

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

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANA BİLİM DALI

**PARASETAMOL İNDÜKLÜ HEPATOTOKSİTE MODELİNDE BORUN ESER
ELEMENT DÜZEYİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİNNAZ KURU

OCAK 2019

UŞAK

T.C.
UŞAK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANA BİLİM DALI

**PARASETAMOL İNDÜKLÜ HEPATOTOKSİTE MODELİNDE BORUN ESER
ELEMENT DÜZEYİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİNNAZ KURU

UŞAK 2019

Kabul ve Onay Sayfası

Binnaz KURU tarafından hazırlanan parasetamol indüklü hepatotoksisite modelinde borun eser element düzeyine etkisi adlı bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Dr. Öğr. Üyesi Funda KARABAĞ ÇOBAN
Tez Danışmanı, Moleküler Biyoloji ve Genetik

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İbrahim Hakkı CİĞERCİ
(Moleküler Biyoloji ve Genetik, Afyon Kocatepe Üniversitesi)

Dr. Öğr. Üyesi Funda KARABAĞ ÇOBAN
(Moleküler Biyoloji ve Genetik, Uşak Üniversitesi)

Prof. Dr. Abdülrezzak MEMON
(Moleküler Biyoloji ve Genetik, Uşak Üniversitesi)

Tarih: 08/01/2019

Bu tez ile Uşak Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Doç. Dr. Murat Kemal KARACAN
.....

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü V.

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

İmza



Binnaz KURU

PARASETAMOL İNDÜKLÜ HEPATOTOKSİSİTE MODELİNDE BORUN ESER ELEMENT DÜZEYİNE ETKİSİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Binnaz KURU

**UŞAK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Ocak 2019

ÖZET

Çalışmamızda dokulardaki oksidan/antioksidan sistemi koruma ve glutatyon depolarını artırma özellikleri olan borun, kullanımını yaygın ve yüksek dozlarda hepatotoksik hasara yol açtığı bilinen parasetamolün olumsuz etkilerini azaltmadaki etkinliğini ve antioksidan rolünü araştırdık. Bunun için parasetamol indüklü hepatotoksisite modeli oluşturularak borun eser element seviyesindeki etkinliğine bakıldı. Çalışmamızda kullanılan deney hayvanları yedi gruba ayrıldı: kontrol, 2 g/kg parasetamol, 2 g/kg parasetamol + 50 mg/kg borik asit, 2 g/kg parasetamol + 100 mg/kg borik asit, 2 g/kg parasetamol + 200 mg/kg borik asit, 2 g/kg parasetamol + 140 mg/kg N-asetilsistein (NAC), 200 mg/kg borik asit.

Yapılan ölçümler sonucu serum parasetamol grubu aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri ve doku örneklerinden yapılan analiz sonucu protein karbonil (POC), total oksidan seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) seviyeleri artmış, bor verilen gruplarda ise anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Parasetamol grubu protein tiyol (-SH), total antioksidan seviye (TAS) ve eser element düzeylerinde düşme görülürken bor gruplarında anlamlı bir artış olmuştur.

Sonuç olarak, bor takviyesi yapılarak, parasetamolün oksidan/antioksidan dengesine yaptığı hasarın azaldığını gözlemledik ve borun farklı parametrelere yaptığı etkilerden yola çıkarak antioksidan özellik gösterdiği söylenebilir.

Bilim Kodu :

Anahtar kelimeler : Parasetamol, hepatotoksisite, bor, eser element, rat

Sayfa Adedi : 92

Tez Yöneticisi : Dr. Öğr. Üyesi Funda Karabağ Çoban

**EFFECT OF BORON ON TRACE ELEMENT LEVEL İN PARACETAMOL-
INDUCED HEPATOTOXİCİTY MODEL**

(M. Sc. Thesis)

Binnaz KURU

UNIVERSITY OF UŞAK

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

January 2019

ABSTRACT

In our study, we investigated the efficacy and antioxidant role of boron, which has the characteristics of protecting the oxidant/antioxidant system in tissues and increasing the glutathione depots, in reducing the negative effects of paracetamol which is known to cause widespread and high doses of hepatotoxic damage. For this purpose, paracetamol induced hepatotoxicity model was determined and the efficacy of boron on trace element level was investigated. The experimental animals used in our study were divided into seven groups: Control, 2 g/kg paracetamol, 2 g/kg paracetamol + 50 mg/kg boric acid, 2 g/kg paracetamol + 100 mg/kg boric acid, 2 g/kg paracetamol + 200 mg/kg boric acid, 2 g/kg paracetamol + 140 mg/kg N-acetylcysteine, 200 mg/kg boric acid.

As a result of the measurements, serum paracetamol aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) levels and analysis of tissue samples as a result of protein carbonyl (POC), total oxidant level (TOS) and oxidative stress index (OSI) levels increased, boron given groups significant decrease was observed. Paracetamol group protein thiol (P-SH), total antioxidant level (TAS) and trace element levels decreased while there was a significant increase in boron groups. As a result, we observed that the damage caused by the paracetamol to the oxidant / antioxidant balance decreased with boron supplementation and it can be said that the boron exhibits antioxidant properties based on its effects on different parameters.

Science Code :

Key words : Paracetamol, hepatotoxicity, boron, trace element, rat

Number of Page : 92

Supervisor : Dr. Öğr. Üyesi Funda Karabağ Çoban

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmamda bana hep yardımcı olan, tecrübe ve bilgileriyle yol gösteren, çalışmama katkı sağlayan ve desteklerini esirgemeyen saygı değer danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Funda KARABAĞ ÇOBAN'a, eğitim hayatım boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım kıymetli hocam Doç. Dr. Recep LİMAN'a, bilgisini ve yardımlarını esirgemeyen sevgili Prof. Dr. Lütfullah TÜRKMEN hocama sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Yine tez çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen yüksek lisans arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca maddi, manevi her türlü zorlukta yanımda olan ve desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşime ve beni büyütüp bugünlere getiren, hayatımın her alanında yanımda olan çok değerli aileme de sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma TUBİTAK tarafından desteklenen 2165671 nolu projesinden türetilmiştir. Katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Parasetamol (Asetaminofen)	3
2.1.1. Parasetamolün Tarihçesi	4
2.1.2. Parasetamolün Farmakokinetiği ve Metabolizması	5
2.1.3. Parasetamolün Farmakolojik Etkileri	7
2.1.4. Parasetamolün Hetatotoksik Etkisi	9
2.1.5. Parasetamol Toksisitesinde Teşhis	10
2.1.6. Parasetamol Toksisitesinde Klinik	11
2.1.7. Parasetamol Toksisitesinde Tedavi	13
2.1.7.1. N-Asetilsistein (NAC)	14
2.1.7.2. Aktif Kömür Uygulaması	15
2.1.7.3. Simetidin	15
2.2. Oksidatif Stres	15
2.2.1. Serbest Radikaller	16
2.2.1.1. Süperoksit Radikali (O_2^-)	17
2.2.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)	17
2.2.1.3. Hidroksil Radikali (OH^-)	18
2.2.1.4. Serbest Radikallerin Etkileri	18
2.2.1.4.1. Karbonhidratlara Etkileri	18
2.2.1.4.2. Proteinlere Etkileri	19
2.2.1.4.3. Nükleik Asitlere Etkileri	19
2.2.1.4.4. Lipidlere Etkileri	20
2.2.2. Antioksidan Sistemler	21
2.2.2.1. Enzim Yapıda Olan Antioksidanlar	21
2.2.2.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	21

