

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI



**ERDOSTEİN UYGULANMIŞ RAT' LARDA TOTAL ANTİOKSİDAN
KAPASİTE (TAS), TOTAL OKSİDAN KAPASİTE (TOS) VE
OKSİDATİF STRES İNDEKSİ (OSİ) DEĞERLERİNİN
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gürkan BAYTAR

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Sedat MOTOR

HATAY – 2015

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**ERDOSTEİN UYGULANMIŞ RAT'LARDA TOTAL ANTİOKSİDAN
KAPASİTE (TAS), TOTAL OKSİDAN KAPASİTE (TOS) VE
OKSİDATİF STRES İNDEKSİ (OSİ) DEĞERLERİNİN
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gürkan BAYTAR

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Sedat MOTOR

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2014-12080 nolu proje olarak desteklenmiştir.

HATAY – 2015

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**ERDOSTEİN UYGULANMIŞ RAT' LARDA TOTAL ANTİOKSİDAN
KAPASİTE (TAS), TOTAL OKSİDAN KAPASİTE (TOS) VE
OKSİDATİF STRES İNDEKSİ (OSİ) DEĞERLERİNİN
İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gürkan BAYTAR

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 10/09/ 2015 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri başkanı: Yrd.Doç. Dr. Sedat MOTOR

Üye : Prof.Dr. Ali ÖZCAN

Üye : Doç.Dr. Oktay Hasan ÖZTÜRK

.....
.....
.....

Bu tez, Enstitümüz Tıp Biyokimya Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

Doç. Dr. Yaşar ERGÜN
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimime başladığım andan itibaren desteğini her zaman yanımda hissettiğim, akademik bilgi ve tecrübeleriyle çalışmalarıma büyük bir özveri ile katkıda bulunan tez danışmanım değerli hocam sayın Yrd.Doç.Dr. Sedat MOTOR'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocalarım sayın Doç.Dr. Zafer YÖNDEN ve Doç.Dr. O. Hasan ÖZTÜRK'e,

Akademik bilgi ve tecrübeleriyle çalışmalarıma katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ali ÖZCAN ve Yrd. Doç. Dr. Oğuzhan ÖZCAN'a,

Yüksek Lisans ders dönemleri ve tez sürecinde desteklerini esirgemeyen Arş.Gör.şahin ÖZTÜRK'e,

Büyük bir fedakarlık ve anlayışla her konuda olduğu gibi yüksek lisans eğitimim boyunca da beni destekleyen aileme, yakınlarıma ve arkadaşlarıma teőkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
ÇİZELGE DİZİNİ.....	VII
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.Erdosteine.....	4
2.2.Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres.....	7
2.2.1.Serbest Radikallerin Hücreler Üzerine Etkileri.....	11
2.2.2.Reaktif Oksijen Türleri (ROS).....	12
2.2.2.1 Singlet Oksijen (1O_2).....	12
2.2.2.2. Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$).....	13
2.2.2.3. Hidrojen Peroksit (H_2O_2).....	13
2.2.2.4. Hidroksil Radikali (OH^{\cdot}).....	14
2.2.2.5. Nitrik Oksit (NO).....	15
2.2.3. Serbest radikallerin organizmaya etkileri.....	16
2.2.3.1. Membran Lipitleri Üzerine Etkileri.....	16
2.2.3.2. Karbonhidratlara etkileri.....	17
2.2.3.3. Proteinlere etkileri.....	17
2.3.Antioksidan Savunma Sistemleri.....	18
2.3.1.Enzimatik antioksidanlar.....	19
2.3.1.1. Süperoksit dismutaz enzimi.....	19
2.3.1.2. Glutasyon peroksidaz enzimi (GPX).....	20
2.3.1.3. Glutasyon Redüktaz (GR).....	20
2.3.1.4. Glutasyon S-transferaz.....	21
2.3.1.5. Katalaz enzimi.....	21
2.3.2. Enzimatik olmayan antioksidanlar.....	21

2.3.2.1. E vitamini (α – tokoferol).....	21
2.3.2.2. C vitamini (Askorbik asit).....	21
2.3.2.3. β Karoten.....	21
2.3.2.4. Glutasyon (GSH)	22
2.4.Transaminazlar (Aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz).....	22
2.4.1.Aspartat Aminotransferaz.....	23
2.4.2.Alanin Aminotransferaz	24
3. GEREÇ YÖNTEM	25
3.1.Analiz Yöntemleri.....	25
3.2.TAS Hesaplanması.....	25
3.3.TOS Hesaplanması.....	26
3.4.OSİ Hesaplanması.....	26
3.5.İstatistik.....	26
4. BULGULAR	28
4.1.Erdosteine Verilen Ratlarda Serum TAS Düzeyleri	28
4.2.Erdosteine Verilen Ratlarda Serum TOS Düzeyleri	29
4.3.Erdosteine Verilen Ratlarda Serum OSİ Düzeyleri	29
4.4.Erdosteine Verilen Ratlarda Serum ALT Düzeyleri.....	30
4.5.Erdosteine Verilen Ratlarda Serum AST Düzeyleri	30
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ.....	37
7. KAYNAKLAR.....	38
ÖZGEÇMİŞ	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Erdosteın.....	4
Şekil 2.2. Redükte Glutayon.....	5
Şekil 2.3. Sisteın Molekül Yapısı.....	5
Şekil 2.4. Homosisteın Molekül Yapısı.....	5
Şekil 2.5. N-Asetilsisteın (NAC).....	5
Şekil 2.6. Metiyonin Molekül Yapısı.....	7
Şekil 2.7. Homosisteın Molekül Yapısı.....	7
Şekil 2.8. Düşük ağırlıklı Glutatyon'un sentezi ve antioksidan aktivitesindeki döngüsü.....	8
Şekil 2.9. Reaktif Oksijen Türleri, Reaktif Nitrojen türleri ve onlara karşı oluşturulan antioksidan savunma.....	9
Şekil 2.10. Serbest Radikaller ve Antioksidant Savunma.....	10
Şekil 2.11. Fenton reaksiyonu.....	14
Şekil 2.12. Haber – Weiss reaksiyonu.....	14
Şekil 2.13. Nitrik oksit sentezi.....	15
Şekil 2.14. Malondialdehit (MDA).....	16
Şekil 2.15. Lipid peroksidasyonu.....	17
Şekil 2.16. SOD ile katalizlenen tepkime.....	20
Şekil 2.17. Glutatyon peroksidaz (GPX).....	20
Şekil 2.18. Glutatyon redüktaz (GR).....	20
Şekil 2.19. Aminotransferaz reaksiyonu.....	22
Şekil 2.20. Piridoksal fosfat ve piridoksamın fosfatın birbirine dönüşümleri.....	23
Şekil 2.21. Aspartat Aminotransferaz.....	23
Şekil 2.22. Alanin aminotransferaz.....	24
Şekil 4.1. Erdosteın verilen ratlarda TAS düzeyleri.....	29
Şekil 4.2. Erdosteın verilen ratlarda TOS düzeyleri.....	29
Şekil 4.3. Erdosteın verilen ratlarda OSİ düzeyleri.....	30
Şekil 4.4. Erdosteın verilen ratlarda ALT düzeyleri.....	30
Şekil 4.5. Erdosteın verilen ratlarda AST düzeyleri.....	31

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Kan hücreleri ve çeşitli dokularda oksidatif strese ilişkin olarak önem taşıyan tepkimeler (Murray).....	15
Çizelge 4.1. Erdosteine verilen ratlarda TAS, TOS ve OSI seviyeleri.	28
Çizelge 4.2. Erdosteine verilen ratlarda ALT ve AST seviyeleri.	28

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
BLM	Bleomisin
CAT	Katalaz
CCl ₄	Karbontetraklorür
Cys	Sistein
DNA	Deoksiribonükleik asit
ERD1	Erdostein 1 mg/kg grubu
ERD10	Erdostein 10 mg/kg grubu
ERD50	Erdostein 50 mg/kg grubu
Fe ²⁺	Ferröz
Fe ³⁺	Ferrik
GR	Glutasyon redüktaz
GSH	Redükte glutasyon
GPX	Glutasyon peroksidaz
GSSG	Okside glutasyon
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
LOO [·]	Peroksi radikali
LPO	Lipit peroksidasyonu
NaHCO ₃	Sodyum bikarbonat
NAC	N-Asetil sistein
NO	Nitrik oksit
NO ₂	Azot dioksit
MDA	Malondialdehit
¹ O ₂	Singlet oksijen
O ₂ ^{·-}	Süperoksid radikali
OH [·]	Hidroksil radikali
OOH [·]	Perhidroksil
ONOO ⁻	Peroksinitrit
PUFA	Poliansature Yağ Asitleri
RAT	Dişi Wistar Albino
RNS	Reaktif Nitrojen Türleri
-SH	Tiyol grubu
ROS	Rreaktif Oksijen Türevleri
SOD	Süperoksit Dismutaz
TAS	Total Antioksidan Kapasite
TBARS	Tiyobarbitürik asit
TOS	Total Oksidan Kapasite

ÖZET

Erdosteine uygulanan RAT' larda Total Antioksidan Kapasite (TAS), Total Oksidan Kapasite (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSI) Değerlerinin İncelenmesi

Erdosteine, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve kronik bronşitin akut alevlenmesinde mukolitik olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Asetil sistein ile aynı gruptan bir tiyol derivesi olan erdosteinein, yüksek ve düşük doz (1mg/kg/gün, 10mg/kg/gün, 50mg/kg/gün) olarak oksidan ve antioksidan sistem üzerinde etkisi incelendi.

Bu çalışmada, 8-12 haftalık, 250±20 g ağırlığında 32 adet dişi wistar albino rat kullanıldı. Hayvanlar rastgele seçilerek 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubu (n=8), Erdosteine 1 mg/kg/gün grubu (ERD1) (n=8), Erdosteine 10 mg/kg/gün grubu (ERD10) (n=8) ve Erdosteine 50 mg/kg/gün grubu (ERD50) (n=8) olarak dizayn edildi. Kontrol grubu hariç, tüm ratlara 24 saat arayla 5 gün boyunca bulunduğu gruba göre oral gavajla günde bir kez 1/10/50 mg/kg erdosteine (toplam 0.3 ml), ad libitum standart yem ve su verildi. Kontrol grubuna, 24 saat arayla 5 gün boyunca oral gavajla 0.3 ml 10 kez seyreltilmiş Sodyum Bikarbonat (NaHCO₃), ad libitum standart pellet yem ve su verildi. Bu sürenin sonunda ratlar derin anestezi altında intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edildi. Daha sonra alınan kanlar 4000 rpm 10 dakika santifrüj edildi. Elde edilen serumlar önce -20 °C, sonra da -80 °C'ye kaldırılmıştır. Total Oksidan Kapasite (TOS), Total Antioksidan Kapasite (TAS) seviyeleri, Aspartat Aminotransferaz (AST) seviyeleri ve Alanin Aminotransferaz (AST) seviyeleri biyokimya otoanalizör cihazı (Abbot, Wiesbaden, Germany) ticari kitler (Rel Assay Diagnostics kit) kullanılarak ölçüldü. Ayrıca Oksidatif Stres İndeksi (OSI); TOS (µmol H₂O₂ equivalent/L)/TAS(mmol Troloxequivalent/L) formülü ile hesaplandı. TAS, TOS ve OSI değerlendirildiğinde farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. Aynı şekilde erdosteine verilmesinin AST değerlerini istatistiksel olarak anlamlı arttırmadığı, fakat ALT değerlerini istatistiksel olarak anlamlı arttırdığı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Erdosteine, RAT, Total Antioksidan Kapasite (TAS), Total Oksidan Kapasite (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSI)

ABSTRACT

Erdosteine Applied RAT 's Total Antioxidant Status in (TAS), Total Oxidant Status (TOS) and Oxidative Stress Index (OSI) Values Investigation

Erdosteine is frequently used as a mucolytic chronic obstructive in pulmonary disease (COPD) and chronic bronchitis acute exacerbation. High dose and low dose (1mg/kg/day, 10mg/kg/day, 50mg/kg/day) erdosteine, which a thiol derivate of the same acetyl cysteine, effects were examined on the oxidant and antioxidant systems.

In this study, 32 Wistar albino rats, which was 8-12 weeks old and weighing 250 ± 20 g, were used. Animals were randomly divided into 4 groups; . Control group (n = 8), Erdosteine 1 mg/kg /day group (ERD1) (n = 8), Erdosteine 10 mg / kg / day group (ERD10) (n = 8) and Erdosteine 50 mg / kg / day group (ERD50) (n = 8) were designed. Except the control group, all rats were feed for 5 days once daily with 1,10,50 mg / kg erdosteine (total 0.3 mL), adlibit standard feed and water by oral gavage. The control group were feed for 5 days once daily with 10 times diluted Sodium Bicarbonate (NaHCO_3) (0,3 ml) and adlibit standard chow and water. At the end of this period, the rats were sacrificed by taking arterial blood under deep anesthesia. The blood was centrifuged at 4000 rpm for 10 minutes. The serum samples quickly stored at -20 and afterwards -80° C. Total Oxidant Statur (TOS) and Total Antioxidant Status (TAS), Aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) enzyme levels were determined by autoanalyzer (Abbot, Wiesbaden, Germany) using commercial kits (Rel Assay Diagnostics kit). Also, Oxidative Stress Index (OSI) values were calculated by formula $\text{TOS} (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equivalent/L})/\text{TAS}(\text{mmol Troloxequivalent/L})$. There was no significant difference between TAS, TOS and OSI parameters. Likewise, the administration's erdosteine do not increase AST values significantly, but increase ALT values is significantly.

Key words: Erdosteine, RAT, Total Antioxidant Status (TAS), Total Oxidant Status (TOS) and oxidative stress index (OSI)

1. GİRİŞ

Erdosteine [N-(carboxymethylthioacetyl)-homocysteine thiolactone], kronik obstrüktif akciğer hastalığı'nda (KOAH) bronşiyal sekresyonun akışkanlığını arttıran ve bakteri adhezyonunu azaltıcı gibi pozitif etkileriyle günümüzde kullanılan multifaktöriyel bir ilaçtır (Dal Negro 2008). Erdosteine tiyol grubu içeren aktif metabolitleri sayesinde hipersekresyonlu akut ve kronik akciğer hastalıklarında mukus akışkanlığını arttırmak için on yıldan daha fazla süredir tedavi amaçlı kullanılmaktadır (Moretti 2007). Erdosteine, üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) ve özellikle kronik bronşit ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) durumlarında solunum yollarında biriken yoğun mukusun atılmasında etkilidir (Tayfun 2014).

Mukolitik ajanlar antitusif etkilerini mukus yoğunluğunu azaltarak ve siliar fonksiyonu güçlendirerek sergileyebilir. Bu yüzden öksürüğü iyileştirmede mukolitik ajanların sürekli olarak etkili olduğu kabul edilmektedir. Erdosteine bir mukolitik ajan olmasına rağmen antitusif etkileri klinik deneylerde kanıtlanmıştır. Son on yılda, hayvan modellerinde çeşitli çalışmalardan elde edilen veriler erdosteine'nin indirekt olarak antiinlamatuvar mekanizmalar üzerinde de etkili olabileceğini ortaya çıkarmıştır (Dal Negro 2008). Klinik ve deneysel çalışmalar da erdosteine'nin oksidatif strese karşı potansiyel koruyucu molekül olduğu gösterilmiştir (Gurel ve ark. 2004). Son zamanlarda plasebo çalışmalarına karşı kontrollü çalışmaların verilerinde erdosteine'nin KOAH'lı sigara kullananlarda antioksidant özelliği olduğu da tespit edildi (Dal Negro 2008). Bu nedenle Erdosteine birçok hastalıkta serbest radikallerin neden olduğu zararların önlenmesinde umut veren bir ilaç gibi görünmektedir (Yesilyurt ve ark. 2011).

Dış yörüngesinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron taşıyan reaktif atom ya da moleküllere "serbest radikal" denir. Eşlenmemiş elektronlar oldukça reaktif olup, biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir (Marzatico ve ark. 1993). Serbest radikaller hücrelerimizde DNA'ya, proteinlere ve lipitlere saldırarak makromoleküllere zarar vermektedir (Winczura ve ark. 2012). Canlı hücrelerde bulunan protein, karbohidrat, lipid ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu engelleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denmektedir (Halliwell 1991a).

Serbest radikallerin zararlı etkilerini nötralize eden endojen antioksidan maddeler ve antioksidan enzimler insan vücudunda üretilmektedir (Jacob ve ark. 1996).

