Nijima T, Sugimura T** (1983): Increased agglutinability of bladder epithelial cells by concanavalin A in rats fed several biphenyl derivatives. *J Cancer Res Clin Oncol*, **106**, 176-178.
29. **Jang H, Nde C, Toghrol F, Bentley WE** (2008): Microarray analysis of toxicogenomic effects of ortho-phenylphenol in *Staphylococcus aureus*. *BMC Genomics*, **9**, 411, doi: 10.1186/1471-2164-9-411.
30. **Kaneda M, Teramoto S, Shingu A, Shirasu Y** (1978): Teratogenicity and dominant-lethal studies with o-phenylphenol. *J Pest Sci*, **3**, 365-370.
31. **Kurutaş BE, İnanç GF, Kılınç M** (2004): Serbest Radikaller. *Arşiv*, **13**, 120-131.
32. **Kwok ESC, Silva M** (2013): Re-Evaluation of developmental and reproductive toxicity of ortho-phenylphenol (OPP) and sodium ortho-Phenylphenate. *Cell Dev Biol*, **2(3)**, 1-12, doi:10.4172/2168-9296.1000123.
33. **Leeuwenburgh C, Heinecke JW** (2001): Oxidative stress and antioxidants in exercise, *Curr Med Chem*, **8(7)**, 829-838.
34. **Li J, Yang G, Wang S, Jiang L, Liu X, Geng C, Zhong L, Chen M** (2012): The protective effects of hydroxytyrosol against ortho-phenylphenol-induced DNA damage in HepG2 cells, *Toxicol Mech Methods*, **22(6)**, 432-437.
35. **Lyr H** (1995): *Aromatic hydrocarbon fungicides and their mechanism of action*. In: *Modern selective fungicides*. Gustav Fischer, p: 75-98.

36. **Mates JM, Perez-Gomez C, De Castro NI** (1999): Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem*, **32(8)**, 595-603.
37. **McCord J** (1993): Human disease, free radicals and the oxidant/ antioxidant balance. *Clin Biochem*, **26**, 351-357.
38. **Murata M, Moriya K, Inoue S, Kawanishi S** (1999): Oxidative damage to cellular and isolated DNA by metabolites of a fungicide ortho-phenylphenol, *Carcinogenesis*, **20(5)**, 851-857.
39. **Nakagawa Y, Tayama K** (1988): Effect of buthionine sulfoximine on ortho-phenylphenol-induced hepato- and nephrotoxic potential in male rats. *Arch Toxicol*, **62**, 452-457.
40. **Nakamura K, Iguchi S, Ikeda T, Hiraga K** (1981): Subacute toxicity of o-phenylphenol by food administration to male rats. *Ann Report Tokyo Metro Lab PH*, **32**, 33-39.
41. **Nakao T, Ushiyama K, Kabashima J, Nagai F, Nakagawa A, Ohno T, Ichikawa H, Kobayashi H, Hiraga K** (1983): The metabolic profile of sodium o-phenylphenate after subchronic oral administration to rats. *Food Chem Toxicol*, **21**, 325-329.
42. **Nde CW, Jang HJ, Toghtol F, Bentley WE** (2008): Toxicogenomic response of *Pseudomonas aeruginosa* to ortho-phenylphenol. *BMC Genomics*, **9**, 473, doi:10.1186/1471-2164-9-473.
43. **Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K** (1979): Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*, **95(2)**, 351-358.
44. **Pacifici RE, Davies KJ** (1991): Protein, lipid and DNA repair systems in oxidative stress: The free radical-theory of aging revisited. *Gerontology*, **37**, 166-180.
45. **Paglia DE, Valentine WN** (1967): Studies on the quantitative and qualitative characterisation of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Met*, **70**, 158-169.
46. **Patra K, Bose S, Sarkar S, Rakshit J, Jana S, Mukherjee A, Roy A, Mandal DP, Bhattacharjee S** (2012): Amelioration of cyclophosphamide induced myelosuppression and oxidative stress by cinnamic acid. *Chem Biol Interact*, **195**, 231-239.