2.2.2.1.2.	Katalaz (CAT)	22
2.2.2.1.3.	Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)	22
2.2.2.1.4.	Glutasyon -S- Transferaz (GST).....	23
2.2.2.1.5.	Glutasyon Redüktaz (GSH-Rd).....	23
2.2.2.2.	Non Enzimatik Antioksidanlar	24
2.2.2.2.1.	Glutasyon (GSH)	24
2.2.2.2.2.	Selenyum	24
2.2.2.2.3.	Vitamin C (Askorbik Asit).....	24
2.2.2.2.4.	Vitamin E (Tokoferol)	25
2.2.2.2.5.	Vitamin A (Beta Karoten).....	25
2.2.2.2.6.	Flavonoidler	25
2.2.2.2.7.	Seruloplazmin (Cp)	25
2.3.	Bazı Eser Elementlerin Organizmadaki Fonksiyonları	26
2.3.1.	Magnezyum	26
2.3.2.	Çinko (Zn)	27
2.3.3.	Manganez (Mn).....	28
2.3.4.	Bakır (Cu).....	28
2.3.5.	Kobalt (Co)	29
2.3.6.	Selenyum (Se).....	30
2.4.	Borun Genel Özellikleri.....	31
2.4.1.	Borun Kullanım Alanları	34
2.4.2.	Borun Canlılar Üzerine Etkileri	35
2.4.3.	Borun Sağlıktaki Önemi	35
2.4.3.1.	Borun Antioksidan Etkisi	36
2.4.3.2.	Bor Nötron Yakalama Terapi (BNCT) ile Kanser İlişkisi.....	37
2.4.3.3.	Borun Kemik ve Kas Sistemi Üzerine Etkileri	38
3.	MATERYAL ve METOT.....	39
3.1.	Materyal.....	39
3.1.1.	Deney Hayvanları.....	39
3.1.2.	Kullanılan Kimyasallar ve Kimyasalların Hazırlanışı.....	39
3.1.2.1.	Kullanılan Kimyasallar.....	40
3.1.2.2.	Kimyasalların Hazırlanışı	40
3.1.3.	Kullanılan Alet ve Cihazlar	40
3.2.	Metot.....	41
3.2.1.	Deney Planı.....	41
3.2.2.	Biyokimyasal Çalışmalar	42
3.2.2.1.	Karaciğer Dokusunda Yapılan Analizler.....	42

3.2.2.1.1. Doku Protein Karbonil Grupları Tayini.....	43
3.2.2.1.2. Protein –SH Grupları Tayini.....	44
3.2.2.1.3. Total Antioksidan Seviye (TAS).....	44
3.2.2.1.4. Total Oksidan Seviye (TOS).....	45
3.2.2.1.5. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplaması	46
3.2.2.1.6. Eser Element (Mg, Cu, Mn, Zn, Co, Se) Düzeylerinin Belirlenmesi	46
3.2.2.2. Serumda Yapılan Analizler.....	46
3.3. İstatistiksel Analizler	47
4. BULGULAR.....	48
4.1. Karaciğer Dokusundan Elde Edilen TAS Sonuçları	48
4.2. Karaciğer Dokusundan Elde Edilen TOS Sonuçları	49
4.3. Karaciğer Dokusundan Elde Edilen OSİ Sonuçları	50
4.4. Karaciğer Dokusundan Elde Edilen PCO Sonuçları	52
4.5. Karaciğer Dokusundan Elde Edilen Protein-SH sonuçları.....	53
4.6. Plazma AST Sonuçları.....	54
4.7. Plazma ALT Sonuçları	56
4.8. Karaciğer Dokusundan Elde Edilen Mg Sonuçları	57
4.9. Karaciğer Dokusundan Elde Edilen Zn Sonuçları	58
4.10. Karaciğer Dokusundan Elde Edilen Mn Sonuçları.....	59
4.11. Karaciğer Dokusundan Elde Edilen Cu Sonuçları.....	60
4.12. Karaciğer Dokusundan Elde Edilen Co Sonuçları.....	61
4.13. Karaciğer dokusundan elde edilen Se Sonuçları	62
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	64
6. KAYNAKLAR	71
ÖZGEÇMİŞ	78

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelgeler	Sayfa
Çizelge 2.1. Parasetamol içeren bazı ürünler ve içerdikleri parasetamol miktarı.....	3
Çizelge 2.1. Devam parasetamol içeren bazı ürünler ve içerdikleri parasetamol miktarı.....	4
Çizelge 2.2. Parasetamol toksisitesinde belirti ve bulgular	11
Çizelge 2.2. Devam Parasetamol toksisitesinde belirti ve bulgular.....	12
Çizelge 2.3. Radikal ve radikal olmayan oksijen türevi bileşikler.....	17
Çizelge 3.1. Kullanılan Kimyasallar.....	40
Çizelge 3.2. Kullanılan alet ve cihazlar.....	41
Çizelge 3.3. Deney Planı.....	42
Çizelge 4.1. Grupların TAS değerleri.....	49
Çizelge 4.2. Grupların TOS değerleri.....	50
Çizelge 4.3. Grupların OSİ değerleri.....	51
Çizelge 4.4. Grupların PCO değerleri.....	52
Çizelge 4.5. Grupların –SH değerleri.....	53
Çizelge 4.5. Devam grupların -SH değerleri.....	54
Çizelge 4.6. Grupların AST değerleri.....	55
Çizelge 4.7. Grupların ALT değerleri.....	56
Çizelge 4.8. Grupların Mg değerleri.....	57
Çizelge 4.9. Grupların Zn değerleri.....	58
Çizelge 4.9. Devam grupların Zn değerleri.....	59
Çizelge 4.10. Grupların Mn değerleri.....	59
Çizelge 4.10. Devam grupların Mn değerleri.....	60
Çizelge 4.11. Grupların Cu değerleri.....	61
Çizelge 4.12. Grupların Co değerleri.....	62
Çizelge 4.13. Grupların Se değerleri.....	63

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekiller	Sayfa
Şekil 2.1. Parasetamolün moleküler yapısı.....	3
Şekil 2.2. Parasetamolün üç boyutlu yapısı	3
Şekil 2.3. Parasetamol konjugatları.....	6
Şekil 2.4. Parasetamolün hepatik nekroz yapıcı mekanizması	10
Şekil 2.5. Rumack-Matthew Nomogramı.....	12
Şekil 2.6. Glutatyon redoks döngüsü.....	23
Şekil 2.7. Borun (B) periyodik tablodaki yeri.....	32
Şekil 2.8. Bazı bor bileşikleri.....	32
Şekil 2.9. Borun moleküler ve kristal yapısı.....	33
Şekil 2.10. Borun kullanım alanları.....	34
Şekil 2.11. Bor nötron yakalama terapisi.....	38
Şekil 4.1. TAS değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı.....	49
Şekil 4.2. TOS değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı.....	50
Şekil 4.3. OSİ değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı.....	51
Şekil 4.4. PCO değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı.....	53
Şekil 4.5. Protein-SH değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı.....	54
Şekil 4.6. AST değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı.....	55
Şekil 4.7. ALT değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı.....	56
Şekil 4.8. Mg değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı.....	58
Şekil 4.9. Zn değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı.....	59
Şekil 4.10. Mn değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı.....	60
Şekil 4.11. Cu değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı.....	61
Şekil 4.12. Co değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı.....	62
Şekil 4.13. Se değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı.....	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
%	Yüzde
B(HO) ₃	Borik asit
°C	Santigrad derece
gr	Gram
mL	Mililitre
mM	Milimolar
mmol	Milimol
O ₂ ⁻	Süperoksit
ppm	mg çözünen / kg veya litre çözeltisi
µL	Mikrolitre
Kısaltmalar	Açıklama
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
B	Bor
Co	Kobalt
COX	Santral Siklooksijenazı
Cu	Bakır

DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GSH	Glutatyon
ICP-MS Emisyon Spektroskopisi	İndüktif olarak eşleşmiş Plazma-Optik
Mg	Magnezyum
Mn	Manganez
NAC	N-asetilsistein
NAPQI	N-asetil-p-benzokinonimin
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
PARA	Parasetamol
PBS	Fosfat Tampon Çözeltisi
PCO	Protein Karbonil
Se	Selenyum
SOD	Süperoksit dismutaz
TAS	Total Antioksidan Durum
TOS	Total Oksidan Durum
Zn	Çinko

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Parasetamol (Asetaminofen, N-asetil-p-aminofenol, N-(4-hidroksifenil) asetamid, APAP) analjezik ve antipiretik bir ilaç olup terapötik dozlarda güvenle kullanılmaktadır. Parasetamol yine aynı etkiye sahip aspirine tercih edilebilecek bir alternatiftir. Çünkü parasetamol aspirinin göstermiş olduğu yan etkilerin birçoğunu içermez. Ucuz ve kolay ulaşılabilir olması, reçetesiz olarak da satın alınabilmesi parasetamol kullanımını artırmış ve beraberinde toksikasyon riskini getirmiştir [2, 5, 6, 8, 10]. Parasetamolün terapötik dozlarda kullanımı güvenli olsa da 6 yaşın üstündeki çocuk ve yetişkinde tek seferde 200 mg/kg ya da 24 saat içinde toplam 10 gram, 6 yaşın altındaki çocukta ise bir seferde 200 mg/kg ve üstündeki doz miktarı başlıca hepatik ve renal hasara neden olur [2, 7, 8].