Oksidanların düzeylerindeki artışa ve/veya antioksidanların düzeyindeki azalmaya bağlı olarak dengenin oksidatif yöne sapması birçok hastalığın patogenezi ile ilişkili olan oksidatif strese neden olur (Cochrane 1991). Oksidatif stres, moleküler ve hücresele doku hasarı olarak bilinmektedir (Valko ve ark. 2007). Çeşitli analitik yöntemlerle birçok oksidan [Singlet Oksijen (1O_2), Süperoksid Radikali ($O_2^{\cdot-}$), Hidrojen Peroksit (H_2O_2), Hidroksil Radikali, Nitrik Oksit (NO)] ve antioksidan molekülün [Süperoksit dismutaz enzimi, Glutasyon peroksidaz enzimi (GPX), Glutasyon Redüktaz, Glutasyon S-transferaz, Katalaz enzimi, E vitamini (α – tokoferol), C vitamini (Askorbik asit), β Karoten, Glutasyon (GSH)] serum veya plazma düzeyleri ayrı ayrı ölçülebilir (Tarpey ve ark. 2004). Ayrıca son yıllarda serum veya plazmadaki oksidanları ve antioksidanları total olarak ölçen daha pratik yöntemler geliştirilmiştir. “Total Oksidan Kapasite (TOS)” ve “Total Antioksidan Kapasite (TAS)” olarak ifade edilen bu ölçümler, oksidan ve antioksidanların ayrı ayrı ölçülmesinden daha kolay ve ucuza mal olmaktadır (Erel 2004a, 2005, Ghiselli ve ark. 2000, Tarpey ve ark. 2004).

TOS plazma ve vücut sıvılarındaki bütün oksidanların etkilerini yansıtır (Erel 2004a). TAS (total antioksidan kapasite) plazmada ve vücut sıvıları serbest radikallerin saldırısına karşı organizmanın total antioksidan korumasını yansıtır. OSİ (oksidatif stres indeksi) ise total plazma TOS’un TAS’ a oranıdır ve oksidatif stress indikatörüdür (Rabus ve ark. 2008). Plazma TAS, TOS, OSİ; oksidasyon ve antioksidasyon arasındaki redoks balansı yansıtır. TAS, TOS ölçümü oksidative durumun tahmini için yararlı testlerdir (M. Aslan ve ark. 2011).

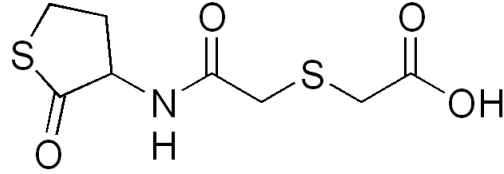
Literatürde daha önce yapılan erdostein çalışmalarında toksik madde uygulanarak erdosteinin oksidan-antioksidan mekanizma üzerinde ve/veya hepatik toksisite üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Biz bu çalışmamızla, diğerlerinden farklı olarak yüksek ve düşük dozlarda (1mg/kg/gün, 10mg/kg/gün, 50mg/kg/gün) sadece erdostein uygulamasının karaciğer üzerine toksik etkisi olup olmadığını, aynı şekilde yüksek ve düşük dozlarda (1mg/kg/gün, 10mg/kg/gün, 50mg/kg/gün) erdostein uygulamasının oksidan-antioksidan etkilerinin araştırılmasını amaçladık. Erdostin® 300 mg kapsül prospektüsü (Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.) uygun kullanım kısmında; yetişkinlerde günde 2 kez 1’er (2*1) kapsül şeklinde 7-10 gün ile sınırlandırılmıştır. Prospektüste erdosteinin güvenli kullanım aralığı

ortalama 7-10 günlük sürede ve 1200 mg/gün dozunu geçmeyen Şeklinde ifade edilmiştir. Bu tavsiye edilen 1200 mg/gün'den daha yüksek dozlarda ve 7-10 günden daha uzun süreli erdosteine kullanımının toksik etki oluŐturabileceđi prospektüs bilgisi olarak söylenmiŐtir. Biz de bu bilgiler iŐıđında teorik olarak toksik etki oluŐturmayacađı düşünülen 5 gün süreli kullanımı seçtik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Erdosteine

Erdosteine son yıllarda klinikte kullanımı önerilen tiyol türevi mukoaktif bir ilaçtır (Dechant ve ark. 1996). Biri alifatik yan zincirinde diğeri heterosiklik halka içerisinde olmak üzere iki sülfür atomu içerir (Braga ve ark. 2000). Erdosteine serbest tiyol gruplarına sahip değildir, fakat hepatik metabolizmden sonra SH grubuna sahip metabolitleri elde edilir (Braga ve ark. 2000). Bu -SH gruplarının indirgeme potansiyelleri erdosteine antioksidan özellikleri ve radikal temizleyici özelliğini oluşturur (Inglesi ve ark. 1994).

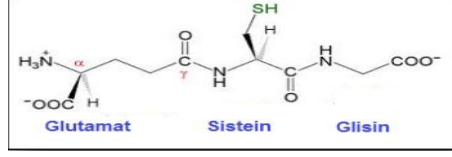


Şekil 2.1. Erdosteine (<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Erdosteine.png>)

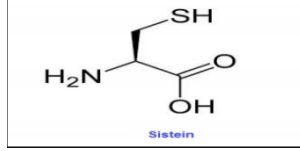
Erdosteine akut ve kronik akciğer hastalıklarının tedavisi için kullanılan bir ilaçtır. Birçok çalışmada kronik bronşit ve KOAH tedavisi için etkili olduğu gösterilmiştir (Cazzola ve ark. 2010). Bakteriyal adhezyonu önleyici özelliklere sahiptir (Titti ve ark. 2000).

Tiyol karbon atomuna bağlı bir hidrojen ve bir sülfürden oluşan sülfidril grup içeren organik bileşimin bir sınıfı olup, ayrıca metakarpan olarak da bilinir (Sen ve ark. 2000). Plazma tiyol havuzu sistein (cys), sisteinilglisin, glutatyon, homosistein, γ -glutamilsistein gibi düşük ağırlıklı tiyollerden oluşur (Turell ve ark. 2013).

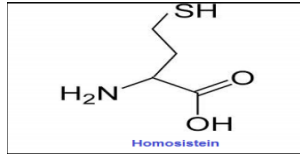
NAC (N-Asetil sistein), sistein amino asidinin bir asetil türevi ve güçlü bir indirgeyici ajandır. Mukosiliar atılımı artırarak mukus vizkozitesini azaltan bir mukolitik ajandır. Glutatyonun perkürsörü olarak NAC gastrointestinal sistemde sisteine deasetile edilir. NAC disülfid bağlarını indirgeyerek oksidan türleri nötralize edebilir. NAC intraselüler sistini sisteine dönüştürerek akciğerlerde intraselüler GSH (Glutatyon)'u in vivo olarak artırır. NAC in vitro ve in vivo olarak en çok çalışılan tiyol molekülüdür. Preklinik çalışmalarda oral olarak uygulanan NAC ratlarda elastaz ile indüklenmiş amfizemi azalttığı gösterilmiştir (Rahman ve ark. 2012, Rubio ve ark. 2004).



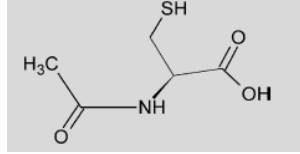
Şekil 2.2. Redükte Glutayon (Kartakanatlı 2014).



Şekil 2.3. Sistein Molekül Yapısı (Kartakanatlı 2014).



Şekil 2.4. Homosistein Molekül Yapısı (Kartakanatlı 2014)



Şekil 2.5. N-Asetilsistein (NAC) (Rahman ve ark. 2012)

Tiyoller (R-SH), oksidanlar ve disülfid (RS-SR) bağlar tarafından oksidan reaksiyona maruz kalır (Cremers ve ark. 2013). Disülfid bağı kovalent bağıdır. Ayrıca SS-bağı yada disüfid bağı diye adlandırılır. Oksidatif stres altında, sistein (cys) kalıntılarının oksidasyonu protein tiyol grupları ile düşük molekül ağırlıklı tiyoller arasında karma disülfidlerin reversibl formuna yol açabilir. Oluşan disülfid bağları tekrar tiyol tiyol (SH-SH) gruplarına indirgenir; böylece dinamik tiyol-disülfid homestasisi sürdürülür (Jones ve ark. 2009). Dinamik tiyol-disülfid homestasis durumu antioksidan koruma, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptozis ve hücrel sinyal mekanizmasında kritik rol alır (Biswas ve ark. 2006, Circu ve ark. 2010). Dinamik tiyol-disülfid homestasis'in birçok hastalıklarda artan bir şekilde ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca anormal tiyol-disülfid homestasis durumu diyabet (Matteucci ve ark. 2010), kardiyovasküler hastalık (Go ve ark. 2011), kanser (Prabhu ve ark. 2014), romatid artrit (Tetik ve ark. 2010), edinilmiş

bağışıklık yetersizliği sendromu (AİDS) (Sbrana ve ark. 2004) ve karaciğer hastalığını (Kuo ve ark. 2014) içeren birçok hastalığın patogeneğinde rol oynar. Bu yüzden dinamik tiyol-disülfid homostazisinin belirlenmesi çeşitli normal ya da anormal biyokimyasal süreçler üzerinde değerli bilgiler sağlar (Erel ve ark. 2014).

İndirgeme yeteneği tiyollerin önemli karakteristik özelliklerindedir. Bu yüzden oksidan-tiyol etkileşiminde oksidan tiyolün indirgeyici gücü sayesinde daha az toksik bir yapıya dönüşür, tiyol ise disülfür formuna (R-S-S-R) yükseltgenir. Bir tiyol (R-SH), -SH grubundan bir H atomu kaybı ve kükürttten bir elektron kaybıyla bir thiyl radikali (R-S[•]) oluşur. Thiyl radikalleri kararsızdır ve disülfür haline dönüşebilir (Wlodek 2002).

Erdostein (N-carboxymethylthioacetyl-homosysteine thiolactone)'in metabolit I, II ve III olmak üzere üç aktif metaboliti vardır.

- Metabolit I; N-tiyoglikol homosistein,
- Metabolit II; N-asetil homosistein,
- Metabolit III; homosistein'dir.

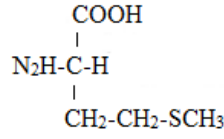
Eliminasyon yarılanma ömrü 1.4 saat olan erdostein plazma proteinlerine bağlanır. Erdostein, oral alım sonrası çabuk emilir. Emilim gıdadan etkilenmez. Bağırsaklardan absorblandıktan sonra portal dolaşıma geçen erdostein karaciğerde aktif metabolitlerine dönüşür. Aktif metabolitlerinin üçü de serbest radikal temizleyici ve mukolitik etki göstermektedir. Ayrıca serbest radikallerin oluşumunu engelleme ve elastaz enziminin aktivitesini inhibe etme özelliği de bulunmaktadır (Titti ve ark. 2000).

Solunum sisteminde bakterinin mukozaya yerleşmesinde en önemli aşama olan adezyonu önleyen erdostein, kullanılan antibiyotiğin balgamdaki yoğunluğunda artış sağlayarak antibiyotikler ile sinerjik etki oluşturur. Erdostein, bakteri fimbriasındaki disülfid bağlarını kırarak bakterinin hücre reseptörüne bağlanmasını sağlayan kimyasal yapıyı bozar ve anti-adeziv etki gösterir. Anti-adheziv etkisi kanıtlanmış tek mukolitik ajandır (Braga ve ark. 1999).

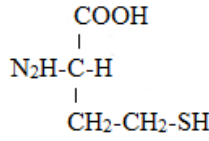
Tiyol içeren düşük molekül ağırlıklı endojen bileşik homosistein; temel bir aminoasit olan metiyonin metabolizmasında oluşan ara üründür (Vecsei ve ark. 1990).

Homosistein, metiyonin metabolizmasının ara ürünüdür. İnsan vücudunda bilinen hiçbir proteinin yapısına katılmayan bir amino asittir. Metiyonin metabolizmasında ve tiyol bileşiklerinin metabolik yollarında önemli görevleri olan homosistein, non-esansiyel (endojen) bir amino asittir. Homosistein biyosentezindeki tek kaynak olan metiyonin

esansiyel (eksojen)dir. Çoğunlukla hayvansal gıdalardan sağlanır. Bu nedenle homosistein de kaynağı itibariyle esansiyel olarak kabul edilir (Finkelstein 1998)



Şekil 2.6. Metiyonin Molekül Yapısı (Kılıç Baygıtalp 2012)



Şekil 2.7. Homosistein Molekül Yapısı (Kılıç Baygıtalp 2012)

2.2. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

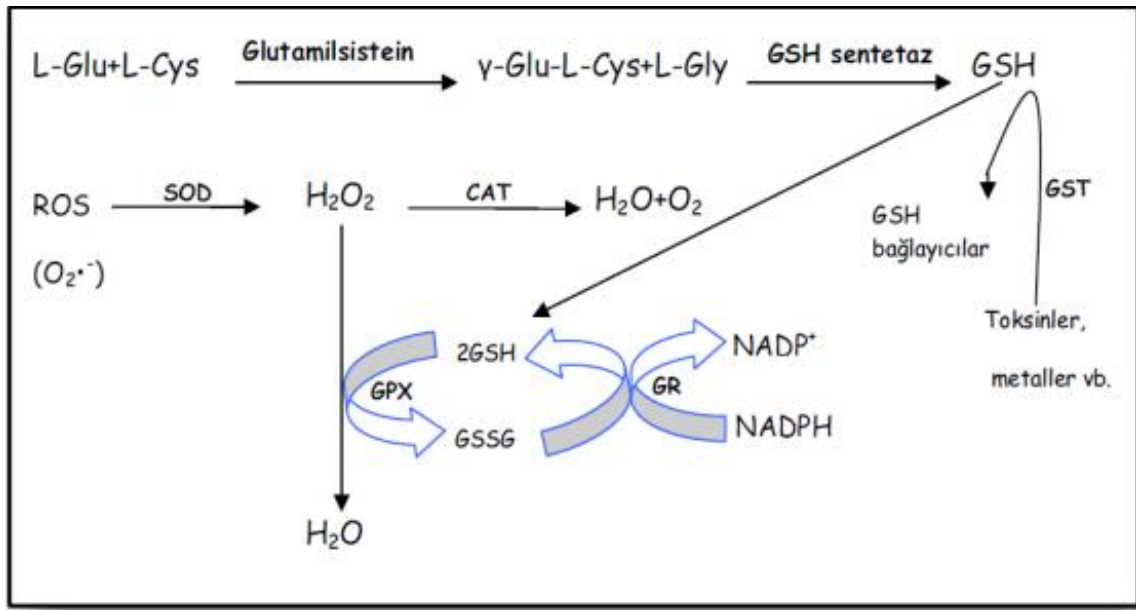
Oksijen canlılar için yaşamsal öneme sahip olan bir molekül olup, hücrede enerji üretim süreçlerinde kullanılmaktadır (Vaya 2013, Winczura ve ark. 2012). Serbest oksijen radikalleri enerji elde etme süreçlerinin doğal bir yan ürünüdür. Serbest oksijen radikalleri yüksek düzeyde reaktif ve potansiyel olarak zararlı maddelerdir (Vaya 2013). Serbest radikaller hücrelerimizde DNA'ya, proteinlere ve lipitlere saldırarak zarar verirler (Winczura ve ark. 2012). Serbest radikallerin zararlı etkilerinden korunmak için hücreler serbest radikalleri nötralize eden antioksidanlar üretir (Jacob ve ark. 1996).

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların detoksifikasyon hızı bir denge içerisinde olup, bu durum oksidatif denge olarak adlandırılmaktadır. Bu denge, hücreyi serbest radikallerin olumsuz etkilerinden korur. Denge serbest radikaller lehine bozulursa hücrede serbest radikallerin miktarı artar. Serbest radikallerin hücrede artışı ve hücre fonksiyonları üzerinde yaptıkları olumsuz etki 'oksidatif stres' olarak tanımlanır (Jacob ve ark. 1996).

Serbest radikallerin atomlarında elektronlar orbital adı verilen uzaysal bölgede çiftler halinde bulunurlar. Atomlar arasında etkileşimle bağlar oluşur ve moleküler yapı meydana gelir. Serbest radikaller, atomik ya da moleküler yapılarda eşlenmemiş tek elektron bölümleri olduğundan başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine girerler (Haleng ve ark. 2007).

En dış orbitalinde bir ya da daha fazla eşleştirilmemiş elektron bulunduran atom ya da moleküller serbest radikal olarak adlandırılır (R. Aslan ve ark. 2014, Halliwell 2012). Serbest radikaller yüksek derecede kararsız ve reaktif moleküllerdir. Serbest radikallerin elektronları hücre içinde diğer moleküllerle etkileşim içerisinde olurlar ve protein, lipid, DNA, nükleotid gibi önemli biyolojik materyallere zarar verirler (Kopani ve ark. 2006).