47. **Perez-Alvarez V, Bobadilla RA, Muriel P** (2001): Structure–hepatoprotective activity relationship of 3,4-dihydroxycinnamic acid (caffeic acid) derivatives. *J Appl Toxicol*, **21**, 527-531.
48. **Perruchon C, Patsioura V, Vasileiadis S, Karpouzas DG** (2016): Isolation and characterisation of a *Sphingomonas* strain able to degrade the fungicide ortho-phenylphenol. *Pest Manag Sci*, **72**, 113-124.
49. **Raha S, Robinson BH** (2000): Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *Trends Biochem Sci*, **25**, 502-507.
50. **Reitz RH, Fox TR, Quast JF, Hermann EA, Watanabe PG** (1983): Molecular mechanisms involved in the toxicity of o-phenylphenol and its sodium salt. *Chem Biol Interact*, **43**, 99-119.
51. **Reznick AZ, Packer L** (1994): Oxidative damage to proteins: Spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol*, **233**, 357-363.
52. **Santos PMP, Vieira AJSC** (2013): Antioxidising activity of cinnamic acid derivatives against oxidative stress induced by oxidising radicals, *J Phys Org Chem*, **26**, 432-439.
53. **Sedlak J, Lindsay RH** (1968): Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem*, **25**, 192-205.
54. **Sharma P** (2011): Cinnamic acid derivatives: A new chapter of various pharmacological activities, *J Chem Pharm Res*, **3(2)**, 403-423.
55. **Sies H** (1997): Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. *Exp Physiol*, **82**, 291-295.
56. **Song F, Li H, Sun J, Wang S** (2013): Protective effects of cinnamic acid and cinnamic aldehyde on isoproterenol-induced acute myocardial ischemia in rats. *J Ethnopharmacol*, **150**, 125-130.
57. **St John MK, Arnold LL, Cano M, Johansson SL, Cohen SM** (2001): Dietary Effects of ortho-phenylphenol and sodium ortho-phenylphenate on rat urothelium. *Toxicol Sci*, **59(2)**, 346-351.

58. **Tohamy AA, Aref MA, Moneim AAE, Sayed RH** (2016): Cinnamic acid attenuates cisplatin-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity. *J Bas Environ Sci*, **3**, 1-9.
59. **Ushiyama K, Kabashima J, Nakao T** (1982): Metabolism of 2-phenylphenol (OPP) in rats: metabolic profile of OPP in rats fed dietary for long period. *Ann Rep Tokyo Metr Res Lab PH*, **33**, 455-457.
60. **Ushiyama K, Kabashima J, Nakao T** (1983): Metabolism of o-phenylphenol sodium salt (OPPNa) in rats: dose response of metabolic profile of OPP. *Ann Rep Tokyo Metr Res Lab PH*, **34**, 297-298.
61. **Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J** (2007): Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*, **39**, 44-84.
62. **Wahle BS, Christenson WR** (1996): Technical grade ortho-phenylphenol: A combined chronic toxicity/oncogenicity testing study in the rat. Bayer Corp., Report No. 92-272-sc.
63. **Wahle BS, Christenson WR, Lake SG, Elcock LE, Moore KD, Sangha GK, Thyssen JH** (1997): Technical grade ortho-phenylphenol: a combined chronic toxicity /oncogenicity testing study in the rat. *Toxicologist*, **36**, 341 (Abstract).
64. **WHO** (2003): 2-Phenylphenol in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality (http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/2phenylphenol.pdf) Erişim Tarihi: 10.10.2014.
65. **Yan SL, Wang ZH, Yen HF, Lee YJ, Yin MC** (2016): Reversal of ethanol-induced hepatotoxicity by cinnamic and syringic acids in mice. *Food Chem Toxicol*, **98**, 119-126.
66. **Yoshikawa T, Naito Y** (2002): What is Oxidative Stress?, *Japan Med Assoc J*, **45(7)**, 271-276.
67. **Yoshioka T, Kawada K, Shimada T, Mori M** (1979): Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated oxygen toxicity in the blood. *Am J Obstet Gynecol*, **135**, 372-376.
68. **Young ID** (2005). *Medical Genetics*. Oxford University Pres. p: 52-56.

69. **Zimmerman BJ, Granger DN** (1994). Mechanisms of reperfusion injury.
Am J Med Sci, **307**, 284–292.



ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Selinay Başak ERDEMLİ KÖSE

Doğum Yeri ve Yılı : Ankara/ 21 Şubat 1987

Medeni Hali : Evli

Yabancı Dili : İngilizce

Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti

T.C. Kimlik No : 10426177996

Telefon No : 0533 4464412

Elektronik Posta : sberdemli@mehmetakif.edu.tr

İletişim Adresi : Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi

Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü

İstiklal Yerleşkesi/BURDUR



Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Lise: Ankara Atatürk Anadolu Lisesi, 2005, Ankara

Lisans: Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, 2009, Ankara

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl (Mesleki Deneyim):

1. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü 2009-

Katıldığı Kurslar

1. III. Bilimsel Araştırmalarda Deney Hayvanları Kullanımı Kursu, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, 2014.