Parasetamolün büyük çoğunluğu karaciğerde metabolize olur ve metabolitleri sülfat ile glukronik asittir. Yalnız küçük bir kısmı (%2-5), toksisitesi fazla olan ara metabolit N-asetil-p-benzokinonimin (NAPQI) karaciğer sitokrom p450 (CYP450) enzim sistemi içerisinde oluşur [8,10,11]. Oldukça reaktif bir molekül olan NAPQI, karaciğerde bulunan glutatyonla (GSH) reaksiyona girerek detoksifiye edilir ve idrarla atılımı sağlanır [2, 10]. Parasetamolün aşırı dozu ise hepatik glutatyonu tüketir ve hücrel makro moleküllere kovalent bir şekilde bağlanarak oksidatif stres reaksiyonları, mitokondriyen disfonksiyon ve DNA hasarına neden olur. Yüksek doz sonrasında ortaya çıkan toksik NAPQI, reaktif oksijen ürünlerinin oluşumuna etki eder ve lipid peroksidasyonuna neden olur. GSH eksikliği meydana gelir ve neticede hepatositte protein sentezi ve hücre içi kalsiyum dengesinin bozulmasına neden olur. Bu olaylar hepatositlerin hasarına ve/veya ölümüne neden olabilir [3, 11].

Günümüzde bor elementinin antioksidan etkiye sahip olabileceği yönünde çeşitli çalışmalar yapılmış ve borun vücutta oksidan/antioksidan dengenin devamlılığına olanak sağladığı bildirilmiştir. Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$) gibi çeşitli reaktif oksijen türleri hücrede detoksifiye edilemeyecek kadar çok olduğunda hücrede oksidatif stres durumu meydana gelir. Bu reaktif oksijen türlerini detoksifiye eden antioksidanlardan biri olan indirgenmiş glutatyon (GSH), oksidatif stres oluşumunda oksitlenerek azalır. Bor ise glutatyon ve türevlerinin vücutta

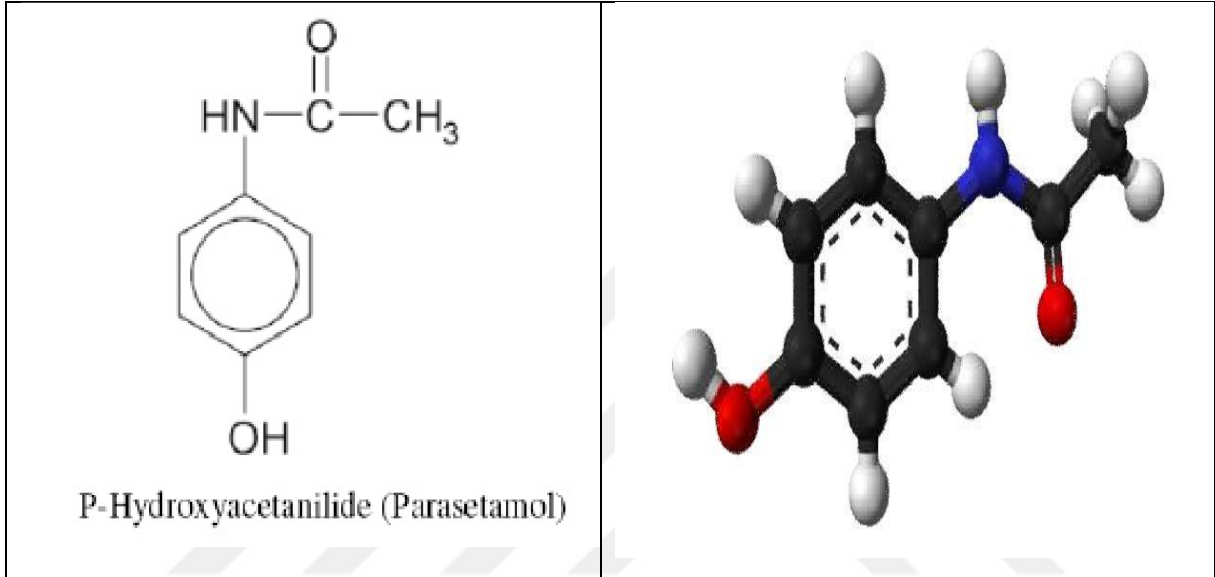
stoklarının artışıını sağlayarak veya diğer reaktif oksijen türlerini nötralize eden ajanları indükleyerek oksidatif hasar oluşumunu engellemektedir [19, 26]. Ayrıca oksitlenmiş glutatyonun (GSSG) tekrar indirgenip reaktif oksijen türlerine etki edebilmesi için nikotinamid adenin dinükleotid fosfata (NADPH) ihtiyaı vardır. Borun buradaki nemi NADPH seviyelerinin düzenlenmesinde görülür ve indirgenmiş glutatyon (GSH) seviyesinin arttırarak oksidatif stresi ve oksidatif strese bağlı hasarı azaltmaya yardımcı olur [19, 26].

Bu çalışmanın amacı da parasetamol indüklü hepatotoksisite modelinde parasetamolün aşırı doz uygulaması sonucu oluşabilecek oksidatif strese borun in vivo olarak etkisi incelenerek yapılacak diğer çalışmalara kaynak oluşturacak bilgilerle literatüre katkı sağlamaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parasetamol (Asetaminofen)



Şekil 2.1. Parasetamolün moleküler yapısı

Şekil 2.2. Parasetamolün üç boyutlu yapısı

Parasetamol (asetaminofen), para-aminofenol türevi olup N-asetil-p-aminofenol (APAP) olarak da bilinen ağrı kesici ve ateş düşürücü etkiye sahiptir. Kimyasal adı N-(4-hidroksifenil) asetamid olup moleküler formülü $C_8H_9NO_2$ 'dir. Beyaz kristalize yapıda ve molekül ağırlığı 151.17 gr olup erime noktası 169 °C, yoğunluğu 1.263 g/cm³, sudaki çözünürlüğü 1.4 g/100 mL (20 °C)'dir. Yapısal olarak beyaz, kokusuz ve hafif acı tada sahip kristal toz şeklindedir. Parasetamolün moleküler yapısı Şekil 2.1'de ve üç boyutlu yapısı Şekil 2.2'de gösterilmiştir. [4, 8].

Çizelge 2.1. Parasetamol içeren bazı ürünler ve içerdikleri parasetamol miktarı

İlaç Adı ve Dozajı (mg)	İçerdiği Parasetamol miktarı
Reçetesiz Satılan Ürünler	
Tylenol Arthritis	650

Çizelge 2.1. Devam parasetamol içeren bazı ürünler ve içerdikleri parasetamol miktarı

Midol	500
Pamprin	500
Tylenol Extra-Strength	500
Tylenol Allergy, Flu, PM	325
Excedrin	250
Reçeteli Satılan Ürünler	
Vicodin ES	750
Darvocet-N100	650
Lorcet 10/650	650
Lortab	500
Vicodin	500
Tylox	500
Percocet	325-650
Fioricet	325
Norco	325
Ultracet	325

2.1.1. Parasetamolün Tarihçesi

Günümüzde parasetamolün kullanıldığı alanlarda orta çağda halk arasında geleneksel tedavi yöntemi olarak söğüt ağacı kabuğu kullanılmaktaydı. Aynı alanda 17. yüzyılda ise kınakına ağacı kullanılmaya başlandı. Ancak 19. yüzyılın 2. yarısından itibaren bu ağaç zor bulunmaya başlayınca alternatif ilaçlar aranmaya başlandı. İlk defa Harmon Northrop Morse bu alanda parasetamolü sentezlemiştir. Çalışmalarının sonucunu 1877’de alan Morse, p-nitrofenolü asetik asitle indirgeyerek bu sentezi yapmıştır. Ancak 1877’de sentezlenmesine rağmen parasetamolün tıpta kullanılması yaklaşık 20 yıl sonraya denk gelmektedir. 1887’de Von Mering tarafından bir süre kullanılan parasetamolün toksik etkisi nedeniyle klinikte

kullanımı bir süre kısıtlanmıştır [2, 3, 7]. Ancak 1948 yılında Brodie ve Axelrod'un yaptıkları çalışmalar ile parasetamolün asetanilid gibi yan etkilerinde toksik etki göstermediğini bildirmesiyle de tekrar çalışılmaya başlanmıştır [4, 7]. Parasetamolün ABD'de (Amerika Birleşik Devletleri) piyasaya sürülmesi 1955, İngiltere de piyasaya sürülmesi ise 1956 yılını bulmuştur. ABD'de Tylenol, İngiltere de ise Panadol adıyla ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak pazarlanan parasetamolün çocuklar için hazırlanan formunun satışa sunulması 1958 yılını bulmuştur. Çocuklar için hazırlanan bu ilaca Panadol Elixir adı verilmiştir. Parasetamol, piyasaya sürülmesini takriben giderek artan bir popülüriteye sahip olmuştur. Bunda az yan etkisine sahip bir analjezik olmasının payı büyüktür. Yan etkisi çok az olduğu için dünyada birçok ülkede hem reçeteli hem de reçetesiz olarak satılmaktadır. Bazı örnekleri Çizelge 2.1'de de gösterilmiştir. Ülkemizde de çok yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu ilacın gerek çocuklarda gerekse yetişkinlerde en güvenilir bir ilaç olduğu kabul edilmektedir [1, 5, 11].