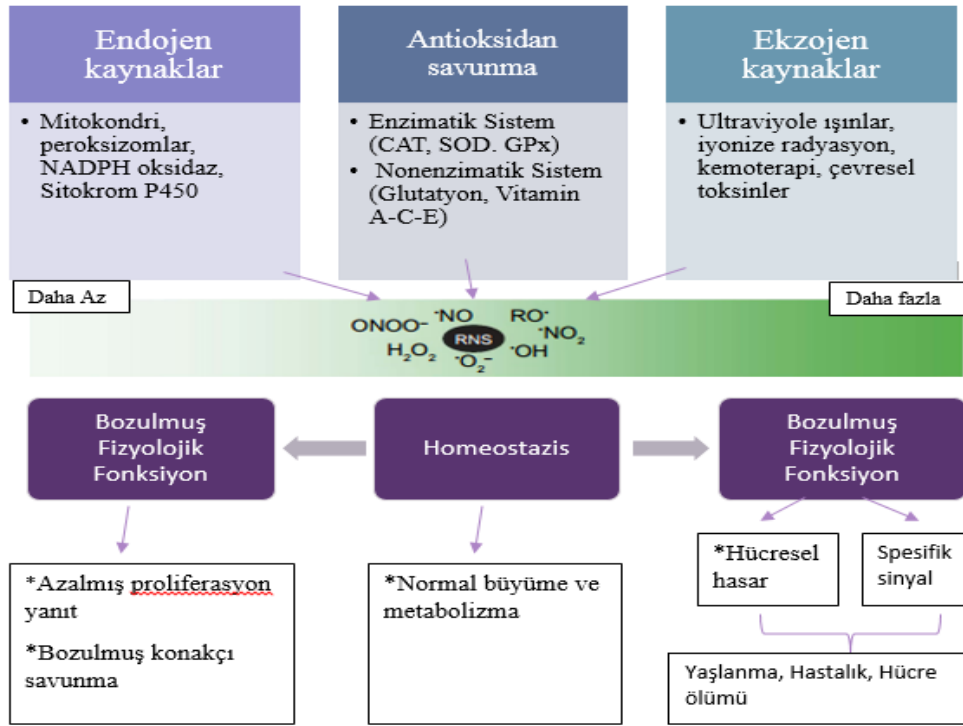
Serbest radikaller nitrik oksit (NO), süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil (OH^{\cdot}) ve lipid peroksit radikalleri (LPO) gibi değişik kimyasal yapılara sahiptir (Thomas 1995). Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikal grubudur (Paradies ve ark. 2010). Son derece etkin olan ve hücre hasarına yol açan süperoksitler, bakırlı bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) aracılığıyla hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene dönüştürülür (Qi ve ark. 1997). Süperoksitlerden daha zayıf etkiye sahip olan H_2O_2 , dokularda bulunan katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimlerle su ve oksijen gibi daha zayıf etkili ürünlere dönüştürülerek etkisiz hale getirilir (Valko ve ark. 2007).



Şekil 2.8. Düşük ağırlıklı Glutatyon'un sentezi ve antioksidan aktivitesindeki döngüsü

Serbest radikaller, organizmada normal hücre metabolizması sırasında oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında oluşabildiği gibi çeşitli dış kaynaklı nedenlerle de oluşabilir. Serbest radikal oluşturan kaynaklar endojen ve ekzojen olmak üzere iki gruba ayrılabilir (Çıracı 2013).

Oksidatif stres, serbest radikaller ve diğer reaktif türlerin antioksidanların mevcudiyetine zarar verdiği zaman ortaya çıkar. Reaktif oksijen türleri, reaktif nitrojen türleri ve antioksidan ajanlar fizyolojik sinyal, savunma, inflamasyon oluşumu ve varlığında temel rol oynar. Normal kararlı durum bozulduğunda, oksidan ve antioksidan arasındaki dengesizlik solunum ve solunum dışı bir dizi hastalığa sebep olarak patolojik reaksiyonları provoke edebilir. Solunum sisteminde reaktif oksijen türleri ya sigara kullanımı, hava kirlenmeler, hipoksi ve mesleki tozlar gibi inhalatif gazlar veya partikül maddeler gibi eksojen ya da bakteri, virüs ve mantarlar gibi enfeksiyöz patojenlere karşı oluşturulan savunma mekanizmalarında endojen olabilir. (Domej ve ark. 2014).

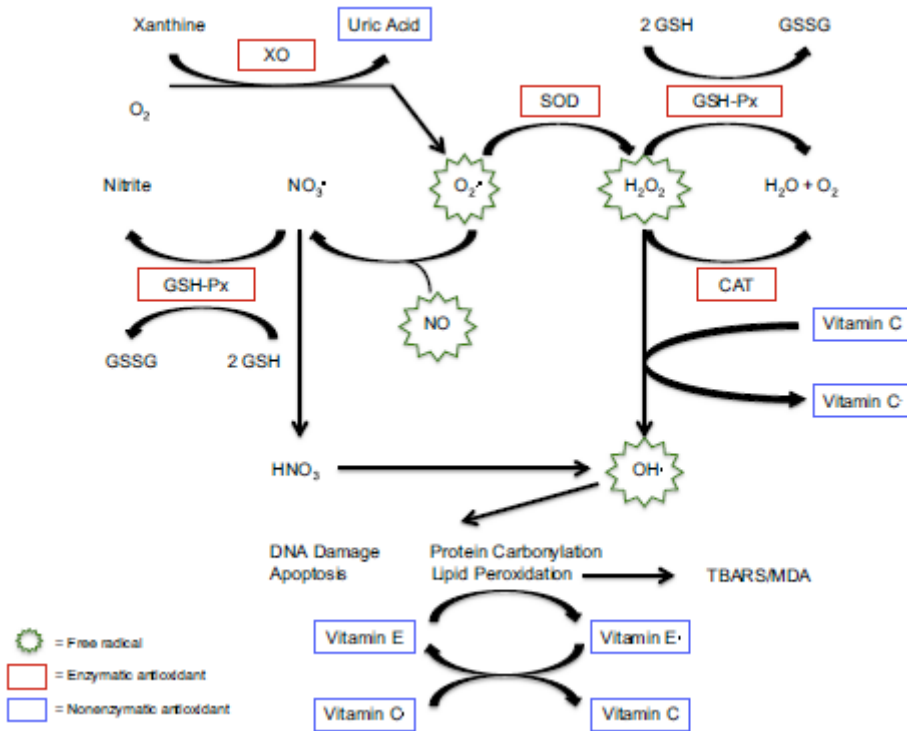


Şekil 2.9. Reaktif Oksijen Türleri, Reaktif Nitrojen türleri ve onlara karşı oluşturulan antioksidan savunma (Domej ve ark. 2014).

Normal koşullar altında serbest oksijen radikalleri enzimatik ve non enzimatik hücrel antioksidan savunma tarafından elimine edilir (Andreazza ve ark. 2008, Garcia ve ark. 2005).

İnsanlarda önemli serbest radikaller; hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali (OH^\cdot), nitrik oksit (NO) ve süperoksit radikalini (O_2^\cdot) içerir. Önemli bir antioksidan ve aynı zamanda süperoksit radikali de oluşturan ksantin oksidaz (XO) pürin

katabolizmasında ksantin'den ürik asit oluşumunu kataliz eder. Süperoksit dismutaz (SOD) süperoksit radikallerinin hidrojen peroksite dönüşümünü kataliz eder. Katalaz (CAT) hidrojen peroksiti su ve oksijene dönüştürür. Glutasyon peroksidaz (GPX) hidrojen peroksiti suya dönüştürür. İndirgenmiş glutasyon (GSH) glutasyon peroksidaz (GPX) tarafından yükseltgenir. GPX ayrıca nitratı nitrite dönüştürür. Nitrit sıklıkla nitrik oksit (NO) bir markırı olarak kullanılır. Apoptozu teşvik eden, DNA hasarı, protein karbonilasyonu ve lipid peroksidasyonuna neden olan hidroksil radikali hem nitrik oksit hem de H_2O_2 tarafından üretilir. Bir antioksidan olarak hareket eden Vitamin E lipid peroksidasyonunu inhibe edebilir. Elde edilen vitamin E radikalleri Vitamin C etkisiyle geri dönüştürülebilir. Tiobarbitürik asit (TBARS) ve malondialdehit (MDA) lipid peroksidasyonunun önemli son ürünleridir. MDA ek olarak deneyde ve de lipid peroksidasyonun diğer ürünleri olarak elde edilebilmesine rağmen Tiobarbitürik asit (TBARS) endojen MDA'yı ölçer. Şekil 2.10 serbest radikaller ve antioksidan savunma arasındaki potansiyel ilişkiyi tanımlar (Flatow ve ark. 2013).



Şekil 2.10. Serbest Radikaller ve Antioksidan Savunma. (Flatow ve ark. 2013).

2.2.1. Serbest Radikallerin Hücreler Üzerine Etkileri

Serbest radikaller, hücre membranının stabilitesini bozarak, hızlı bir şekilde hücre ve doku hasarlarına sebep olurlar (Thomas 1995). Oluşan hasar neticesinde membranın yapısı ve fonksiyonları büyük oranda bozulur. Poliansature yağ asitlerinde (PUFA) oluşan oksidatif hasar membran lipitlerinin peroksidasyonu (LPO) olarak bilinmektedir (IuI. ve ark. 1988). Lipid molekülünde iki doymamış yağ arasında yerleşmiş olan bir metilen grubundan bir hidrojen atomunun çıkarılması ile başlayan kompleks olaya LPO denir (Vladimirov Iu 1987) LPO bir kez oluştuğundan sonra hücrede kendi kendine devam eden zincir tepkimeler başlar. LPO sonucu oluşan lipid peroksil radikalleri (LOO[·]) bir sonraki PUFA'yı okside eder ve yeni zincirleme tepkimeleri başlatırlar (Yılmaz ve ark. 2004). Devam eden tepkimeler sonucunda hidroperoksitler (LOOH) ve bunların da devam eden parçalanması ile daha şiddetli radikal özelliği Malondialdehit (MDA)'ya dönüşürler. Dokuda MDA seviyesinin artması o dokuda serbest oksijen radikallerinin arttığını gösterir (Nazifi ve ark. 2011). MDA'nın ölçümü, doku hasarının boyutunu belirlemeye yarayan önemli belirleyicilerden biridir (Boutin ve ark. 1998).

Glutasyon (GSH) gibi tiyollerin (R-SH) oksidasyonu, oksijen radikalleri ve tiyol radikallerinin oluşumuna neden olur. Bunlar sülfür merkezli radikallerdir (RSH) ve proteinlerdeki sülfürlerin karşılıklı bağlanması homolitik fisyon (sülfürlerin karşılıklı bağlanması) reaksiyonları disülfid bağımlı oluşturur. Böylece proteinlerin yapısını bozarak vücuttaki metabolik aktivitelerini engellemiş olur (Jurgens ve ark. 1986, Yamazoe ve ark. 1998).Serbest oksijen radikalleri DNA hasarı yaparak en önemli hasarı meydana getirir (Halliwell 1994). DNA molekülü yeniden sentezlenemeyen fakat kopyalanabilen bir molekül olduğundan DNA modifikasyonları mutasyonlara ve genetik bozukluklara sebep olmaktadır. Proteinler, DNA tamir enzimleri ve DNA polimerazlar serbest oksijen radikallerinin önemli hedefleri arasındadır. DNA molekülü serbest radikaller tarafından kolaylıkla hasara uğratılır (Hagen 1986). DNA molekülü hasarı sonucu yaşlanma, kronik inflamasyon, karsinogenezis, enfeksiyon, nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli patolojilerin görüldüğü bilinmektedir (Cwikel ve ark. 2010). Serbest Radikaller, protein yapısındaki enzimlerin aktivitelerini değiştirir, membran transport proteinlerini ve reseptör etkileşimlerini bozar (Ravanat ve ark. 2012).

2.2.2. Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

Reaktif oksijen türleri insan vücudunda sürekli olarak meydana gelir ve antioksidan savunma tarafından ortadan kaldırılır. Oksidan maddenin konsantrasyonuna göre antioksidanlar oksidasyonu ya geciktirir ya da önler. Antioksidanlar, biyolojik öneme sahip reaktif oksijen türlerinin zararlı etkilerini ROS'ları temizleyerek, oluşumlarını önleyerek ya da yaptıkları hücre hasarını düzelterek engelleyebilirler. Antioksidanların temizleme süreçlerinde sekonder olarak oluşan radikaller biyolojik zarara neden olurlar (Halliwell 1991b).

Reaktif oksijen türleri oksijen metabolizması ara ürünleri olup, sodyum ve potasyum gibi alkali metal atomları, brom ve klor gibi tek atomlu yapılar, bir orbitalinde tek elektron bulunduran NO, NO₂ gibi atom bileşikleridir. (Karihtala ve ark. 2007). Bütün organizmalar hücrelere zarar verebilecek oksidatif reaksiyon olarak bilinen reaktif oksijen radikallerini üreten metabolik ve fizyolojik reaksiyonlara sahiptir. Enzimatik ve non enzimatik antioksidan mekanizmalar hücreyi reaktif oksijen radikallerinden korur (Halliwell ve ark. 1984, Yiyenoglu ve ark. 2014).

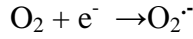
2.2.2.1 Singlet Oksijen (¹O₂)

Singlet oksijen; eşlenmemiş elektron içermediğinden ROS değildir. Oksijenin yüksek reaktif bir formudur. Singlet oksijen oluşumu fotokimyasal reaksiyonlarda son derece önemlidir (Gutteridge 1995). Singlet oksijen serbest radikal reaksiyonlarını başlattığından serbest radikal sınıfına dahil edilmiştir (Haleng ve ark. 2007, Kulbacka ve ark. 2009) ¹O₂ mutajenik ve genotoksik olarak bilinmektedir. Ayrıca pek çok biyolojik süreci içeren ROS olarak bilinir (Ravanat ve ark. 2001)

Singlet oksijen (¹O₂), oksijen elektronlarından birinin dışarıdan enerji alması sonucu kendi dönüş yönünün tersi yönde olan farklı bir yörüngeye yer değiştirmesi neticesi oluşabileceği gibi, süperoksit radikalinin dismutasyonu ve hidrojen peroksitin hipoklorit ile reaksiyonu neticesinde de meydana gelebilir. Biyolojik sistemlerde singlet oksijen; hidrojen peroksitlerin metal iyonları varlığında vermiş oldukları reaksiyonlar esnasında, fotosentez reaksiyonları sırasında, iyonize radyasyon ile uyarılma sonucu veya sitokrom p450 tepkimeleri sırasında meydana gelebilir (Afanas'ev ve ark. 1995, Kappus 1987).

2.2.2.2. Süperoksid Radikali (O₂^{•-})

Canlılarda tek bir elektronun transfer yoluyla oksijene verilerek, oksijenin tek değerlikli indirgenmesi ile O₂^{•-} meydana gelmektedir (Jacob ve ark. 1996).



Süperoksit radikal anyonu (O₂^{•-}) biyolojik olarak toksiktir ve çeşitli hastalıkların patojenezine neden olur (Kato ve ark. 2014).

Moleküler oksijenin suya indirgenmesi esnasında elektron transport zincirindeki elektron kaçağı neticesinde süperoksit radikali meydana gelir. Süperoksit radikalının en büyük kaynağı elektron transport zinciridir. Süperoksit reaktivitesi düşük bir radikaldır (Jialal ve ark. 1993).

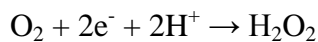
Süperoksid, serbest radikal olmakla beraber kendisi direkt olarak zarar vermez. Süperoksid'in zararlı etkileri H₂O₂ için substrat olmasından kaynaklanmaktadır.



Süperoksidin NO ile birleşmesi sonucu peroksinitrit (ONOO⁻) oluşur. Doğrudan proteinlere zararlı olan peroksinitrit (ONOO⁻), azot dioksit (NO₂), OH⁻ radikali ve nitronyum iyonu (NO₂⁺) gibi toksik ürünlere dönüşür. Süperoksid ile perhidroksil (OOH⁻) radikali birbirleriyle reaksiyona girince biri yükseltgenir (okside), diğeri indirgenir (redükte). Bu dismutasyon reaksiyonunda oksijen ve hidrojen peroksid meydana gelir (Ayan 2006).