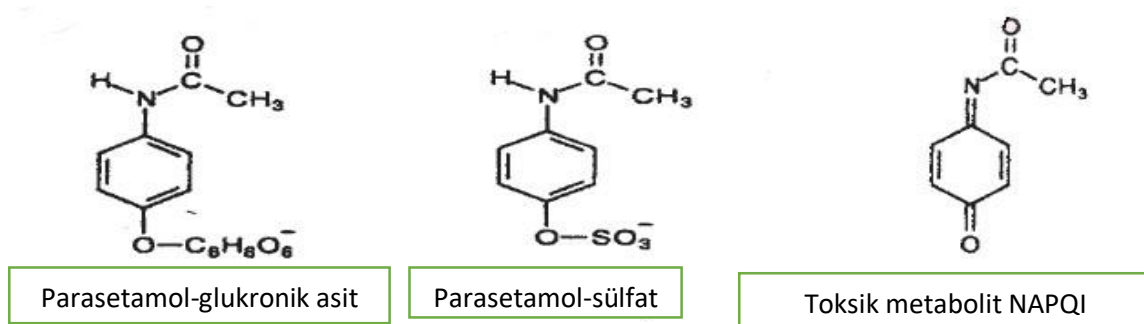
Parasetamolün terapötik dozlarda güvenli olması kullanımını o kadar arttırmıştır ki marketlerde bile satışını görebilmekteyiz. İngiltere'de yapılan bir çalışmada 7000 anneden %84'ünün yeni doğan çocuklarda ilk altı ayda parasetamol kullandığı tespit edilmiştir. ABD'de yapılan başka bir çalışmada ise 100 milyon insanın bir yılda minimum bir defa parasetamol aldığını, 50 milyon insanın da en az haftada bir defa parasetamol içerikli ilaç kullandığı bildirilmiştir. Parasetamolün bu kadar yaygın kullanılması, hemen her yerde satışa sunulması gibi nedenlerden dolayı insanlar bu ilacı sıkça ve bilinçsizce kullanmakta ve bunların sonucu olarak toksik etkiler ve zehirlenmeler meydana gelmektedir [1].

2.1.2. Parasetamolün Farmakokinetiği ve Metabolizması

Parasetamolün oral yolla alınması sonucu devam eden süreçte gastrointestinal sistemde emilim büyük oranda ve hızlı bir şekilde sağlanmaktadır. Oral biyoyararlanımı %70-90 arasında değişim göstermektedir. Parasetamolün yarılanma ömrü 2 saattir. Parasetamolün kandaki maksimum seviyeye ulaşması, alındıktan sonraki 2. saate denk gelir ancak emilimi açlık, tokluk ve antikolinergik ilaçlara bağlı olarak değişebildiğinden bu süre alındıktan sonraki 4. saate uzayabilmektedir [8, 11]. Parasetamol besinlerle birlikte ya da yemekten hemen sonra alınırsa absorbanası azalır ve etki süreci gecikir. Bu nedenden dolayı parasetamolün aç karnına alınması tavsiye edilir. Oral olarak uygulanan dozlarda rektal

yoldan da kullanımı söz konusudur ancak rektal yoldan emilimi yavaş olduğundan biyoyararlanımı %30-40 arasında bir değere düştüğü gözlemlenir. Parasetamol plazma proteinlerine %25 gibi düşük bir oranla bağlanır, vücut sıvılarına ve dokulara dağılımı homojendir [3, 7].

Parasetamolün erişkinlerde ve büyüme çağındaki (adolesan dönem) kişilerde kullanımı oral yoldan 500-1000 mg ve günlük maksimum kullanım miktarı çoğunlukla 4 gr olarak kabul görmektedir. Ancak alkolik olanlar ve böbrek yetmezliği gibi problemleri olan kişilerde bu dozun azaltılması önerilmektedir [3]. Parasetamol tedavi edici dozlarda alındığı zaman yaklaşık %2-3'ü doğrudan idrarla atılım sağlar, %90-95 gibi büyük bir oranı karaciğerde hepatositlerin düz endoplazmik retikulumlarında metabolize olur. Parasetamol karaciğerde sülfat ve glukronid ile konjuge bir şekilde Şekil 2.3'de görüldüğü gibi inaktif bileşikler oluşturur ve bunlar böbreklerden atılır. Daha sonra glukroniltransferaz enzimiyle yaklaşık %60'ı glukronik asitle, sülfoniltransferaz enzimi yardımıyla %35'i sülfürik asitle ya da az bir miktarda sistein şeklinde idrardan dışarı atılımı gerçekleşir. Az bir kısmı da hidroksilli ve deasetilli metabolitlerine dönüşür ve idrarla atılır [3, 4, 7-9]. Terapötik dozlarda alınan parasetamolün kalan kısmı (< %4) ise sitokrom aracılı P450 enzim sistemi (başta CYP2E1, CYP1A2, CYP2A6 ve CYP3A4) ile Nhidroksilasyona uğrar ve son derece reaktif bir ara ürün olan, Şekil 2.3'de görüldüğü gibi N-asetil-p-benzokinonimin (NAPQI)'i oluşturur. Bu reaktif ara metabolit glutatyonadaki (GSH) sülfidril gruplarıyla etkileşime girerek detoksifiye edilir ve sonrasında merkaptürik asit ve sistein konjugatları şeklinde idrarla atılımı sağlanır.



Şekil 2.3. Parasetamol konjugatları

Ancak parasetamolün aşırı doz alımı sonucu farklı iki mekanizma ile karaciğerde hasar oluşumu meydana gelmektedir. Bunlar;

- Oksidatif stres teorisi:** Parasetamolün yüksek doz alımı sonucunda oluşan reaktif ara metabolit NAPQI, hepatik hücrelerde reaktif oksijen türlerinin oluşumuna neden olur bunun

sonucunda da lipid peroksidasyon meydana gelir. Lipid peroksidasyonu glutatyon eksikliğine yol açarak hepatositlerde protein sentezi ve hücre içi kalsiyum (Ca^{+2}) dengesinin bozulmasına neden olur [34, 36, 38].

b) Kovalent bağlanma teorisi: Parasetamol akut aşırı alımda ya da devam eden süreçte bir günde alınması gereken doz miktarı aşıldığında, metabolizmanın normal konjugatif oluşturan yolları doygunluk gösterir. Fazla olan parasetamol düzeyi sonucu meydana gelen reaktif ve çok kısa bir yarı ömre sahip ara metabolit NAPQI, sülfidril deposu olan bağlayıcı GSH'ı tüketir. Artmaya devam eden NAPQI, deoksiribonükleik asit (DNA) ve yaşamsal işlevleri önemli olan hücresel proteinlerin tiyol gruplarına kovalent bir şekilde bağlanarak, hepatositlerde oksidatif ve inflamatuvar hasar kaskatının oluşmasını başlatır ve sonuçta hepatoselüler ölüm ve/veya karaciğer nekrozunu meydana getirir [35, 38].

2.1.3. Parasetamolün Farmakolojik Etkileri

Antiinflamatuvar etkisi çok az olan ve geniş kullanım spektruma sahip parasetamol; baş ağrısı, migren, adet sancıları, diş ağrısı, soğuk algınlığı ve gribal enfeksiyonlara bağlı ağrı, nefralji, nefrit, siyatik, lumbago, kas ve eklem ağrıları, orta kulak ağrıları, sinüzit ve cerrahi operasyonlardan veya yaralanmalardan kaynaklanan ağrılarda etkisini gösterir. Parasetamol analjezik ve antipiretik etki bakımından aspirine çok yakın etkiler gösterse de antiinflamatuvar etki bakımından oldukça düşüktür. Ancak antiinflamatuvar etkisini artırmak için onlara ek olarak ilave edilebilir [5, 34]. İnflamatuvar bir hastalık olan Romatoid artritte olduğu gibi tedavi sürecinde antiinflamatuvar ajanların yanında ek tedavi olarak kullanılabilmektedir. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ya da opioid analjezikler ile yapılan kombinasyonlarda, daha ciddi ağrıların tedavisi için kullanılırlar. Pasasetamolün kanama zamanını değiştirmedığı gibi antitrombotik etkisi de düşüktür. Asit baz dengesi üzerinde olumsuz bir etki göstermez. Parasetamol bunlara ek olarak bir de kafein, efedrin ve kodein kombine edilerek antigribal olarak da kullanılmaktadır [10, 11].

Birçok durumda kullanılması olağan olan parasetamolün diğer benzer analjezik etki gösteren ilaçlardan farklı olarak hipotalamus ve omurilik gibi peroksitlerce fakir olan ortamlarda prostaglandin sentezini inhibe ettiği ve bu etkinin merkezi sinir sistemi (MMS) üzerinden olduğu bildirilmiştir. Hipotalamusta antipiretik ve omurilik arka boynuzunda analjezik etkilerin, prostaglandinin sentezini ve saliverilmesini inhibe ettiği araştırmalar

sonucunda ortaya çıkmıştır. MMS üzerinden santral siklooksijenazı (COX) inhibe ettiği ve serotoninergic sistemle dolaylı bir şekilde etki ettiği sanılmaktadır. Ancak parasetamolün MMS ile yaptığı etkileşim henüz açıklanamamaktadır.

Lim ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, köpeğin dalağına bradikin enjekte edip parasetamol ile bradikininin etkisini önlediği gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmada parasetamolün periferde prostaglandin sentezinin inhibisyonunu gerçekleştirerek ağrı kesici etkisinin ortaya çıkması sağlanmıştır. MSS'de prostaglandin sentezini baskılaması parasetamolün ağrı kesici ve ateş düşürücü etkisine bir açıklık getirilebilir. Ayrıca MSS'de prostaglandin oluşumunu engellemesinin yanında bir de ağrı mediatörlerince duyarlı hale getirilen sinir uçlarında impuls oluşumunu engeller. Bir diğer durum parasetamolün idrardaki prostaglandin metabolit seviyelerini azaltmakta ancak mide mukozasında prostaglandin sentezinde herhangi bir azalmaya sebep olmamaktadır.

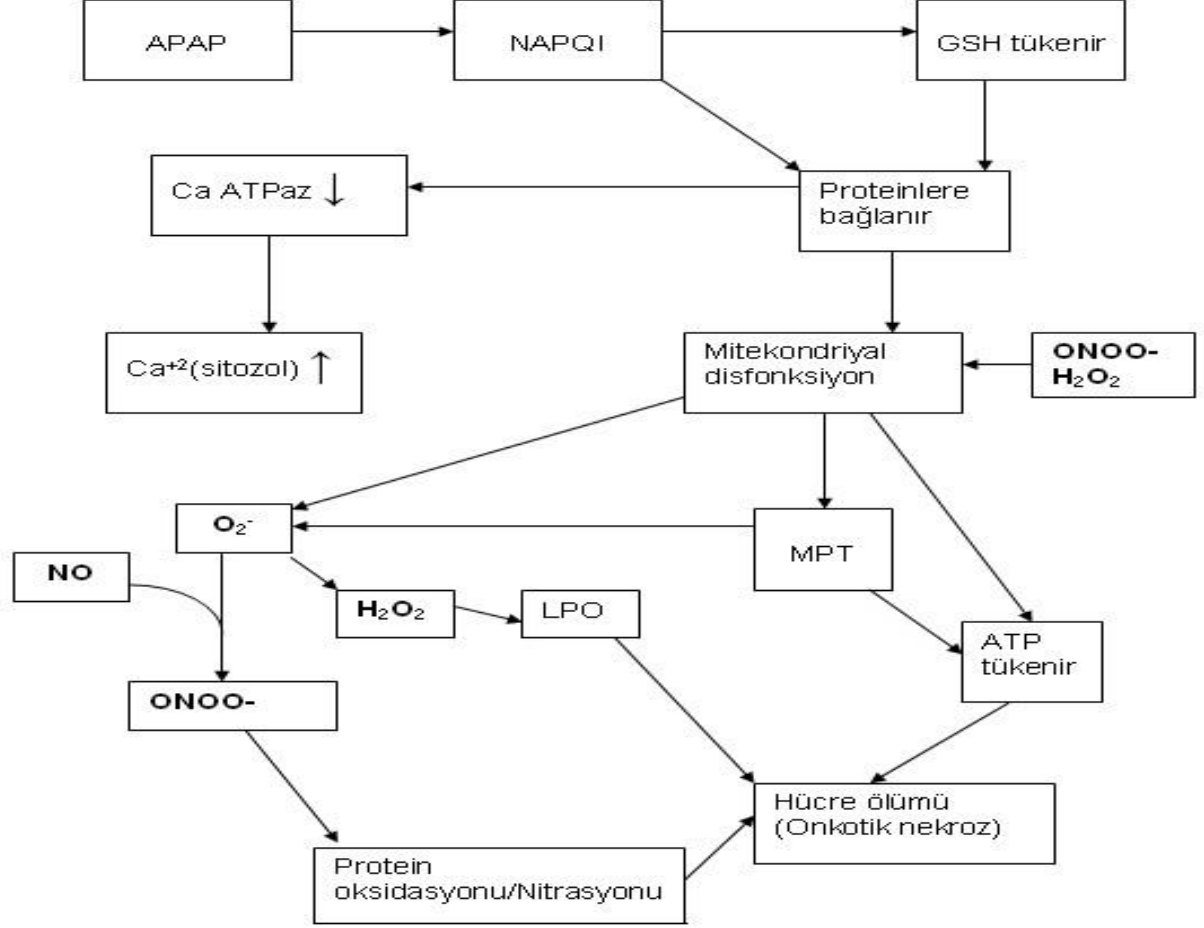
Parasetamol periferik dokularda etkisi az olan bir COX inhibitörüdür. Bu sebeple enflamasyonun oluşumunda rolü olan prostaglandin sentezinde etkili olmaz. Parasetamolün periferde oluşan enflamasyona karşı nonsteroid antiinflamatuvarlar (NSAI) gibi etki etmesi düşüktür. Nasıl etki ettiğinin hala bir açıklığa kavuşmamış olması, yapısı ve endikasyonları farklılıklar içerdiği için NSAI sınıfının dışında tutulur. Parasetamol hem COX-1'in hem de COX-2'nin in vitro olarak zayıf bir inhibitörü olduğundan başka bir COX formunu inhibe edebileceği fikri ortaya koyulmuştur ancak böyle bir COX enziminin varlığı hala araştırılmaktadır. Ancak 2002 yılında sunulan bir raporda bilinen COX-1 ve COX-2'den farklı bir COX enzim varyantından söz edilmiş ve parasetamol tarafından spesifik olarak baskılandığı bildirilmiştir. COX-1 ve COX-2'nin varyantı olduğu düşünülen bu enzim COX-3 diye adlandırılmış ve yalnızca beyin ve spinal kordda varlığı ortaya çıkartılmıştır. Ancak COX-3'de izoformunun olup olmadığı yapılan araştırmalar arasında yerini almış ve bu konuda şimdiye kadar yapılan çalışmalarda net bir bilgi verilmemiştir. Bu konuyu araştıranların ortak düşüncesi COX-3 diye bildirilen ve yeni bir COX formu olduğundan bahsedilen bu enzimin parasetamolün etki mekanizması ile ilgili olabileceğidir. Hayvan çalışmalarında değişik doku homojenatlarındaki COX enzimleri, parasetamolün inhibitör aktivitesinde farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bazı araştırmacılar bu durumu COX enziminin ikiden fazla izoformunun varlığı şeklinde yorumlamışlardır. Aşırı doz NSAI ile indüklenen bir COX-2 varyantının parasetamol tarafından yüksek derecede inhibe edildiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak Botting ve arkadaşları da COX-3'ün COX-2'yi kodlayan aynı genin bir ürünü olduğunu ama farklı moleküler yapıda olabileceğini belirtmiştir. Bazı araştırmacılar

ise COX-3'ün COX-1 varyantı olduğu sonucunun üzerinde durmuşlar ve bu nedenle COX-3 yerine COX-1 olarak adlandırılmasının COX varyantları arasındaki ilişki açısından daha doğru bir terminoloji olacağını sonucuna varmışlardır [9, 11, 12].