2.2.2.3. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

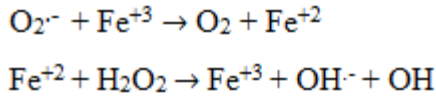
Hidrojen peroksit serbest radikal olmamasına rağmen reaktif oksijen türleri (ROS) kapsamına girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir role sahiptir. (Halliwell 1987, Hemnani ve ark. 1998, Ward 1983). Oksijenin 2 elektronla redüklenmesi veya O₂^{•-}'nin dismutasyonu ile H₂O₂ meydana gelir (J. H. Kim ve ark. 2011). Bu reaksiyon neticesinde, radikal olmayan ürünler oluşmaktadır. Bu yüzden dismutasyon reaksiyonu olarak bilinmektedir. Kendiliğinden gerçekleşir veya SOD enzimi tarafından katalizlenir (Darmon ve ark. 1992, Oosthuizen ve ark. 2001, Zhang ve ark. 1994).



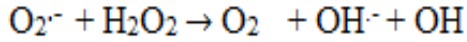
H₂O₂'in üretimi süperoksit dismutaz enzimi aracılığıyla oluşmaktadır. H₂O₂ reaktif bir radikal olmamakla birlikte, süperoksit ile reaksiyona girerek, en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla katalizlenebilir (Klebanoff 1980).

Potansiyel oksitleyici özelliği sebebiyle biyolojik sistemlerde oluşan H₂O₂ ortamdan uzaklaştırılmalıdır. Katalaz ve peroksidaz enzimleri tarafından uzaklaştırılır. (Halliwell 1987, Hemnani ve ark. 1998, Ward 1983).

O₂⁻, Fe⁺³'ü Fe⁺² indirgendikten sonra H₂O₂, Fe⁺² veya diğer geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu sonucu hidroksil radikali (OH⁻) oluşur. H₂O₂, süperoksit radikali varlığında Haber-Weiss reaksiyonu sonucu en reaktif ve zarar verici olan hidroksil radikalini (OH⁻) oluşturur (Jiang ve ark. 2011, D. Kim ve ark. 2010, Pang ve ark. 2011).



Şekil 2.11. Fenton reaksiyonu



Şekil 2.12. Haber – Weiss reaksiyonu

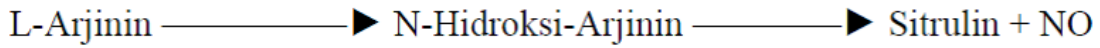
2.2.2.4. Hidroksil Radikali (OH⁻)

Hidroksil radikali, “Fenton reaksiyonu” ve “Haber-Weiss reaksiyonu” neticesinde oluşmaktadır (D. Kim ve ark. 2010). Hidroksil radikali son derece reaktif bir oksidandır. Tüm biyolojik moleküllerle reaksiyona geçebilir ve yarılanma ömrü çok kısadır. Hızlı üretilip hızlıca ortamdan uzaklaştırılmasına rağmen meydana getirdiği yıkıcı hasar oldukça büyüktür (Catala 2009). Tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak yeni radikallerin oluşmasına sebep olur (Ayan 2006). Hidroksil radikali (OH⁻) hemen bütün biyomoleküllerle reaksiyona girebilen serbest radikaller içinde en kuvvetli oksidan olan radikaldir (Akkuş 1995, Canbaba 2011, Cheeseman ve ark. 1993, Reiter ve ark. 1997).

2.2.2.5. Nitrik Oksit (NO)

Metabolizma içerisinde birçok göreve sahip olan nitrik oksit geçmişte sadece çevre kirliliğine sebep olan bir molekül olarak kabul edilirdi ve oksijensiz ortamda oldukça stabildir. NO düşük konsantrasyonlarda, oksijen varlığında da stabilitesini korur. NO bir atom azot ile bir atom oksijenin eşlenmemiş elektron vererek birleşmesinden meydana gelir. Bu yüzden radikal tanımına uymaktadır (Metodiewa ve ark. 2000, Tan ve ark. 2007)

Bu lipofilik serbest radikal, damar endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz enzimi aracılığı ile L-arjinin' den sentez edilir. NO, aynı zamanda tiyol gruplarını S-nitrozilasyona uğratar ve protein, reseptör fonksiyonlarını da değiştirir. NO, oluşan reaktif oksijen türleri ile tepkimeye girerek güçlü bir oksidan olan peroksinitrit (ONOOH) oluşturmaktadır. Bunun da ileri dekompozisyonu ile OH⁻ radikali oluşumuna da neden olmaktadır (Cochrane 1991).



Şekil 2.13. Nitrik oksit sentezi (Ateş 2104)

Çizelge 2.1. Kan hücreleri ve çeşitli dokularda oksidatif strese ilişkin olarak önem taşıyan tepkimeler (Murray)

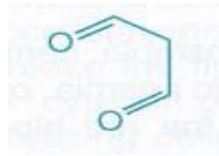
(1) Süperoksit üretilmesi (çeşitli tepkimelerin yan ürünü)	$\text{O}_2 + \text{e}^- \rightarrow \text{O}_2^{\cdot-}$
(2) NADPH-oksidad	$2\text{O}_2 + \text{NADPH} \rightarrow 2 \text{O}_2^{\cdot-} + \text{NADP} + \text{H}^+$
(3) Süperoksit dismutaz	$\text{O}_2^{\cdot-} + \text{O}_2^{\cdot-} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$
(4) Katalaz	$2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$
(5) Miyeloperoksidaz	$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{X}^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{HOX} + \text{H}_2\text{O} (\text{X}^- = \text{Cl}^-, \text{Br}^-, \text{SCN}^-)$
(6) Glutasyon peroksidaz (Se bağımlı)	$2\text{GSH} + \text{R-O-OH} \rightarrow \text{GSSG} + \text{H}_2\text{O} + \text{ROH}$
(7) Fenton tepkimesi	$\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^{\cdot-} + \text{OH}^-$
(8) Demirle katalizlenen Haber-Weiss tepkimesi	$\text{O}_2^{\cdot-} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2 + \text{OH}^{\cdot-} + \text{OH}^-$
(9) Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD)	$\text{G6P} + \text{NADP} \rightarrow 6 \text{ Fosfoglukonat} + \text{NADPH} + \text{H}^+$
(10) Glutasyon redüktaz	$\text{G-S-S-G} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow 2\text{GSH} + \text{NADP}$

2.2.3. Serbest radikallerin organizmaya etkileri

Serbest radikaller oldukça reaktif moleküller olduklarından dolayı, hücre mekanizmasına ve yapıtaşlarına zarar vererek membran fosfolipitleri başta olmak üzere karbonhidrat, lipit, protein ve DNA gibi biyomoleküllerin yapısını bozar. Bunun neticesinde membranlar depolarize olmakta, parçalayıcı enzimlerin aktivitesi artmakta, hücre zarının elektrik yük dengesi ve geçirgenliği değişmektedir (Sinclair ve ark. 1990).

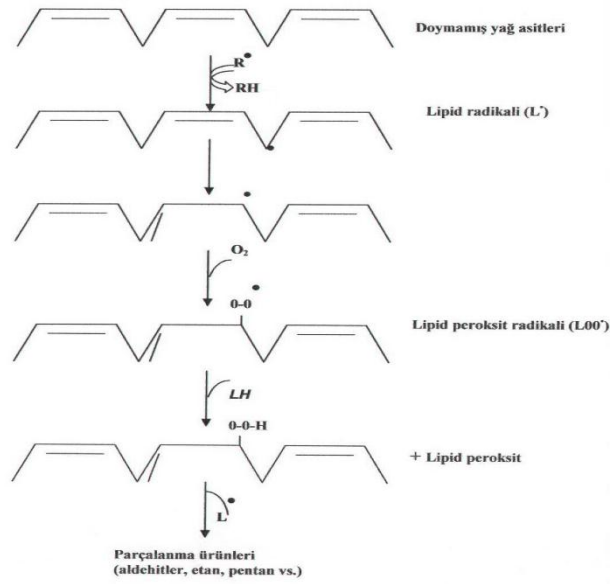
2.2.3.1. Membran Lipitleri Üzerine Etkileri

Serbest radikaller, savunma mekanizmalarının kapasitesini aşacak oranlarda oluştuğu zaman organizmada çeşitli hasarlara neden olurlar. Reaktif oksijen radikali ile hücre membran fosfolipidlerinin yapısını oluşturan poliansatüre yağ asitleri reaksiyona girerek lipid hidroperoksitlerini oluşturarak lipid peroksidasyonu neden olurlar. Lipid hidro peroksidasyonu sonucu pentan, etan, hegzan, aldehit gibi ürünler meydana gelir. Aldehitler bu ürünlerin en toksik olanıdır. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda tiobarbütirik asitle ölçülebilen malondialdehit (MDA) oluşurken, doku ve kandaki MDA seviyesi lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. MDA, hücre için çok toksik bir moleküldür. MDA aynı zamanda mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşik olarak kabul edilmektedir. (Champe ve ark. 1994, Rumley ve ark. 1998).



Şekil 2.14. Malondialdehit (MDA)

Yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir göstergesi olmamakla beraber lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon sergiler. Bu nedenle biyolojik materyalde malondialdehit ölçümü lipid peroksit seviyesini gösterir (Yavuz 2012).



Şekil 2.15.Lipid peroksidasyonu (Özdemir 2004)

2.2.3.2. Karbonhidratlara etkileri

Monosakkaridlerin otooksidasyonu sonucu peroksidler ve okzoaldehidler oluşur. DNA, RNA, proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturma özelliklerinden dolayı ‘‘ okzoaldehidler’’ antimitotik etki göstererek, kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar. Serbest radikaller, bu tür etkilerinden dolayı çok çeşitli hastalıkların patogenezinde önemli role sahiptirler. Diyabet ve diyabet komplikasyonlarının gelişimi, , psöriyazis, romatoid artrit, behçet hastalığı, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, çeşitli deri, kas ve göz hastalıkları, kanser ve yaşlılık gibi birçok hastalıkta serbest radikal üretiminin arttığı ve antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu anlaşılmıştır. (Freeman ve ark. 1982).

2.2.3.3. Proteinlere etkileri

Serbest radikallerin proteinler üzerinde kritik zararları vardır. ROS’lar peptid bağları ile ya da aminoasit yan zincirleri ile reaksiyona girerek proteinleri okside ederler (Calder 2008). Proteinin yapısındaki amino asitlerle serbest radikaller reaksiyona girerek sülfidril gruplarının kaybına ve karbonil gruplarının oluşmasına sebep olurlar. Özellikle yapısında çift bağ içeren fenilalanin, histidin, triptofan, trozin ve sülfidril grubu içeren metiyonin ve sistein serbest radikallerle reaksiyona geçerler (Kehrer 1993). Reaksiyonlar sonucunda oksidatif stres ürünleri olan glutatyon (GSH) gibi tiyollerin (R-SH)

oksidasyonu, tiyol ve oksijen radikallerinin oluşumuna sebep olurlar. Bunlar sülfür merkezli radikallerdir (R-SH) ve proteinlerdeki homolitik sülfürlerin karşılıklı bağlanması (fisyon) reaksiyonları disülfid bağımlı oluşturur. Böylece proteinlerin yapısını bozarak vücuttaki metabolik aktivitelerini bloke eder (Jurgens ve ark. 1986, Yamazoe ve ark. 1998). Serbest radikallerin neden olduğu hasar sonucunda proteinlerde çapraz bağlanma, protein agregasyonu meydana gelir. Proteinlerin, ROS hasarından ne derecede etkileneceği aminoasit bileşimlerine bağlıdır. Proteinin hücresel lokalizasyonuna ve radikalın toksisite gücüne göre protein harabiyet boyutları değişebilir (Erenel 1992).

2.2.3.4. Nükleik asitlere etkileri

DNA molekülü üzerinde oluşan hasar serbest oksijen radikallerinin en önemli hasarlarından biridir (Halliwell 1994). DNA molekülü kopyalanabilen fakat yeniden sentezlenemeyen bir molekül olduğundan DNA modifikasyonları, mutasyonlara ve genetik bozukluklara sebep olur. Serbest oksijen radikallerinin major hedefleri arasında proteinler, DNA tamir enzimleri ve DNA polimerazlar bulunmaktadır. (Hagen 1986, Sonntag ve ark. 2004). Hidroksil radikali deoksiriboz ve bazlarla etkileşime girerek değişikliklere sebep olur. Sitotoksikite, büyük oranda nükleik asit baz modifikasyonlarından kaynaklanan kromozom değişikliklerine veya DNA'daki diğer bozukluklarla ilişkilidir. (Akkuş 1995). Radikaller, protein yapısındaki enzimlerin aktivitelerini değiştirir (Ravanat ve ark. 2012). Serbest radikaller, DNA üzerinde etkiyle hücrede mutasyona ve ölüme sebebiyet verirler. Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit, membranlardan kolayca geçer ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna neden olurlar. Hatta hücre ölümüne yol açabilir (Yu 1994).

2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbohidrat ve DNA gibi okside olabilecek biyomoleküllerin oksidasyonunu önleyen ya da geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu olay antioksidan savunma olarak tanımlanır (Çıracı 2013). Organizmada oluşan bir oksidatif stres durumuna karşı antioksidanlar DNA'yı, lipidleri, karbohidratları, proteinleri ve diğer oksitlenebilir substratları oksidasyona karşı muhafaza ederler. Serbest

radikaller tarafından oluşturulan oksidasyon dokuların yaşlanmasına, kanser ve kalp-damar rahatsızlıkları gibi bazı hastalıklara sebep olurlar (Jacob ve ark. 1996).

Canlı organizmalarda, oksidatif harabiyetin önlenmesi, sınırlanması ya da kısmen düzeltilmesini sağlayan koruyucu mekanizmalar mevcut olup, oksidan ürünlere karşı korunma, oluşan radikallerin detoksifikasyonu, radikal reaksiyonların sona erdirilmesi ve radikal oluşumunun sınırlandırılması şeklinde gelişir (Çıracı 2013).

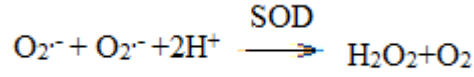
Oksidanların organizmadaki düzeylerini arttıran etkenleri ve risk faktörlerini iyi belirlemek ve bunlardan uzak durmak ilk yapılması gereken girişim olmalıdır. İkinci girişim ise ROS'larla tetiklenen biyokimyasal reaksiyonları bir ya da birkaç basamağında bloke etmektir. Üçüncü girişim, oluşan mediyatörlerle aktive olan inflamatuvar hücrelerinin lezyon yerine hücumunu ve orada aşırı birikiminin önlenmesidir. Oksidan moleküllerle mücadelede esas girişim ise belirli düzeyi aşmış oksidanlara direkt olarak etki edip onları pasif hale getiren antioksidanlardır. Antioksidan savunma elemanları hücre içi ve hücre dışı ortamda farklıdır. İnsanda bellibaşlı hücre içi antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleridir. SOD'un yapısında bakır, çinko ve manganez; GPx'de ise selenyum iyonu bulunduğundan bu enzimler metalloenzim olarak da isimlendirilirler. Hücre dışı antioksidan savunmadan E ve C vitamini, transferrin, haptoglobin, seruloplasmin, albumin, bilirubin, β -karoten ve α -I antitripsin sorumludur (Halliwell 1991a).

2.3.1. Enzimatik antioksidanlar

2.3.1.1.Süperoksit dismutaz enzimi

Bütün memeli dokularında 3 form SOD bulunmaktadır. Cu/Zn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2) ve ekstrasellüler SOD (ecSOD). Üç izoformun lokalizasyon durumları farklıdır. Mn-SOD mitokondride, Cu/Zn-SOD sitozolde, ecSOD ise ekstrasellüler boşluklarda bulunur (Fukai ve ark. 2002).

Genel olarak süperoksit zincirleme radikalik tepkimeleri başlatır. Bu tepkimeler boyunca hidroksil radikali, 1O_2 ve organik radikallerin oluşumuna sebep olur. Radikalik zincir tepkimelerinin başlaması ve tepkimeler boyunca O_2 'den çok daha reaktif ve toksik etkili radikallerin yapımı SOD tarafından bloke edilir ve serbest radikallere karşı organizmada ilk savunma SOD enzimiyle gerçekleşir. SOD, CAT ve GPX'den farklı olarak serbest radikali substrat olarak kullanır (Canbaba 2011).



Şekil 2.16. SOD ile katalizlenen tepkime.

SOD ile katalizlenen tepkimenin ürünü olan H₂O₂, CAT ile H₂O'ya indirgenmektedir (Canbaba 2011).