2.1.4. Parasetamolün Hetatotoksik Etkisi

Parasetamol büyük bir oranda karaciğerde glukronik asit ve sülfat ile konjuge edilerek metabolize olmaktadır. Kalan az bir kısmı ise mikrozomal enzimlerle toksik metabolit olan NAPQI'ya dönüştürülür. NAPQI, karaciğerde detoksifiye edilir ve idrarla atılımı sağlanmış olur. Güvenli doz alımı sonucu GSH ile detoksifiyesi sağlanan NAPQI'nın güvenli doz alımını aştığı zaman yüksek miktarda artar ve bunun sonucunda GSH'nin büyük oranda tükenmesine neden olur. Glutasyon kaybının yüksek olduğu bu durumda NAPQI detoksifikasyon kapasitesi aşılacak ve hepatik nekroz gibi hasarlar meydana gelecektir. Hepatik nekroz oluşmasında, reaktif ara metabolit olan NAPQI'nın proteinlerin sistein gruplarına ve hepatositlerin hücre zarlarındaki lipitlere bağlanarak etkileşim göstermesi ve birbirini takip eden oksidatif stres ve inflamatuvar hasar oluşumlarına neden olmaktadır [35, 36, 38, 39]. Mitokondriyal solunumun inhibisyonunda reaktif metabolit NAPQI'nın mitokondriye kovalent bir şekilde bağlanmasıyla fonksiyonel bozukluklar ortaya çıkmıştır. Parasetamolün aşırı alınmasıyla oluşan NAPQI, mitokondriyal proteinlere kovalent bağlanmasının dışında başka mekanizmalarla da mitokondriyal hasara neden olabileceği söz konusudur. Değişime uğrayan mitokondriyal proteinler ve fazla miktardaki sitozolik kalsiyum (Ca^{+2}) seviyeleri, mitokondriyal solunumu ve Adenozin Trifosfat (ATP) sentezini indükleyebilir. Kuvvetli bir oksidan ve nitratlanmış bir ajan peroksinitritin artmasıyla mitokondriyal oksidatif stres başlayabilir. Bunun haricinde NAPQI süksinat dehidrogenaz ve NADPH'nin fonksiyonunun baskılanması, mitokondri membran permeabilite transisyonu (MPT) ile mitokondriyal potansiyelin kaybı, artan oksidatif stres sonucu kalsiyum dengesinde bozulma ve ATP sentez gücünün azalması hepatositlerin onkotik nekroz oluşumuna neden olmakta ve bu süreçlerin devam etmesi karaciğerin doğal immün sisteminin bozulmasında önemli bir yer tuttuğu gösterilmiştir [35, 36]. Şekil 2.4'de özetlendiği gibi yüksek dozda alınan parasetamol sitokrom p450 enzim sistemi yoluyla reaktif bir ara metabolit olan NAPQI oranında bir artışa yol açar ve bu artışa bağlı olarak hepatik nekroz ve hatta daha ileri durumlarda karaciğer yetmezliği görülebilir. NAPQI'nın birikmesi sonucu vücutta var olan glutasyonu %70 oranında tüketir ve oksidatif stresin oluşmasına neden olur. Reaktif ara metabolit olan bu NAPQI sülfidril (-SH) gruplarının okside olmasına neden olarak

kalsiyum (Ca^{+2}) derişiminin yükselmesine ve ayrıca hücre içi proteinlerin işlevselliğini yitirmesine yol açarak hücre ölümüne neden olmaktadır [37, 39].



Şekil 2.4. Parasetamolün hepatik nekroz yapıcı mekanizması

2.1.5. Parasetamol Toksisitesinde Teşhis

Reçeteli ve reçetesiz olarak satılabilen, kullanımı yaygın olan parasetamol ağrı, nezle, soğuk algınlığı gibi durumlarda ilk akla gelen analjezik ve antipretik bir ilaçtır. Parasetamolün aşırı alımı sonucu hepatotoksisite meydana gelmekte ve bu toksisitenin semptom ve bulguları spesifik olmadığından, parasetamol toksisitesi kaynaklı olup olmadığını belirlemek için serum parasetamol düzeyine bakılır. Karaciğer hasarının bulgularını belirleyen biyokimyasal parametreler 24-36 saate kadar belirlenemeyebilir. Aşırı dozda parasetamol alan hastaların, hepatotoksisitenin semptom ve bulguları beklenmeden, durumun ciddiyeti göz önüne alınarak antidotal tedavi ile başlanmalıdır. Parasetamol zehirlenmesi ölümcül karaciğer harabiyeti ile

sonuçlanabilir. Eğer 24 saat içerisinde N-Asetil Sistein (NAC) ve antidotal tedavi uygulanmaya başlanırsa, oluşabilecek karaciğer nekrozu biraz ya da tamamen önlenebilir [4, 9, 11].

2.1.6. Parasetamol Toksisitesinde Klinik

Parasetamol toksisitesinde Çizelge 2.2'deki gibi klinik bulgular genel olarak 4 evrede değerlendirilmektedir.

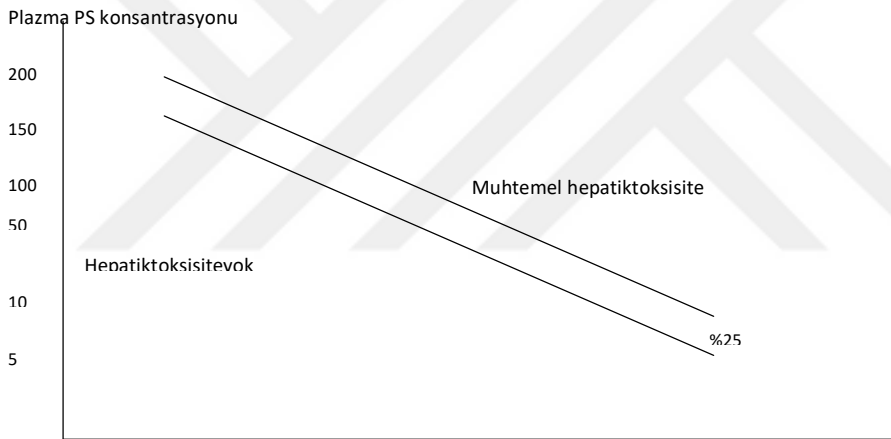
Çizelge 2.2. Parasetamol toksisitesinde belirti ve bulgular

Toksikasyon Evreleri	Belirti ve Bulgular
1.Evre (ilk 24 saat)	Bulantı, kusma, iştahsızlık, halsizlik, kırgınlık gibi belirtiler olabileceği gibi hiçbir toksik belirti de oluşturmayabilir.
2.Evre (25-72 saat)	İştahsızlık, mide bulantısı, kusma gibi şikâyetlerde düzelme olasıdır, geçici klinik düzelme görülebilir. Yükselmiş serum transaminazları (Aspartat aminotransferaz ve Alanin Aminotransferaz) ile beraber karının sağ üst kadranında ağrı ve bir hassasiyet vardır. Bilirubin düzeyinde artma Protrombin zamanında uzama
3.Evre (73-96 saat)	Karaciğer enzim bozuklukları bu evrede maksimum düzeye ulaşmış olup oligoüri ve akut tübüler nekroz oluşabilir. Sarılık, pıhtılaşma bozukluğu gibi sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Gastrointestinal semptomlar tekrarlamaya başlar, kusma nüksetmeye başlar veya daha da kötü bir hal alır. Bu belirtilere halsizlik, fiziki muayene esnasında kolaylıkla tespit edilebilen sarılık ve konfüzyon, uyku durumu ya da koma gibi santral sinir sistemi bulguları faz 3'ün çok önemli bulgularıdır ve hemen müdahale edilmesi gerektiğinin bir göstergesidir.

Çizelge 2.2. Devam parasetamol toksisitesinde belirti ve bulgular

4.Evre 96 saatten 14 güne kadar	<p>Karaciğerde oluşan hasarın düzelmeye başladığı ve karaciğer fonksiyon enzimlerinin yavaş yavaş eski haline döndüğü iyileşme evresidir.</p> <p>Tamamen iyileşme yaklaşık 3 ay kadar bir süreçte gerçekleşir.</p> <p>Akut karaciğer hasarı oluşan hastalarda bu evrede %70'e varan bir düzelme görülmektedir.</p>
--	--

Parasetamol toksikasyon riski bulunan hastaların durumunu belirlemek için önce öğrenilebiliyorsa hastanın öyküsü bilinmeli ve ona göre plazma parasetamol konsantrasyonunu belirleyerek tanı konulmalıdır. Parasetamol alımından ilk 24 saat içinde plazma parasetamol seviyesi ile toksisite riski bir nomogram ile değerlendirilip, toksisite riski belirlenmelidir.