2.3.1.2. Glutasyon peroksidaz enzimi (GPX)

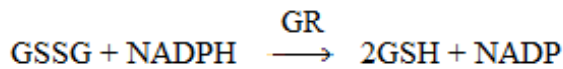
Glutasyon peroksidaz, H₂O₂ ve organik hidroperoksitleri indirgeme görevi sırasında glutasyonu elektron kaynağı olarak kullanır. GPX glutasyonun indirgenmiş halini elektron vericisi olarak kullanır ve peroksitlerin detoksifikasyonunu sağlayarak lipid peroksidasyonun başlamasını ve gelişmesini engeller. Selenosistein içerip içermemesine göre iki gruba ayrılır. Selenyum içeren glutasyon peroksidaz enzimi peroksit detoksifikasyonunda önemli etkinliğe sahiptir. Selenyum içermeyen glutasyon peroksidaz enziminin ise antioksidan etkinliği düşüktür olup, sadece lipid peroksitlerini metabolizler (Fujii ve ark. 2003, Fujii ve ark. 2005).



Şekil 2.17. Glutasyon peroksidaz (GPX)

2.3.1.3. Glutasyon Redüktaz (GR)

Antioksidan savunmanın etkinliğini sürdürebilmesi için oksitlenmiş glutasyonun (GSSG) tekrar indirgenmiş olan glutatona (GSH) dönüşmesi gerekmektedir. Glutasyon redüktaz, NADPH varlığında indirgenme reaksiyonunu kataliz eder. Redükte glutasyonun yüksek konsantrasyonları ve okside glutasyonun düşük düzeyleri organizmanın yaşamı için önemli derecede gereklidir. Oksidatif strese maruz kalan eritrositlerde NADPH eldesi için pentoz fosfat yolunun aktif olarak çalışması gerekmektedir. Eritrositlerde bu yolak fonksiyon göremezse hücre lizisi ve bunun sonucunda anemi meydana gelir. Glutasyon redüktaz sitozol ve mitokondride lokalizedir (Champe ve ark. 1994).



Şekil 2.18. Glutasyon redüktaz (GR)

2.3.1.4. Glutasyon S-transferaz

Glutasyon S-transferaz enzim sistemleri birçok farklı ksenobiyotik ve endojen bileşiklerin detoksifikasyonu ve biyotransformasyonunda önemli role sahiptir. (Çıracı 2013).

2.3.1.5. Katalaz enzimi

Glikoprotein yapıda bir hemoprotein olup, dokularda esas olarak mitokondri ve peroksizomda bulunmaktadır. Sitoplazma ve endoplazmik retikulumda da aktivite gösterir. Okside edici moleküllerin etkisiyle oluşan H_2O_2 'yi suya dönüştürür. H_2O_2 miktarının aşırı artması durumlarda aktivite gösterir. Düşük H_2O_2 seviyelerinde ise diğer enzimler (GPX) gibi devreye girer (Agar ve ark. 1986)

2.3.2. Enzimatik olmayan antioksidanlar

2.3.2.1. E vitamini (α – tokoferol)

E vitamini (α – tokoferol) hem lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu serbest radikal temizleyici hem de singlet oksijen (1O_2)'nin kuvvetli bir tutucusudur. Ayrıca hidroksil radikali (OH^\cdot), peroksi radikali (LOO^\cdot) ve süperoksit (O_2^\cdot) ile direk olarak reaksiyona girebilir (Slater 1984).

2.3.2.2. C vitamini (Askorbik asit)

Güçlü bir indirgeyici ajan ve antioksidan olup, O_2^\cdot , peroksit ve OH^\cdot radikalleri ile reaksiyona girerek bir ara ürün semidehidroaskorbat yoluyla metaboliti dehidro askorbik asiti oluşturur. Membran içindeki ve ekstraselüler dokulardaki lipid peroksidasyonu (LPO)'nu önler (Canbaba 2011).

2.3.2.3. β Karoten

β karoten, A vitamini ön maddesidir. Singlet oksijen (1O_2) ve radikal tutucu bir antioksidandır (Canbaba 2011).

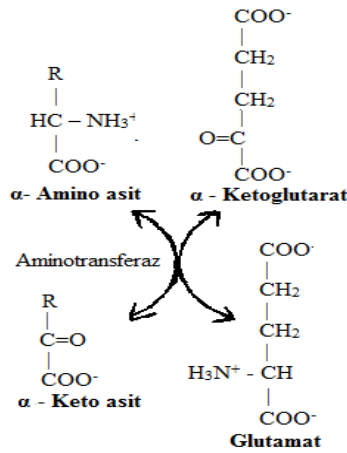
2.3.2.4. Glutasyon (GSH)

Antioksidan olarak önemli bir yer tutan GSH, Serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasardan koruyan antioksidan olarak önemli bir yer tutar. Glutasyon eritrositleri, lökositleri ve göz lenslerini oksidatif hasara karşı korumada hayati önem taşır (Canbaba 2011).

2.4. Transaminazlar (Aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz)

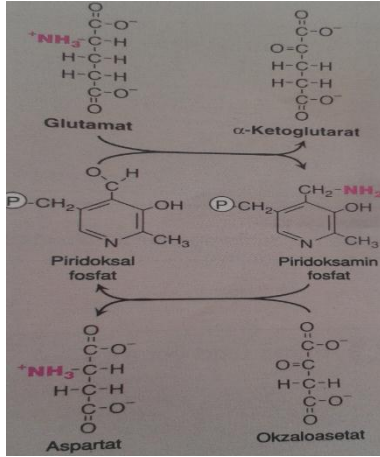
Birçok amino asidin katabolizmasında ilk basamak α amino gruplarının α ketoglutarata transfer edilmesidir (şekil 2.19). Ürünler amino asitten türeyen α keto asit (oksaloasetat, piruvat) ve glutamattır. α ketoglutarat, amino asit metabolizmasında başka amino asitlerden amino grubunu kabul edip kendisi glutamata dönüşür. Amino gruplarının bir karbon iskeletten bir diğerine transferi amino transferazlar ya da daha önce transaminazlar olarak adlandırılan enzimler tarafından katalizlenir (Champe ve ark. 2007).

Karaciğer hücrelerinin hepatitler, karaciğer toksisitesi vb. gibi nedenlerle hasarlanması sonucu ALT, AST gibi enzimlerin serum seviyeleri yükselir. Bu enzimlerin kandaki seviyelerinin ölçülmesi hepatik toksisitenin güvenilir bir klinik ölçümünü sağlar (Singer ve ark. 1995).



Şekil 2.19. Aminotransferaz reaksiyonu.

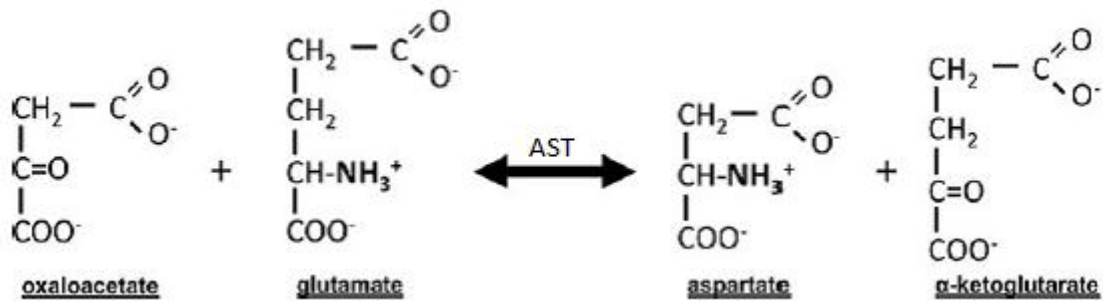
Amino transferazlar spesifik amino grubu vericisine göre adlandırılırlar. Amino grubu alıcısı α ketoglutarattır. En önemli iki trasaminasyon reaksiyonu alanin aminotransferaz(ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) tarafından katalizlenir. Bütün aminotransferazlar koenzim olarak vitamin B6 türevi olan piridoksal fosfata gereksinim duyarlar (şekil 2.20)(Champe ve ark. 2007). ALT ve AST karaciğer hasar tespiti için önemli iki enzimdir (Li ve ark. 2004).



Şekil 2.20. Piridoksal fosfat ve piridoksamin fosfatın birbirine dönüşümleri (P. C. Champe ve ark. 2007).

2.4.1. Aspartat Aminotransferaz

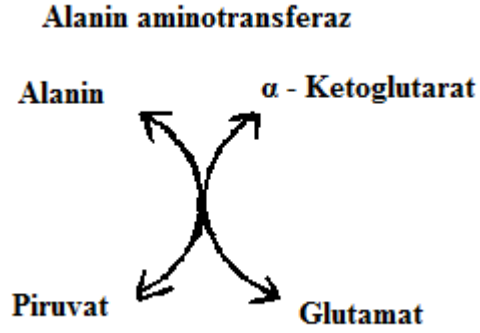
AST, önceleri glutamat oksaloasetat transaminaz (GOT) olarak adlandırılmaktaydı. AST amino gruplarını glutamattan oksaloasetata transfer eder.



Şekil 2.21. Aspartat Aminotransferaz

2.4.2. Alanin Aminotransferaz

ALT, önceleri glutamat pirüvat transaminaz (GPT) olarak adlandırılmaktaydı. ALT, Alaninin amino grubunu α ketoglutarata transferini katalizleyerek pirüvat ve glutamat oluşumunu sağlar. Geri dönüşümlü olan bu reaksiyon, glutamat sentezi yönünde çalışır (Champe ve ark. 2007).



Şekil 2.22. Alanin aminotransferaz.

3. GEREÇ YÖNTEM

Bu çalışma Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun onayına istinaden Mustafa Kemal Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nden temin edilen ratlar üzerinde uygulandı. Çalışmada 12-16 haftalık, yaklaşık 250 gr ağırlığında, 32 adet dişi Wistar Albino rat kullanıldı. Ratlar random olarak, eşit sayıda dört gruba ayrıldı.

1. Grup Kontrol Grubu olup, 12-16 haftalık, 250 gr ağırlığında, 8 adet dişi Wistar Albino rat'a 5 gün boyunca adlibitum yem ve su verildi.

2. Grup ERD1 Grubu olup, 12-16 haftalık, 250 gr ağırlığında, 8 adet dişi Wistar Albino rat'a 5 gün boyunca 0,3 ml distile su içerisinde 1 mg/kg/gün erdosteine oral gavajla verildi. Adlibitum yem ve su verildi.

3. Grup ERD10 Grubu olup, 12-16 haftalık, 250 gr ağırlığında, 8 adet dişi Wistar Albino rat'a 5 gün boyunca 0,3 ml distile su içerisinde 10 mg/kg/gün erdosteine oral gavajla verildi. Adlibitum yem ve su verildi.

4. Grup ERD50 Grubu olup, 12-16 haftalık, 250 gr ağırlığında, 8 adet dişi Wistar Albino rat'a 5 gün boyunca 0,3 ml distile su içerisinde 50 mg/kg/gün erdosteine oral gavajla verildi. Adlibitum yem ve su verildi.

5.günün sonunda Ratlar genel anestezi altında kesildi ve venöz kan alınarak biyokimya tüplerine aktarıldı.

Ratlardan alınan kan örnekleri 3000 rpm de 15 dakika santrifüj edilerek analizler için plazmaları ayrıldı. Örnekler -80 °C' de saklandı.

3.1. Analiz Yöntemleri

Rat serumlarından Mustafa Kemal Üniversitesi Merkez Laboratuvarı Rutin Biyokimya laboratuvarında bulunan Architect C8000 (Abbott, USA) otoanalizör cihazında otomatik olarak Total Oksidan Seviyeleri (TOS) ve Total Antioksidan Seviyeleri (TAS) ölçülerek, Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı.

3.2. TAS Hesaplanması

Total antioksidan kapasite (TAS) seviyesi Erel'in TAS yöntemiyle ölçüldü. Bu yöntem, antioksidanlar tarafından daha kararlı bir 2,2'-azino-bis (3-etilbenziazolin-6-sülfonik asit) (ABTS) radikal katyonunun karakteristik renk ağartma esasına dayanır. Sonuçlar mmol Trolox equiv/L. olarak değerlendirildi. Serum tiol (total -SH group) içeriği dithionitrobenzoic asit (DTNB) ile belirlendi (Erel 2004a).

3.3. TOS Hesaplanması

Total oxidant status (TOS) serum konsantrasyonu Erel'in TOS yöntemiyle ölçüldü. Bu yöntem hassas, hızlı, kolay istikrarlı, güvenilir, ucuz ve tam otomatiktir. Bu gelişmiş yöntem yüksek doğrusalığa sahip ve sonuçlar son derece tekrarlanabilir. Reaktiflerin hazırlanması kolay ve kullanım süreleri uzundur. Bu yöntem örneklerin TOS değerlerini ölçmek için kullanılabilir (Erel 2005). Bu metod ksenol turuncusu tarafından asidik ortamda çeşitli oksidatif türlerin varlığında ferrous iyonun oksidasyonu ile ferrik iyonun ölçümüne dayanır (Erel 2004b). Ferrik İyon asidik ortamda Xylenol Orange ile renkli bir bileşik oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu numunedeki oksidan moleküllerin total miktarı ile ilgilidir. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L olarak ifade edildi. Erel' in TAS ve TOS metodu otomatik ve kolorimetrik olup bu metodun hata oranı % 3' ten daha azdır. Mükemmele yakın sonuç vermektedir (Erel 2004b).

3.4. OSİ Hesaplanması

TAS'ın TOS'a oranı oksidatif stres indeksi (OSI) olarak kullanılmıştır. OSI değeri; $[(\text{TOS}, \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv /L})/(\text{TAS}, \text{mmol Trolox equivalent /L})/100]$ olarak hesaplandı (Erel 2005).

3.5. İstatistik

Çalışmanın istatistiksel analizi, SPSS istatistik programı (SPSS for Windows, v18) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. İstatistiksel analizlere geçmeden önce verilerin dağılımları One Sample Kolmogorov-Smirnov test ile belirlenmiştir. Homojen olan TAS, TOS ve OSI değerlerinin gruplar arası farklılıklarının

tespiti One-Way ANOVA testi kullanılmıştır. Post-Hoc değerlendirme Duncan analizi ile belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Kontrol, ERD1, ERD10 ve ERD50 gruplarının 5 (beş) gün sonunda TAS (mmol Trolox equivalent /L) değerleri ortalama \pm standart hata ($X\pm SE$), TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv /L) değerleri ortalama \pm standart hata ($X\pm SE$), ve OSİ değerleri ortalama \pm standart hata ($X\pm SE$) olarak tablo 4.1’de verilmektedir.

Çizelge 4.1. Erdosteine verilen ratlarda TAS, TOS ve OSİ seviyeleri.

TAS, TOS ve OSİ seviyeleri					
	Kontrol $X\pm SE$	ERD1 $X\pm SE$	ERD10 $X\pm SE$	ERD50 $X\pm SE$	<i>P</i> değeri
TAS (mmol Trolox equivalent /L)	1,72 \pm 0,15	2,01 \pm 0,17	1,97 \pm 0,13	1,88 \pm 0,10	$p>0,05$
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv /L)	25,15 \pm 2,25	22,53 \pm 3,05	21,68 \pm 4,01	28,91 \pm 6,77	$p>0,05$
OSİ (TOS/TAS)	16,21 \pm 2,89	12,16 \pm 2,17	10,85 \pm 1,50	16,31 \pm 4,13	$p>0,05$
$X\pm SE$: Ortalama \pm Standart Error					
ERD50 ERD10 ve ERD1 ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir					

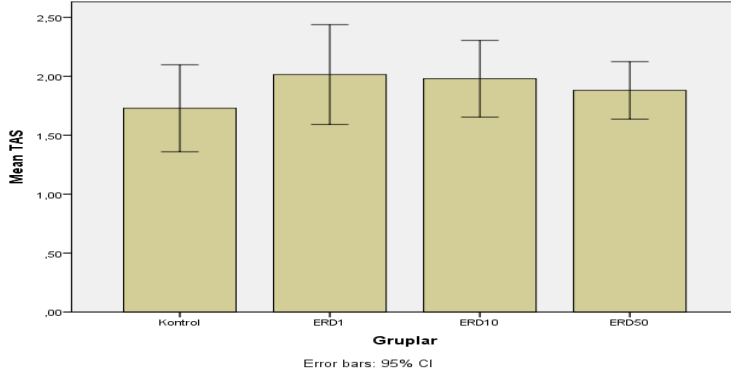
Kontrol grubu, ERD1, ERD10 ve ERD50 gruplarının beş gün sonunda ALT (U/L) değerleri ortalama \pm standart hata ($X\pm SE$), AST (U/L) değerleri ortalama \pm standart hata ($X\pm SE$) olarak tablo 4.2’de verilmektedir ($p>0,05$).

Çizelge 4.2. Erdosteine verilen ratlarda ALT ve AST seviyeleri.

SERUM ENZİMLERİ					
	Kontrol $X\pm SE$	ERD1 $X\pm SE$	ERD10 $X\pm SE$	ERD50 $X\pm SE$	<i>P</i> değeri
ALT (U/L)	26,37 \pm 1,76 ^{a,b}	24,14 \pm 4,48 ^a	23,12 \pm 1,39 ^a	35,37 \pm 4,24 ^b	$p<0,05$ *
AST (U/L)	78,12 \pm 9,22	66,57 \pm 8,26	55,25 \pm 6,07	94,37 \pm 14,82	$p>0,05$
$X\pm SE$: Ortalama \pm Standart Error					
* $p<0,05$					
a,b: aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar birbirinden farklıdır.					

4.1. Erdosteine Verilen Ratlarda Serum TAS Düzeyleri

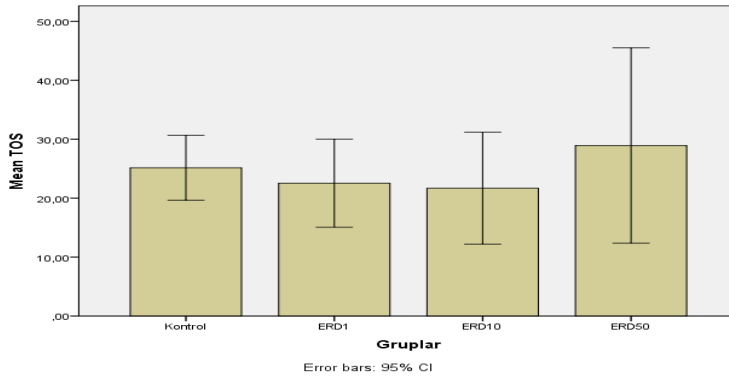
Serum TAS düzeyleri, ERD1, ERD10, ERD50 gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).



Şekil 4.1. Erdosteine verilen ratlarda TAS düzeyleri

4.2. Erdosteine Verilen Ratlarda Serum TOS Düzeyleri

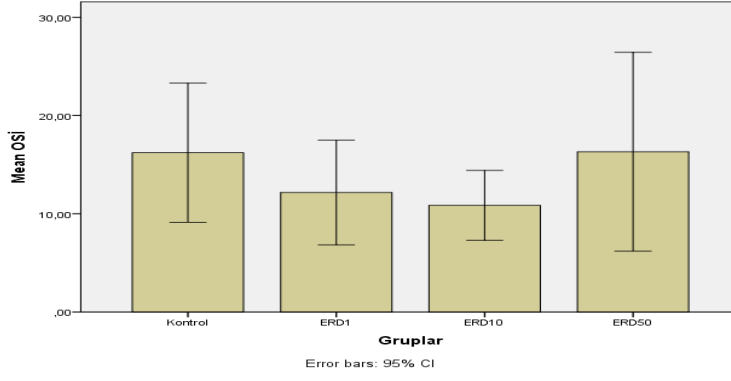
Serum TOS düzeyleri, ERD1, ERD10, ERD50 gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).



Şekil 4.2. Erdosteine verilen ratlarda TOS düzeyleri

4.3. Erdosteine Verilen Ratlarda Serum OSİ Düzeyleri

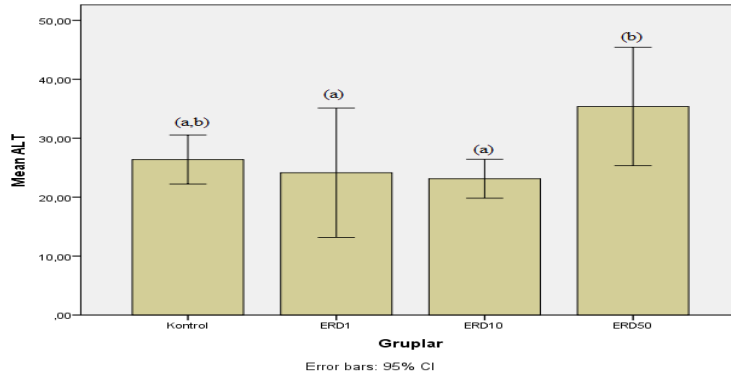
Serum OSİ düzeyleri, ERD1, ERD10, ERD50 gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).



Şekil 4.3. Erdosteine verilen ratlarda OSI düzeyleri

4.4. Erdosteine Verilen Ratlarda Serum ALT Düzeyleri

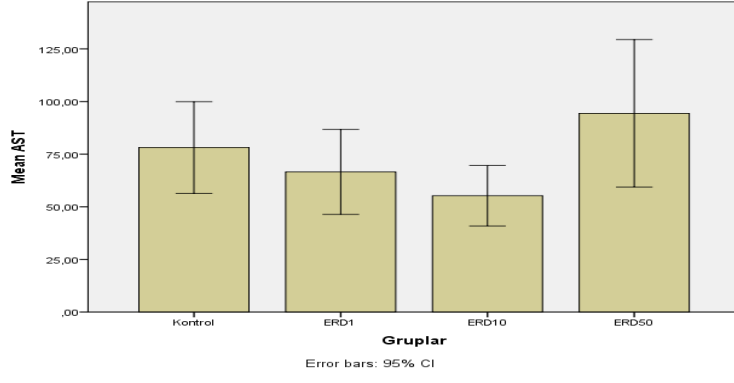
Farklı harfleri taşıyan gruplar birbirinden farklıdır. Serum ALT düzeyleri bakımından ERD50 grubunu ERD1 ve ERD10 grubu ile karşılaştırdığımızda ERD50 grubunun ALT değerinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede arttığı tespit edildi.



Şekil 4.4. Erdosteine verilen ratlarda ALT düzeyleri

4.5. Erdosteine Verilen Ratlarda Serum AST Düzeyleri

Serum AST düzeyleri, ERD1, ERD10, ERD50 gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).



Şekil 4.5. Erdostein verilen ratlarda AST düzeyleri

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada klinik ve polikliniklerde mukolitik olarak sık kullanılan, aynı zamanda antioksidan etkisi olduğu düşünülen Erdosteine'in 5 (beş) gün kullanımının TAS, TOS, OSI, ALT ve AST üzerine etkileri yüksek ve düşük doz olarak toksik madde uygulanmadan 12-16 haftalık, yaklaşık 250 gr ağırlığında, 32 adet dişi Wistar Albino rat kullanarak araştırılmıştır.

Kan, serbest radikallerin oksidatif etkilerini engelleyen vitamin C ve E gibi antioksidan moleküller, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimler gibi birçok antioksidan molekül içerir. Bu antioksidan ajanlar hücreleri oksidan ajanların zararlı etkilerinden korumaktadır (Işık 2006). Erel tarafından (Erel 2004a, 2004b) geliştirilen bir ölçüm yöntemi olan TAS, serumdaki enzimatik olan ve olmayan tüm antioksidanların durumunu gösterebilmektedir. Bu yöntemle özellikle protein, lipid, DNA gibi biyomoleküllerin oksidatif hasarına neden olan serbest radikal reaksiyonlarına karşı olan TAS seviyesi ölçülmektedir (Işık 2006). Bizim çalışmamızda da Erel'in geliştirdiği metod kullanılarak TAS ölçümü sağlanmıştır.

Birçok çalışma göstermiştir ki aktif metabolitleri sayesinde potansiyel antioksidan rolü olan erdosteine, antioksidan ve mukolitik etkiye sahiptir (Braga ve ark. 2000). Ayrıca klinik ve deneysel araştırmalar erdosteine'in oksidatif strese karşı koruyucu potansiyeli olan molekül olduğunu sergilemişlerdir (Gurel ve ark. 2004). Böylece erdosteine serbest radikal kaynaklı birçok hastalığın önlenmesi için geliştirilen bir ilaç olarak görülmektedir (Yesilyurt ve ark. 2011). Bizim çalışmamızda da kontrol gruplarıyla erdosteine verilen rat grupları karşılaştırıldığında erdosteine uygulanan ratların TAS değerleri yüksek olmakla birlikte, bu seviyelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Uzun ve arkadaşlarının (2006) yaptığı çalışmada erdosteine tedavisinin (2 hafta boyunca 20 mg/kg/gün) TAS düzeyini arttırdığını, lipid peroksidasyonunu azalttığını tespit edildi (Uzun ve ark. 2006).

Yesilyurt ve ark (2011) radiokontrast madde ile indüklenmiş nefrotoksisite (RİN)'de önce 4 doz erdosteine ardından radyokontrast madde verilen grup ile önce radyokontrast madde ardından 1 doz erdosteine uygulanan grupların renal dokusunda OSI değerinin sadece radikontrast madde uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu, erdosteine'in N-Asetil sistein ve askorbik asit gibi antioksidan etki

sağladığını tespit etmişlerdir. Ayrıca birden çok erdosteine uygulamasının OSİ seviyelerinde tek doz erdosteine kullanımından daha etkili olduğu tespit edildi. Tüm grupların OSİ değeri ile kontrol grubunun OSİ değeri ile karşılaştırıldığında kontrol grubunun OSİ değerinin daha düşük olduğu tespit edildi (Yesilyurt ve ark. 2011). Bizim çalışmamızda da birden çok erdosteine uygulaması yapılmış ve ayrıca farklı dozlarda erdosteine uygulanmıştır. 50 mg/kg erdosteine uyguladığımız ratları OSİ bakımından kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik. 1 mg/kg ile 10 mg/kg erdosteine uyguladığımız ratların OSİ değerleri hem kontrol grubuna göre hem de erdosteine 50 mg/kg uyguladığımız grup ile karşılaştırdığımızda farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik.

Yesilyurt ve ark (2011) erdosteine serum ve renal dokuda TOS artışını önemli derecede azalttığını tespit etmişlerdir (Yesilyurt ve ark. 2011). Çalışmamızda serum TOS değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik.

Testiküler toksikasyon çalışmasında Oktar ve arkadaşları (2010) erdosteine 10 mg/kg/gün oral olarak uygulamasının miyeloperoksidaz artışını baskılayarak oksidatif stresi önlediğini tespit edildi (Oktar ve ark. 2010). Bizim çalışmamızda da 10 mg/kg/gün erdosteine uygulanan ratlarda oksidatif stres indeksinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit edildi.

Dokuyucu ve arkadaşları (2014) over iskemi ve reperfüzyon hasarı rat modelinde erdosteine ve alfa lipoik asit (ALA)'ın antioksidan etkilerinin araştırıldığı çalışmada, erdosteine ve ALA'nın iskemi reperfüzyon hasarını over torsiyonu modelinde azalttığını, kombinasyon tedavinin (erdosteine+ALA) her bir ajanın ayrı ayrı kullanılmasından daha büyük bir etkiye sahip olduğunu tespit etmişlerdir (Dokuyucu ve Karateke ve ark. 2014). Çalışmamızda sadece farklı dozlarda erdosteine uygulanmıştır. TAS, TOS ve OSİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilemedi.

Yesildag ve arkadaşları (2009) yaptıkları deneysel çalışmada radiokontrast maddelerinin oluşturduğu karaciğer hasarına karşı erdosteine uygulamasıyla enzimatik antioksidan sistem sayesinde ROS (reaktif Oksijen Türevleri) üretimini inhibe edilerek karaciğer üzerine toksik etkileri azalttığını tespit etmişlerdir (Yesildag ve ark. 2009).

Serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu lipid peroksidasyonu sonucu hücre membranında oluşan hasar düzeyinin ölçülmesinde MDA kullanılmaktadır. MDA, Lipid peroksidasyonunun derecesi ile çok iyi korelasyon göstermektedir. CCl₄'ün karaciğer

üzerine olan toksisitesinde MDA düzeylerinin arttığı ve kullanılan N-Asetil Sistein (NAC) gibi antioksidan maddelerle bu artışın azaltıldığı gözlenmiştir (Demirdag ve ark. 2004). Kuvandik ve arkadaşlarının (2008) ratlarda asetaminofen [APAP (parasetamol)] ile indüklenmiş hepatotoksite çalışmasında APAP uygulamasının hepatic SOD, CAT ve GPX değerlerinde bir azalmaya neden olduğu ve APAP ile erdosteinin (150 ve 300 mg/kg) birlikte uygulanmasının ise aktivitelerde artışa olduğu tespit edildi. MDA ve NO seviyelerinin APAP grubunda arttığını ve erdostein tedavisi ile de bu artışın önlendiği tespit edildi (Kuvandik ve ark. 2008). APAP grubunun ALT ve AST düzeylerinde önemli bir artış gözlenmiştir. APAP ve erdostein birlikte uygulandığında ise ALT ve AST'nin serum düzeyleri kontrol grubuna yakın olduğu tespit edildi (Kuvandik ve ark. 2008). Bizim çalışmada ERD50 grubunu ERD1 ve ERD10 grubu ile karşılaştırdığımızda ERD50 grubunun ALT değerinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede arttığı tespit edildi. Erdostein uygulanan grupların AST değerlerini kontrol grubuna göre değerlendirdiğimizde farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik.

Rat modelinde lokal dekonjestanın aşırı/uzun süre kullanımıyla oluşturulan Rhinitis medicamentosa (RM)'da oksidatif stresin varlığını saptamak ve erdosteinin mukozal değişiklik üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla Dokuyucu ve arkadaşları (2014) tarafından yapılan çalışmada önemli seviyede oksidan tespit edildi. 24 erkek rat kullanılmıştır. TOS seviyesi RM grubunda kontrol ve RM+erdostein (10 mg/kg 7 gün boyunca) grubuna göre yüksek tespit edildi. RM'nin rat modelinde TOS artışı oksidatif stresin önemli bir işareti olarak değerlendirilmiştir. RM+erdostein grubunda mukozanın patolojik iyileşmesi RM grubundan önemli derecede iyi olduğu görüldü. Patolojik değişimler oksidatif stresin RM'nin potofizyolojisinde önemli bir role sahip olduğunu, erdosteinin RM modelinde ratlarda antioksidan etki sergilediğini tespit ettiler (Dokuyucu ve Cevik ve ark. 2014).

Lee ve arkadaşları (2010) tarafından renal reperfüzyon hasarında erdostein etkilerinin 12 domuz üzerinde araştırıldığı, renal iskemi/reperfüzyon (I/R)'den önce 2gün boyunca erdostein uygulandığı bir çalışmada; I/R'un hücre hasarına neden olan oksidatif zararları sonuçlandığı, erdostein uygulamasının ardından serbest radikal üretiminin inhibe edildiği, erdosteinin I/R'de koruyucu bir rol oynadığı tespit edildi (Lee ve ark. 2010).

Tayman ve arkadaşlarının (2012) deneysel rat modelinde nekrotizan enterokolit gelişimine (NEC) N-asetilsistein önleyici etkisinin (NAC) araştırıldığı çalışmada,

yenidoğan NEC’li ratların barsak dokularında apoptoz azalırken, NAC’ın barsaklarda inflamasyonu ve histopatolojik değişiklikleri azalttığı, şiddetli barsak hasarını önlediği tespit edildi. Ayrıca çalışmada NAC tedavisinin NEC prosedürüne maruz bırakılan yavru ratların kilo kazanım ve klinik tablo skoru üzerinde etkili olduğu tespit edildi. Ayrıca NAC , antioksidan aktiviteyi arttırarak, oksidan durumu ve NEC’li yavruların bağırsaklarında lipid peroksidasyonunu azaltarak oksidatif stresi zayıflattığı tespit edildi. Tedavi edilmeyen grup ile karşılaştırıldığında NAC ile tedavi edilen NEC apoptozisin azalmasıyla ilişkilendirilmiş, olup NAC NEC’in patogenezinde oynadığı önemli bir rolle bağırsak epitel apoptozisi önleyebileceği düşünülmektedir (Tayman ve ark. 2012).

Tayfun ve arkadaşları (2014) yaptığı çalışmada; TAS’ın Hepatik İskemi Reperfüzyon Hasarı (HIRH) ve Erdosteine grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde azaldığı ($p<0.001$), Erdosteine ve HIRH grupları arasındaki farkın anlamlı olmadığını ve Erdosteine verilmesinin total antioksidan kapasiteyi istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttırmadığını gözlemlemiştir (Tayfun 2014). Çalışmamızda ise ERD gruplarını TAS değeri açısından kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Aynı şekilde ERD gruplarını TAS değerleri açısından birbiriyle karşılaştırdığımızda yine de farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik. Bu bağlamda Erdosteine verilmesinin TAS’ı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttırmadığını gözlemledik.