Şekil 2.5. Rumack-Matthew Nomogramı

Şekil 2.5'deki Rumack-Matthew Nomogramı alkolik olmayıp ek bir karaciğer hastalığı olmayan hastalarda yapılmıştır. ALT ve AST değerlerinin 1000 IU/L'nin üzerinde olma olasılığını işaret eder. Ancak yaşam veya ölüm hakkında herhangi bir bilgi içermez.

1975 yılında geliştirilen Rumack-Matthew nomogramı, 24. saate kadar parasetamole bağlı hepatotoksisite riskini parasetamolun ne kadar zaman önce alındığına ve plazma parasetamol konsantrasyonuna bağlı olarak tahmin eder. Ancak kandaki parasetamol konsantrasyonunu değerlendirmek teşhiste en etkili yöntem olmasından dolayı bu yol tercih edilir. Nonogramın 24 saatten sonra kullanılması önerilmemektedir [1, 2, 9].

2.1.7. Parasetamol Toksisitesinde Tedavi

Parasetamolün yüksek dozda alımı sonrası yapılması gerekenler, solunum yolunun açık olup olmadığına ve dolaşım fonksiyonlarına bakılmasıdır. Bu kontrollerden sonra gerekiyorsa yaşam desteği ve ileri yaşam desteği uygulanır. Parasetamol toksisitesi için yapılabilecek uygulamalar standart zehirlenmelerde yapılan işlemlerle benzerlik gösterdiğinden yapılacak ilk işlemler, parasetamolün emiliminin en aza indirgenmesi, kanda parasetamol seviyesinin olabilecek en kısa sürede optimum düzeye gelmesini sağlamak, toksik metabolitinin miktarını azaltmak ve/veya detoksifiye etmektir. Parasetamol alımından sonraki geçen süreye bağlı olarak bu aşamaların birisinden başlanması gerekir [7, 36]. İlk birkaç saat içinde yapılabilecek tedavi uygulamaları arasında gastrik lavaj uygulaması, ipeka şurubu ile kusturma ve mide yıkanarak aktif kömür uygulaması gösterilebilir. Ancak aktif kömür uygulaması NAC absorpsiyonunu düşürdüğü için bu uygulamanın yapılabilmesi için en az 1-2 saatin geçmesi beklenmelidir. Parasetamol toksisitesinin ilk 8 saat içinde NAC tedavisiyle, toksik metabolit olan NAPQI'nin hepatik makromoleküllere etkileşimini önleyerek oluşabilecek toksisiteyi engellemiş olur. Parasetamol alımının üzerinden 24 saat geçtiği zaman NAC antioksidan etki oluşturarak mikro dolaşımdaki kan dolaşımını hızlandırır, dokulara oksijen ulaşmasını artırır ve nötrofil infiltrasyonunu azaltır ve bunlara bağlı hepatik nekroz oluşumunu azaltır. NAC tedavisine ne kadar erken başlanırsa hepatik hasar oluşumunda %100'e yakın azalma sağlanmış olur. Uygulanabilecek bir diğer yöntem simetidindir. Simetidin, aşırı parasetamol alımıyla artış gösteren reaktif ara metabolit olan NAPQI oluşumunu sitokrom p450 enzimini baskılayarak azaltmakla birlikte yapılan bir takım çalışmalar göstermiştir ki simetidin ile NAC uygulaması NAPQI'nin detoksikasyonunda NAC ile methionin uygulaması yanında zayıf etki göstermiştir. Parasetamol toksisitesinde bir de glutatyonun tükenmesi durumu vardır. Glutatyon hepatositlerden geçemediği için glutatyonun normal seviyesine ulaşabilmesi için sentezinin artırılması gerekir. Bunun için kullanılacak antidotlar yine simetidin, NAC ve methionindir. Yapılan klinik çalışmalar NAC, simetidin ve methionin antidotlarının hepatoksisiteyi önlemeye yardımcı olduğu ancak methioninin ve simetidin istenmeyen farmakolojik etkiler göstermesi, merkezi sinir sisteminde ve gastrointestinal sistemde yan etkiler göstermesi parasetamol toksisitesiyle gelişen akut karaciğer hasarında NAC en iyi antidot olma özelliği göstermiştir [4, 7, 36].

2.1.7.1. N-Asetilsistein (NAC)

Parasetamole bağlı hepatotoksisitede NAC'ın antidot olarak kullanılması 1974 yılında Prescott ve Matthew'in önerisiyle başlamıştır. Prescott 1977 yılında parasetamol toksitesi olan 15 hasta üzerinde NAC uygulamasıyla başarılı sonuçlar elde etmiş ve önerisini doğrulamıştır [11, 36]. Parasetamol toksikasyonunda NAC tedavisinin bu denli önemli olmasının nedeni; aşırı parasetamol alınması sonucu reaktif metabolit olan NAPQI'nın artışına bağlı olarak glutatyonun %70 oranında tüketilmesi durumunu, glutatyonun yeniden sentezlenmesini sağlayarak NAPQI detoksifikasyonunu sağlamasıdır. Ayrıca antioksidan özelliğiyle NAC içerdęi tiyol grupları sayesinde serbest radikallerin yok edilmesini sağlar [10, 36].

NAC, önemli fizyolojik olaylara etki ederek protein ve nükleik asit biyosentezi, glutatyonun membran ve hücre iskeleti stabilitesinin korunması ve enzim aktivasyonun düzenlenmesinde rol oynar. Böylece GSH seviyesini hücre içinde artırarak veya potansiyel toksik ajanlar ile direkt etkileşime girerek spontan konjugasyonla ya da redüksiyon yoluyla NAC hücresel bütünlüğü sağlayabilir. NAC metabolize edildiğinde GSH prekürsörü olan sistein meydana gelir. Parasetamolün aşırı alınması sonrası oluşan hepatik hasarı önlemede uygulanan NAC tedavisinde, NAC'ın oral yoldan verilmesi 1985'te, intervenöz olarak uygulanması 2004 yılında FDA tarafından onaylanmıştır.

Parasetamolün terapötik dozlarda güvenli bir analjezik olması ve yan etkilerinin az ve hafif olması gebelikte de güvenle kullanılmasını sağlamıştır. Yapılan birçok çalışma sonucu göstermiştir ki gebelikte NAC tedavisi etkili ve güvenilirdir. Gebeliğin ilk 3 aylık döneminde parasetamolün aşırı alımı sonucunda, NAC uygulamasının gecikmesine bağlı fetal ölümden oluşabilmektedir.

NAC tedavisinin başlanması serum parasetamol seviyesi ne kadar önemli ise tedavinin sonlandırılmasında da o kadar önemli bir ölçüttür. Serum parasetamol seviyesi 10 mcg/ml'den yüksek olması, artmış AST ve ALT enzim seviyeleri hasta kişide hepatotoksisite oluşma riski vardır. Bu sebepten dolayı devamlılığı sağlanan NAC tedavisi, serum parasetamol düzeyi 10mcg/ml' nin altına düşerse ve normal değerlerine ulaşmaya başlarsa, aynı şekilde AST ve ALT enzim seviyeleri de normale dönmeye başlarsa sonlandırılabilir ve hasta tamamen iyileşinceye kadar hastanede yatırılmalıdır [34, 40].

2.1.7.2. Aktif Kömür Uygulaması

Parasetamol toksikasyonunun ilk 30 dk ile 2 saat içerisinde aktif kömür oral olarak verilirse biyoyararlanımı yüksek olur ve tedavide de etkili olabilmektedir. Karşılaştırmalı yapılan bir çalışmada gastrik lavaj, ipeka şurubu ve aktif kömür uygulaması 20 hasta üzerinde denenmiş ve aktif kömür uygulaması kandaki parasetamol seviyesini önemli ölçüde azalttığı görülmüş ve diğer iki yöntemle göre daha etkili olduğu bulunmuştur. Oral aktif kömür uygulaması 1 gr/kg olarak tek doz şeklindedir ve bu uygulama, aktif kömür dışkıda görülünceye kadar 4 saat aralıklarla verilmeye devam edilir [11, 34, 40].