Erden ve arkadaşları (2006) Bleomisin (BLM) ile oluşturulan akut akciğer inflamasyonu ve fibrozis üzerine erdosteine etkilerini inceledikleri bir çalışmada, deneysel olarak akciğerlerde fibrozis oluşturulmuş olup, erdosteine BLM’nin yol açtığı akut akciğer inflamasyonunu ve fibrozisi engelleyebileceği gösterilmiştir (Erden ve ark. 2008). Çalışmamızda ise ERD gruplarını TOS değeri açısından kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda TOS’un ERD1 ve ERD10 gruplarında daha düşük, ERD50 grubunda ise daha yüksek olmakla birlikte, bu seviyelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Aynı şekilde ERD gruplarını birbiriyle karşılaştırdığımızda TOS değerinin ERD10 grubunda en düşük olduğunu, fakat yine de farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptadık. Bu bağlamda Erdosteine verilmesinin TOS’u istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaltmadığını gözlemledik.

Oksidatif stresin önemli nöropsikiyatrik bozuklukların patolojisinde yer aldığı ile ilgili kanıtlar gittikçe artmaktadır. Pandya ve arkadaşlarının (2013) oksidatif stres, reaktif

oksijen türleri, reaktif azot türleri, antioksidanlar, antioksidan savunma, lipid peroksidasyonu, DNA hasarı, nöropsikiyatrik bozukluk, psikiyatri, ruhsal bozukluk, şizofreni, bipolar bozukluk, depresyon, anksiyete bozukluğu, glutatyon, N-asetilsistein, alternatif tedavi, antipsikotik , antidepresan ve çeşitli kombinasyonlarda gruplandırılmış tedavi terimlerini Medline, Pubmed, Google Scholar, BIOSIS Previews, ve NIH Reporter veritabanları kullanılarak temmuz 2012'ye kadar yaptığı literatür araştırması çalışmasında; periferik dokuların otopsilerinde elde edilen kanıtlar şizofreni ve duygudurum bozuklukları gibi hastalıklarda hem serbest radikallerin hem de antioksidan savunma mekanizmalarının değişiklik gösterdiği belirtilmiştir. Oksidatif hasarı iyileştirme stratejileriyle semptomların iyileşmesinin önem arz ettiğini, nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisine ek olarak antioksidanların umut verici sonuçlar verdiğini belirtmişlerdir. Genelde çoğu durumlarda uzun süreli kullanımlarda çeşitli yan etkilere sahip ilaçlarla karşılaştırıldığında antioksidanların daha faydalı ve daha az riskli bir ilaç olduğu tespit edildi (Pandya ve ark. 2013).

Aksit ve arkadaşları (2011) çalışmasında antioksidan etkili NAC kullanımı ile AST, ALT ve MDA düzeylerinin düştüğünü ve apoptotik hücre sayısının azaldığını tespit edildi. Sprague Dawley türü erkek rat kullanarak yaptığı çalışmada CCl₄ enjeksiyonundan 6 saat sonra AST ve ALT düzeylerinin kontrol grubuna göre yaklaşık 5 kat arttığını, enjeksiyondan 72 saat sonra geçen sürede ise, enzim düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek olmasına rağmen 6.saate göre düştüğü görülmüştür. Karaciğer hasarının göstergesi olarak kabul edilen ALT ve AST enzimlerindeki değişim, NAC uygulamasının ve toksikasyondan sonra geçen zamanın karaciğerdeki rejenerasyona katkı sağladığını göstermektedir (Aksit ve ark. 2014). Çalışmamızda toksik madde uygulamadan Wistar albino dişi ratlara yüksek ve düşük doz olarak sadece erdostein uygulanmıştır. 5 gün gibi kısa süreyle yüksek ve düşük doz olarak erdostein uyguladığımız ratlarda ERD50 grubunun ERD1 ve ERD10 grubuna göre istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi.

6. SONUÇ

Endojenik ve ekzojenik kaynaklı serbest radikaller ölümcül olabilecek düzeyde hastalıklara neden olmaktadır. Bu hastalıklar; hastaların uzun süreli hastane yatışlarına, uzun süreli yatışa bağlı olarak enfeksiyonlara neden olmakta, sağlık bakımı maliyetini arttırmakta ve bu neticede ölümler yaşanabilmektedir. Bu bağlamda çalışmamızda antioksidan özelliğe sahip, mukolitik bir ajan olarak iyi bilinen, klinik-polikliniklerde kullanılan, erişimi kolay bir ilaç olan erdosteinin yüksek ve düşük doz olarak oksidatif stres indeksi olan OSİ, TAS, TOS değerleri ile karaciğer hasarı hakkında fikir veren ALT ve AST değerleri üzerine etkisini inceledik. Farklı dozlarda (1mg/kg/gün, 10mg/kg/gün, 50 mg/kg/gün), 5 (beş) gün uyguladığımız erdosteinin yüksek dozda (50 mg/kg/gün) uygulanmasının karaciğerde toksik etki gösterdiğini biyokimyasal olarak tespit ettik. Aynı şekilde 5 (beş) gün süresince 1mg/kg/gün, 10mg/kg/gün erdostein uygulamasının toksik etki göstermediğini biyokimyasal olarak tespit ettik.

Herhangi bir toksik madde verilmeden yüksek ve düşük doz olarak erdosteinin antioksidan-oksidan sistem, ALT ve AST üzerinde etkilerini incelediğimiz bu çalışmada; 5 (beş) gün ve yüksek ve düşük doz erdostein uygulamasının TAS, TOS ve OSİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı, yalnız 50mg /kg/gün uygulamasında Alt değerleri arasında farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu tespit ettik. Erdosteinin 5 (beş) gün de olsa yüksek dozda verilmesinin ALT değerini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırdığını gördük. Fakat erdosteinin yüksek ve düşük doz olarak verilmesinin AST değerini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırmadığını gördük. Bu konuda histopatolojik bulguları içeren, deneysel olarak daha uzun süreli deneysel çalışma ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Maliyet ve süre kısıtlaması nedeniyle histopatolojik değerlendirme yapılamamıştır.

Yapılan deneysel çalışma neticesinde elde edilen sonuçlara göre toksik madde uygulanmadan yüksek ve düşük dozda, 5 (beş) gün tek başına erdostein verilmesinin total antioksidan seviyeyi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırmadığı, yüksek dozda erdostein verilmesinin ALT değerini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırdığı, fakat AST değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmadığı ve aynı zamanda 50 mg/kg/gün erdostein kullanımının hepatik toksisiteye neden olabileceği gözlenmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Afanas'ev, I. B., Suslova, T. B., Cheremisina, Z. P., Abramova, N. E., ve Korkina, L. G., Study of antioxidant properties of metal aspartates. *Analyst*, **1995**, *120*(3), 859-862.
2. Agar, N. S., Sadrzadeh, S. M., Hallaway, P. E., ve Eaton, J. W., Erythrocyte catalase. A somatic oxidant defense? *J Clin Invest*, **1986**, *77*(1), 319-321.
3. Akkuş, İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, Mimoza Yayınları, **1995**, pp. 3-95.
4. Aksit, H., ve Bildik, A., Determination of DNA damage in experimental liver intoxication and role of N-acetyl cysteine. *Cell Biochem Biophys*, **2014**, *70*(2), 1119-1125.
5. Andrezza, A. C., Kauer-Sant'anna, M., Frey, B. N., Bond, D. J., Kapczinski, F., ve ark., Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord*, **2008**, *111*(2-3), 135-144.
6. Aslan, M., Cosar, N., Celik, H., Aksoy, N., Dulger, A. C., ve ark., Evaluation of oxidative status in patients with hyperthyroidism. *Endocrine*, **2011**, *40*(2), 285-289.
7. Aslan, R., Kutlu, R., Civi, S., ve Tasyurek, E., The correlation of the total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS) and paraoxonase activity (PON1) with smoking. *Clin Biochem*, **2014**, *47*(6), 393-397.
8. Ateş, M. *Effüzyonlu otitis medialis çocuklarda nitrik oksit sentaz gen polimorfizminin belirlenmesi*. Unpublished Uzmanlık Tezi, T.C. Mustafa Kemal Üniversitesi, **2104**.
9. Ayan, M. *Deneysel Sepsis Modelinde Glutasyon, Myeloperoksidaz, Plazma Ve Dokumda Düzeylerine N-Asetilsistein ve Erdosteine'in Etkilerinin Karşılaştırılması*. Unpublished Uzmanlık Tezi, T.C. Selçuk Üniversitesi, **2006**.
10. Biswas, S., Chida, A. S., ve Rahman, I., Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol*, **2006**, *71*(5), 551-564.
11. Boutin, A. C., Shirali, P., Garcon, G., Gosset, P., Leleu, B., ve ark., Peripheral markers (Clara cell protein and alpha-glutathione S-transferase) and lipidperoxidation (malondialdehyde) assessment in Sprague-Dawley rats instilled with haematite and benzo[a]pyrene. *J Appl Toxicol*, **1998**, *18*(1), 39-45.
12. Braga, P. C., Dal Sasso, M., Sala, M. T., ve Gianelle, V., Effects of erdosteine and its metabolites on bacterial adhesiveness. *Arzneimittelforschung*, **1999**, *49*(4), 344-350.
13. Braga, P. C., Dal Sasso, M., ve Zuccotti, T., Assessment of the antioxidant activity of the SH metabolite I of erdosteine on human neutrophil oxidative bursts. *Arzneimittelforschung*, **2000**, *50*(8), 739-746.
14. Calder, P. C., Polyunsaturated fatty acids, inflammatory processes and inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res*, **2008**, *52*(8), 885-897.
15. Canbaba, M. *ART (Yardımcı üreme teknikleri) sikluslarında agonist-antagonist tedavi modalitelerinin folikül sıvısı serbest oksijen radikalleri ve kalsiyum üzerine etkileri ile bunun oosit kalitesi ve sonuçlarına etkisi*. Unpublished Uzmanlık Tezi, T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi, **2011**.
16. Catala, A., Lipid peroxidation of membrane phospholipids generates hydroxy-alkenals and oxidized phospholipids active in physiological and/or pathological conditions. *Chem Phys Lipids*, **2009**, *157*(1), 1-11.
17. Cazzola, M., Floriani, I., ve Page, C. P., The therapeutic efficacy of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data. *Pulm Pharmacol Ther*, **2010**, *23*(2), 135-144.
18. Champe, P. C., ve Harvey, R. A. Lippincot's illustrated reviews, J B Lippincot Company, **1994**,
19. Champe, P. C., Harvey, R. A., ve Ferrier, D. R. Lippincot's Illustrated Reviews serisinden: Biyokimya, Nobel Tıp Kitapevleri, **2007**,
20. Cheeseman, K. H., ve Slater, T. F., An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*, **1993**, *49*(3), 481-493.
21. Circu, M. L., ve Aw, T. Y., Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med*, **2010**, *48*(6), 749-762.
22. Cochrane, C. G., Cellular injury by oxidants. *Am J Med*, **1991**, *91*(3C), 23S-30S.
23. Cremers, C. M., ve Jakob, U., Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem*, **2013**, *288*(37), 26489-26496.

24. **Cwikel, J. G., Gidron, Y., ve Quastel, M.**, Low-dose environmental radiation, DNA damage, and cancer: the possible contribution of psychological factors. *Psychol Health Med*, **2010**, *15*(1), 1-16.
25. **Çıracı, M. Z.** *Lipopolisakkarit ile sepsis oluşturulan ratların karaciğer dokularında serbest radikal metabolizmasının incelenmesi vitamin D nin etkisi*. Unpublished Uzmanlık Tezi, T.C. Gzi Üniversitesi, **2013**.
26. **Dal Negro, R. W.**, Erdosteine: antitussive and anti-inflammatory effects. *Lung*, **2008**, *186 Suppl 1*, S70-73.
27. **Darmon, N., Fernandez, Y., Periquet, A., ve Mitjavila, S.**, Superoxide anion scavenging capacity measured by a polarographic method. Comparison with a colourimetric method. *Free Radic Res Commun*, **1992**, *17*(2), 97-107.
28. **Dechant, K. L., ve Noble, S.**, Erdosteine. *Drugs*, **1996**, *52*(6), 875-881; discussion 882.
29. **Demirdag, K., Bahcecioglu, I. H., Ozercan, I. H., Ozden, M., Yilmaz, S., ve ark.**, Role of L-carnitine in the prevention of acute liver damage induced by carbon tetrachloride in rats. *J Gastroenterol Hepatol*, **2004**, *19*(3), 333-338.
30. **Dokuyucu, R., Cevik, C., Ozler, G. S., Ozgur, T., Arli, C., ve ark.**, Determination of oxidative stress and effect of erdosteine on rhinitis medicamentosa in a rat model. *Eur J Pharmacol*, **2014**, *742*, 153-157.
31. **Dokuyucu, R., Karateke, A., Gokce, H., Kurt, R. K., Ozcan, O., ve ark.**, Antioxidant effect of erdosteine and lipoic acid in ovarian ischemia-reperfusion injury. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, **2014**, *183*, 23-27.
32. **Domej, W., Oettl, K., ve Renner, W.**, Oxidative stress and free radicals in COPD - implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, **2014**, *9*, 1207-1224.
33. **Erden, E. S., Kirkil, G., Deveci, F., Ilhan, N., Cobanoglu, B., ve ark.**, [Effects of erdosteine on inflammation and fibrosis in rats with pulmonary fibrosis induced by bleomycin]. *Tuberk Toraks*, **2008**, *56*(2), 127-138.
34. **Erel, O.**, A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*, **2004a**, *37*(4), 277-285.
35. **Erel, O.**, A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*, **2004b**, *37*(2), 112-119.
36. **Erel, O.**, A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*, **2005**, *38*(12), 1103-1111.
37. **Erel, O., ve Neselioglu, S.**, A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*, **2014**.
38. **Erenel, G., Erbas, D., Aricioglu, A.**, Serbest radikaller ve antioksidan sistemler *Gazi Tıp Dergisi*, **1992**, *3*, 243-250.
39. **Finkelstein, J. D.**, The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *Eur J Pediatr*, **1998**, *157 Suppl 2*, S40-44.
40. **Flatow, J., Buckley, P., ve Miller, B. J.**, Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, **2013**, *74*(6), 400-409.
41. **Freeman, B. A., ve Crapo, J. D.**, Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest*, **1982**, *47*(5), 412-426.
42. **Fujii, J., Iuchi, Y., Matsuki, S., ve Ishii, T.**, Cooperative function of antioxidant and redox systems against oxidative stress in male reproductive tissues. *Asian J Androl*, **2003**, *5*(3), 231-242.
43. **Fujii, J., Iuchi, Y., ve Okada, F.**, Fundamental roles of reactive oxygen species and protective mechanisms in the female reproductive system. *Reprod Biol Endocrinol*, **2005**, *3*, 43.
44. **Fukai, T., Folz, R. J., Landmesser, U., ve Harrison, D. G.**, Extracellular superoxide dismutase and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*, **2002**, *55*(2), 239-249.
45. **Garcia, Y. J., Rodriguez-Malaver, A. J., ve Penaloza, N.**, Lipid peroxidation measurement by thiobarbituric acid assay in rat cerebellar slices. *J Neurosci Methods*, **2005**, *144*(1), 127-135.
46. **Ghiselli, A., Serafini, M., Natella, F., ve Scaccini, C.**, Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med*, **2000**, *29*(11), 1106-1114.
47. **Go, Y. M., ve Jones, D. P.**, Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med*, **2011**, *50*(4), 495-509.
48. **Gurel, A., Armutcu, F., Cihan, A., Numanoglu, K. V., ve Unalacak, M.**, Erdosteine improves oxidative damage in a rat model of renal ischemia-reperfusion injury. *Eur Surg Res*, **2004**, *36*(4), 206-209.
49. **Gutteridge, J. M.**, Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*, **1995**, *41*(12 Pt 2), 1819-1828.

50. **Hagen, U.**, Current aspects on the radiation induced base damage in DNA. *Radiat Environ Biophys*, **1986**, 25(4), 261-271.
51. **Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J. O., Charlier, C., ve Chapelle, J. P.**, [Oxidative stress]. *Rev Med Liege*, **2007**, 62(10), 628-638.
52. **Halliwell, B.**, Oxidants and human disease: some new concepts. *FASEB J*, **1987**, 1(5), 358-364.
53. **Halliwell, B.**, Drug antioxidant effects. A basis for drug selection? *Drugs*, **1991a**, 42(4), 569-605.
54. **Halliwell, B.**, Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med*, **1991b**, 91(3C), 14S-22S.
55. **Halliwell, B.**, Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutr Rev*, **1994**, 52(8 Pt 1), 253-265.
56. **Halliwell, B.**, Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutr Rev*, **2012**, 70(5), 257-265.
57. **Halliwell, B., ve Gutteridge, J. M.**, Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *Lancet*, **1984**, 1(8391), 1396-1397.
58. **Hemnani, T., ve Parihar, M. S.**, Reactive oxygen species and oxidative DNA damage. *Indian J Physiol Pharmacol*, **1998**, 42(4), 440-452.
59. <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Erdosteine.png>. vol. 2015).
60. **Ingesi, M., Nicola, M., Fregnan, G. B., Bradamante, S., ve Pagani, G.**, Synthesis and free radical scavenging properties of the enantiomers of erdosteine. *Farmaco*, **1994**, 40(11), 703-708.
61. **Işık, A., Koca, S.**, Behçet hastalığında total antioksidan cevap ve oksidatif stres. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, **2006**, 20, 415-421.
62. **IuL, G., ve Andrianova, G. P.**, [Status of the antioxidant system and free radical lipid peroxidation in patients with chronic renal failure]. *Ter Arkh*, **1988**, 60(6), 54-56.
63. **Jacob, R. A., ve Burri, B. J.**, Oxidative damage and defense. *Am J Clin Nutr*, **1996**, 63(6), 985S-990S.
64. **Jialal, I., ve Fuller, C. J.**, Oxidized LDL and antioxidants. *Clin Cardiol*, **1993**, 16(4 Suppl 1), I6-9.
65. **Jiang, Y., Zhu, W., Li, H., Yin, S., Liu, H., ve ark.**, Oxidative desulfurization of fuels catalyzed by Fenton-like ionic liquids at room temperature. *ChemSusChem*, **2011**, 4(3), 399-403.
66. **Jones, D. P., ve Liang, Y.**, Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radic Biol Med*, **2009**, 47(10), 1329-1338.
67. **Jurgens, G., Lang, J., ve Esterbauer, H.**, Modification of human low-density lipoprotein by the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal. *Biochim Biophys Acta*, **1986**, 875(1), 103-114.
68. **Kappus, H.**, Oxidative stress in chemical toxicity. *Arch Toxicol*, **1987**, 60(1-3), 144-149.
69. **Karihtala, P., ve Soini, Y.**, Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *APMIS*, **2007**, 115(2), 81-103.
70. Kartakanatlı, A. *Kayırsı ve çekirdeklerinin tiyol antioksidan düzeyleri ve radikal süpürücü özelliklerinin kıyaslamalı araştırılması*. Unpublished Yüksek Lisans Tezi, T.C. İnönü Üniversitesi, **2014**.
71. **Kato, R., Akiyama, M., Kawakami, H., ve Komatsu, T.**, Superoxide dismutase activity of the naturally occurring human serum albumin-copper complex without hydroxyl radical formation. *Chem Asian J*, **2014**, 9(1), 83-86.
72. **Kehrer, J. P.**, Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol*, **1993**, 23(1), 21-48.
73. Kılıç Baygutalp, N. *Hiperhomosisteinemi ve ilgili metabolitlerinin incelenmesi*. Unpublished Doktora Tezi, T.C. Atatürk Üniversitesi, **2012**.
74. **Kim, D., Chen, J. K., ve Yen, T. F.**, Naval derusting wastewater containing high concentration of iron, treated in UV photo-Fenton-like oxidation. *J Environ Sci (China)*, **2010**, 22(7), 991-997.
75. **Kim, J. H., Patra, C. R., Arkalgud, J. R., Boghossian, A. A., Zhang, J., ve ark.**, Single-molecule detection of H₂O₂ mediating angiogenic redox signaling on fluorescent single-walled carbon nanotube array. *ACS Nano*, **2011**, 5(10), 7848-7857.
76. **Klebanoff, S. J.**, Oxygen metabolism and the toxic properties of phagocytes. *Ann Intern Med*, **1980**, 93(3), 480-489.
77. **Kopani, M., Celec, P., Danisovic, L., Michalka, P., ve Biro, C.**, Oxidative stress and electron spin resonance. *Clin Chim Acta*, **2006**, 364(1-2), 61-66.
78. **Kulbacka, J., Saczko, J., ve Chwilkowska, A.**, [Oxidative stress in cells damage processes]. *Pol Merkur Lekarski*, **2009**, 27(157), 44-47.
79. **Kuo, L. M., Kuo, C. Y., Lin, C. Y., Hung, M. F., Shen, J. J., ve ark.**, Intracellular glutathione depletion by oridonin leads to apoptosis in hepatic stellate cells. *Molecules*, **2014**, 19(3), 3327-3344.

80. **Kuvandik, G., Duru, M., Nacar, A., Yonden, Z., Helvaci, R., ve ark.**, Effects of erdosteine on acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Toxicol Pathol*, **2008**, *36*(5), 714-719.
81. **Lee, J. Y., Kim, H. S., Park, C. S., ve Kim, M. C.**, Erdosteine in renal ischemia-reperfusion injury: an experimental study in pigs. *J Vet Med Sci*, **2010**, *72*(1), 127-130.
82. **Li, Y. M., Chen, S. H., Yu, C. H., Zhang, Y., ve Xu, G. Y.**, Effect of acute alcoholism on hepatic enzymes and oxidation/antioxidation in rats. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, **2004**, *3*(2), 241-244.
83. **Marzatico, F., ve Cafe, C.**, Oxygen radicals and other toxic oxygen metabolites as key mediators of the central nervous system tissue injury. *Funct Neurol*, **1993**, *8*(1), 51-66.
84. **Matteucci, E., ve Giampietro, O.**, Thiol signalling network with an eye to diabetes. *Molecules*, **2010**, *15*(12), 8890-8903.
85. **Metodiewa, D., ve Koska, C.**, Reactive oxygen species and reactive nitrogen species: relevance to cyto(neuro)toxic events and neurologic disorders. An overview. *Neurotox Res*, **2000**, *1*(3), 197-233.
86. **Moretti, M.**, Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*, **2007**, *1*(3), 307-316.
87. **Murray, R. K., Granner, D. K., Mayes, P. A., Rodwell, V. W.** Harper'ın Biyokimyası, Nobel Kitapevi,
88. **Nazifi, S., Razavi, S. M., Kianiamin, P., ve Rakhshandehroo, E.**, Evaluation of erythrocyte antioxidant mechanisms: antioxidant enzymes, lipid peroxidation, and serum trace elements associated with progressive anemia in ovine malignant theileriosis. *Parasitol Res*, **2011**, *109*(2), 275-281.
89. **Oktar, S., Gokce, A., Aydin, M., Davarci, M., Meydan, S., ve ark.**, Beneficial effect of erdosteine on methotrexate-induced testicular toxicity in mice. *Toxicol Ind Health*, **2010**, *26*(7), 433-438.
90. **Oosthuizen, M. M., ve Greyling, D.**, Hydroxyl radical generation: the effect of bicarbonate, dioxygen and buffer concentration on pH-dependent chemiluminescence. *Redox Rep*, **2001**, *6*(2), 105-116.
91. Özdemir, F. *Radyasyonun oluşturduğu serbest radikallerin ortadan kaldırılmasında CoQ10'un koruyucu etkisi*. Unpublished Doktora, T.C. Osmangazi Üniversitesi, **2004**.
92. **Pandya, C. D., Howell, K. R., ve Pillai, A.**, Antioxidants as potential therapeutics for neuropsychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, **2013**, *46*, 214-223.
93. **Pang, S. Y., Jiang, J., ve Ma, J.**, Oxidation of sulfoxides and arsenic(III) in corrosion of nanoscale zero valent iron by oxygen: evidence against ferryl ions (Fe(IV)) as active intermediates in Fenton reaction. *Environ Sci Technol*, **2011**, *45*(1), 307-312.
94. **Paradies, G., Petrosillo, G., Paradies, V., ve Ruggiero, F. M.**, Oxidative stress, mitochondrial bioenergetics, and cardiolipin in aging. *Free Radic Biol Med*, **2010**, *48*(10), 1286-1295.
95. **Prabhu, A., Sarcar, B., Kahali, S., Yuan, Z., Johnson, J. J., ve ark.**, Cysteine catabolism: a novel metabolic pathway contributing to glioblastoma growth. *Cancer Res*, **2014**, *74*(3), 787-796.
96. **Qi, X., Guy, J., Nick, H., Valentine, J., ve Rao, N.**, Increase of manganese superoxide dismutase, but not of Cu/Zn-SOD, in experimental optic neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **1997**, *38*(6), 1203-1212.
97. **Rabus, M., Demirbag, R., Sezen, Y., Konukoglu, O., Yildiz, A., ve ark.**, Plasma and tissue oxidative stress index in patients with rheumatic and degenerative heart valve disease. *Turk Kardiyol Dern Ars*, **2008**, *36*(8), 536-540.
98. **Rahman, I., ve MacNee, W.**, Antioxidant pharmacological therapies for COPD. *Curr Opin Pharmacol*, **2012**, *12*(3), 256-265.
99. **Ravanat, J. L., Cadet, J., ve Douki, T.**, Oxidatively generated DNA lesions as potential biomarkers of in vivo oxidative stress. *Curr Mol Med*, **2012**, *12*(6), 655-671.
100. **Ravanat, J. L., Di Mascio, P., Martinez, G. R., ve Medeiros, M. H.**, Singlet oxygen induces oxidation of cellular DNA. *J Biol Chem*, **2001**, *276*(8), 40601-40604.
101. **Reiter, R., Tang, L., Garcia, J. J., ve Munoz-Hoyos, A.**, Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology. *Life Sci*, **1997**, *60*(25), 2255-2271.
102. **Rubio, M. L., Martin-Mosquero, M. C., Ortega, M., Peces-Barba, G., ve Gonzalez-Mangado, N.**, Oral N-acetylcysteine attenuates elastase-induced pulmonary emphysema in rats. *Chest*, **2004**, *125*(4), 1500-1506.
103. **Rumley, A. G., ve Paterson, J. R.**, Analytical aspects of antioxidants and free radical activity in clinical biochemistry. *Ann Clin Biochem*, **1998**, *35* (Pt 2), 181-200.
104. **Sbrana, E., Paladini, A., Bramanti, E., Spinetti, M. C., ve Raspi, G.**, Quantitation of reduced glutathione and cysteine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Electrophoresis*, **2004**, *25*(10-11), 1522-1529.

105. **Sen, C. K., ve Packer, L.**, Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr*, **2000**, 72(2 Suppl), 653S-669S.
106. **Sinclair, A. J., Barnett, A. H., ve Lunec, J.**, Free radicals and antioxidant systems in health and disease. *Br J Hosp Med*, **1990**, 43(5), 334-344.
107. **Singer, A. J., Carracio, T. R., ve Mofenson, H. C.**, The temporal profile of increased transaminase levels in patients with acetaminophen-induced liver dysfunction. *Ann Emerg Med*, **1995**, 26(1), 49-53.
108. **Slater, T. F.**, Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J*, **1984**, 222(1), 1-15.
109. **Sonntag, D. M., de Boer, J., Medvedovic, M., Baxter, C. S., LeMasters, G., ve ark.**, Mutational biases associated with potential iron-binding DNA motifs in rodent lacI and human p53 mutational databases. *Mutat Res*, **2004**, 550(1-2), 73-88.
110. **Tan, D. X., Manchester, L. C., Terron, M. P., Flores, L. J., ve Reiter, R. J.**, One molecule, many derivatives: a never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? *J Pineal Res*, **2007**, 42(1), 28-42.
111. **Tarpey, M. M., Wink, D. A., ve Grisham, M. B.**, Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, **2004**, 286(3), R431-444.
112. **Tayfun, S. Deneysel Karaciğer İskemi Reperfüzyon Hasarında Erdosteine'in Etkisi.** Unpublished Uzmanlık Tezi, T.C. Bülent Ecevit Üniversitesi, **2014**.
113. **Tayman, C., Tonbul, A., Kosus, A., Hirfanoglu, I. M., Uysal, S., ve ark.**, N-acetylcysteine may prevent severe intestinal damage in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*, **2012**, 47(3), 540-550.
114. **Tetik, S., Ahmad, S., Alturfan, A. A., Fresko, I., Disbudak, M., ve ark.**, Determination of oxidant stress in plasma of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis patients. *Indian J Biochem Biophys*, **2010**, 47(6), 353-358.
115. **Thomas, M. J.**, The role of free radicals and antioxidants: how do we know that they are working? *Crit Rev Food Sci Nutr*, **1995**, 35(1-2), 21-39.
116. **Titti, G., Lizzio, A., Termini, C., Negri, P., Fazio, S., ve ark.**, A controlled multicenter pediatric study in the treatment of acute respiratory tract diseases with the aid of a new specific compound, erdosteine (IPSE, Italian Pediatric Study Erdosteine). *Int J Clin Pharmacol Ther*, **2000**, 38(8), 402-407.
117. **Turell, L., Radi, R., ve Alvarez, B.**, The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med*, **2013**, 65, 244-253.
118. **Uzun, O., Balbay, O., Comunoglu, N. U., Yavuz, O., Nihat Annakkaya, A., ve ark.**, Hypobaric-hypoxia-induced pulmonary damage in rats ameliorated by antioxidant erdosteine. *Acta Histochem*, **2006**, 108(1), 59-68.
119. **Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., ve ark.**, Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*, **2007**, 39(1), 44-84.
120. **Vaya, J.**, Exogenous markers for the characterization of human diseases associated with oxidative stress. *Biochimie*, **2013**, 95(3), 578-584.
121. **Vecsei, L., ve Widerlov, E.**, Preclinical and clinical studies with cysteamine and pantethine related to the central nervous system. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, **1990**, 14(6), 835-862.
122. **Vladimirov Iu, A.**, [Free radical lipid oxidation and physical properties of lipid layer of biological membranes]. *Biofizika*, **1987**, 32(5), 830-844.
123. **Ward, P. A.**, Role of toxic oxygen products from phagocytic cells in tissue injury. *Adv Shock Res*, **1983**, 10, 27-34.
124. **Winczura, A., Zdzalik, D., ve Tudek, B.**, Damage of DNA and proteins by major lipid peroxidation products in genome stability. *Free Radic Res*, **2012**, 46(4), 442-459.
125. **Wlodek, L.**, Beneficial and harmful effects of thiols. *Pol J Pharmacol*, **2002**, 54(3), 215-223.
126. **Yamazoe, K., Inaba, T., Bonkobara, M., Matsuki, N., Ono, K., ve ark.**, Changes of hepatic tissue phospholipid peroxidation, malondialdehydes, and antioxidative enzyme activities in dogs with halothane inhalation. *J Vet Med Sci*, **1998**, 60(1), 15-21.
127. **Yavuz, Ö.** *Basınç ve volüm kontrollü ventilasyonun tek akciğer ventilasyonu sırasında lipid peroksidasyonu üzerine etkisinin değerlendirilmesi.* T.C. Akdeniz Üniversitesi, **2012**.
128. **Yesildag, A., Ozden, A., Yilmaz, H. R., Uz, E., Agackiran, Y., ve ark.**, Erdosteine modulates radiocontrast-induced hepatotoxicity in rat. *Cell Biochem Funct*, **2009**, 27(3), 142-147.
129. **Yesilyurt, A., Aydin Erden, I., Bilgic, I., Erden, G., ve Albayrak, A.**, The protective effect of erdosteine on radiocontrast induced nephrotoxicity in rats. *Environ Toxicol*, **2011**, 26(4), 395-402.

130. **Yilmaz, H. R., Uz, E., Yucel, N., Altuntas, I., ve Ozcelik, N.**, Protective effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat liver. *J Biochem Mol Toxicol*, **2004**, *18*(4), 234-238.
131. **Yiyenoglu, O. B., Ugur, M. G., Ozcan, H. C., Can, G., Ozturk, E., ve ark.**, Assessment of oxidative stress markers in recurrent pregnancy loss: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet*, **2014**, *289*(6), 1337-1340.
132. **Yu, B. P.**, Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev*, **1994**, *74*(1), 139-162.
133. **Zhang, Z. H., Yu, S. Z., Wang, Z. T., Zhao, B. L., Hou, J. W., ve ark.**, Scavenging effects of tetramethylpyrazine on active oxygen free radicals. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*, **1994**, *15*(3), 229-231.

ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Samandağ'da doğdu. 2000 yılında T.C. Trakya Üniversitesi, Kırklareli Sağlık Yüksek Okulu, Sağlık Memurluğu Bölümünü kazandı ve 2004 yılında mezun oldu. 2012 yılında T.C. Mustafa Kemal Üniversite'sinin Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisansa başladı.