2.1.7.3. Simetidin

CYP2E1 enzim tarafından metabolize olan simetidin ve parasetamolün birlikte alınması halinde CYP2E1 enzimini kompatatif olarak inhibe ederek parasetamolün aşırı alınmasıyla meydana gelen reaktif metabolit NAPQI'nın sentezlenmesini azaltarak hepatik hasarı önlemeye yardımcı olmuştur. Yapılan bir çalışmada NAC ve simetidin birlikte kullanılmasının hepatoprotektif özelliği artırdığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise Slattery ve arkadaşları parasetamol alımından 8 saat sonra 300 mg simetidin kullanılmasının NAPQI oluşmasında bir azalma meydana gelmediğini ve bu sebeple simetidin uygulamasının parasetamol alımından çok kısa bir zaman içerisinde yapılmasının önemli olduğunu belirtmişlerdir [7, 40].

2.2. Oksidatif Stres

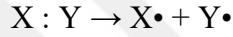
Oksidatif stres, oksidanların üretimi ile bir organizmanın ilgili savunma sistemleri arasındaki dengesizliği ifade eder. Oksitleyiciler, reaktif oksijen türlerini, reaktif nitrojen türlerini, kükürt içerikli radikalleri ve diğerlerinin tamamını oluşturur [54]. Reaktif oksijen türleri (ROS) metabolik ve fizyolojik süreçlerden sonra üretilir ve bu ürünlerin enzimatik ve nonenzimatik antioksidatif mekanizmalar ile çıkarılması sırasında zararlı oksidatif reaksiyonlar meydana gelebilir. Bu tür reaksiyonlarda oluşan sorunlar, birçok hasarın oluşmasına yol açabilir [47].

2.2.1. Serbest Radikaller

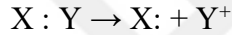
Serbest radikaller, dış orbitalinde bir veya birden fazla eşleşmemiş elektron bulunan kısa ömürlü, karasız ve reaktif özelliğe sahip moleküllerdir. Biyolojik sistemde bilinen en iyi radikaller oksijen kaynaklı süperoksit, peroksit ve singlet oksijen olsa da geçiş metal iyonları ve hidroksil gibi başka radikaller de vardır ve serbest radikaller hücrelerde metabolik dengenin sağlanması için devamlı sentezlenirler. Hücrelerdeki serbest radikallerin yapısı ve etki ettiği yer farklı olduğundan hücrenin farklı yerleri risk altındadır [7, 40, 41].

Serbest radikaller üç yolla meydana gelirler:

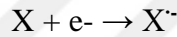
1- Bir molekülü oluşturan kovalent bağın kırılması sonucu yapısında bulunan iki elektrondan her birinin ayrı parçada kalmasıyla,



2- Radikal olmayan bir molekülden tek elektron kaybıyla,



3- Radikal olmayan bir moleküle tek elektronun ilavesiyle,



Atom numarası 8 olan oksijen doğada dioksijen şeklinde bulunur. Oksijenin son orbitalinde 2 elektron vardır ve bunlar aynı yöne doğru dönmektedirler. Bu orbitaldeki elektronlardan birinin başka bir orbitale geçerek yer değiştirmesi ki bu sigma formudur ya da ters yöne dönmesiyle oluşan delta formu ile “singlet oksijen” oluşur. Yine bu elektronlardan birine ya da ikisine birden ters yönde dönen bir ya da iki elektron eklenmesiyle “oksijen radikali” meydana gelir. Yapılarındaki bir elektronu başka bir moleküle vererek (redüksiyon) ya da başka bir molekülden elektron alarak (oksidasyon) karasız yapıdaki bu radikaller ortamdan hızlı bir şekilde yok olurlar [41]. Serbest radikaller vücutta stres durumuna bağlı olarak ya da bağışıklık sisteminin vücutta gelişen zararlı etkilerle mücadele sırasında kendiliğinden oluşabildiği gibi virüsler, sigara dumanı, bazı kimyasal maddeler, radyasyon, enfeksiyon gibi dış nedenlerle de oluşabilmektedirler [40, 41]. Çizelge 2.3’de örneklerine yer verildiği gibi oksijenden türeyen radikal olan ve radikal olmayan çeşitli bileşikler bulunmaktadır.

Çizelge 2.3. Radikal ve radikal olmayan oksijen türevi bileşikler

Oksijen Türevi Bileşikler	
Radikaller	Radikal Olmayanlar
Hidroksil (HO^\cdot)	Hidrojen Peroksit (H_2O_2)
Alkoksil (RO^\cdot)	Singlet Oksijen ($\text{O}_2^{\uparrow\downarrow}$)
Peroksil (ROO^\cdot)	Ozon (O_3)
Süperoksit (O_2^\cdot)	Hipoklorid (HOCl)
Nitrik Oksit (NO^\cdot)	Lipidhidroperoksit (LOOH)
Azot Dioksit (NO_2^\cdot)	Peroksinitrit (ONOO^\cdot)

2.2.1.1. Süperoksit Radikali (O_2^\cdot)

Oksijenin bir elektron alarak indirgenmesiyle oksijen kararsız bir yapı olan O_2^\cdot radikaline dönüşür ($\text{O}_2 + e^- = \text{O}_2^\cdot$). Süperoksit radikali serbest radikal türevlerinden canlılarda varlığı ilk tespit edilendir. Ayrıca H_2O_2 (Hidrojen peroksit) oluşumunu sağlar. Süperoksit radikali vücudumuza tek başına ciddi hasarlar vermemekle birlikte oksitleyici ve metal iyonlarını redükleyici etkisiyle oksidatif stresin başlamasına neden olan bir dizi reaksiyonları başlatabilir. Fagositik lökositlerin aktivasyonu sağlanırken fagozom içine ya da buldukları ortama çok miktarda O_2^\cdot radikali verirler. Antibakteriyel etki için de gerekli olan süperoksit radikalinin oluşumu sırasında daha reaktif türlerin ortaya çıkmasına neden olur [41, 42].

2.2.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Hidrojen peroksit (H_2O_2) oksijenin 2 elektronla indirgenmesiyle oluşabileceği gibi O_2^\cdot radikaline bir elektron eklenmesiyle de oluşabilmektedir ($\text{O}_2 + 2e^- + 2\text{H}^+ = \text{H}_2\text{O}_2$). Bu reaksiyonlarda radikal olmayan ürünler meydana geldiğinden dismutasyon tepkimesi olarak da bilinir. Spontan olarak oluşabildiği gibi süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından katalizlenir [40-42]. Hidrojen peroksit hücre membranlarından kolaylıkla geçip önemli fizyolojik olaylarda farklı görevlerde bulunur. Örneğin proteinlerde bulunan hem grubundaki demir ile tepkimeye girerek güçlü bir oksitleyici özelliğe sahip reaktif demir oluşumuna neden olur. Bunun sonucunda da hücre zarındaki lipitlerin peroksidasyonuna neden olur. Hidrojen

peroksit kaynaklı oluşabilecek bu hasarları antioksidan enzimlerden katalaz ve peroksidaz önlemeye yardımcı olur [40-42].

2.2.1.3. Hidroksil Radikali (OH⁻)

Serbest oksijen radikallerinin en reaktif ve en zarar verici özelliğe sahip olan hidroksil radikali (O₂⁻) süperoksit varlığında Haber-Weiss reaksiyonuyla hidrojen peroksit tarafından oluşturulur [42, 52]. Hücreler radyasyona maruz kaldıklarında, hücre içerisindeki su molekülleri enerjinin büyük bir kısmını absorbe eder. Radyasyona maruz kalan su molekülleri (oksijen ve hidrojen) arasında kovalent bağ oluşur. Bunun sonucunda da hidrojen (H⁺) ve hidroksil radikalleri (OH⁻) oluşur.



Hidroksil radikali hemen her türlü biyolojik molekülle etkileşime girebilse de daha fazla elektrona sahip moleküllerle tepkimeye girmesi daha olası bir durumdur. Makro moleküllerle etkileşime girerek onların yapı ve fonksiyonunu olumsuz etkilediği gibi radyoaktif içerikli çok fazla ara üründe meydana getirir. Yaşamsal önem taşıyan DNA molekülündeki pürin ve pirimidin bazlarıyla yaptığı tepkime sonucu baz modifikasyonlarına, baz delesyonlarına, zincir kırılmalarına neden olmaktadır [41, 52]. Hatta daha ileri düzeydeki hasarların tamiri mümkün olmadığı için hücre kaybına sebep olmaktadır. Proteinlerde gerçekleşen oksidasyonlar yapısal değişikliklere yol açacağından proteolitik yıkımla sonuçlanır. Hücre zarında su molekülü bulunmadığından hidroksil radikali doğrudan yağ asitlerini hedef alır. Zarda bulunan lipidlerin peroksidasyonu sonucu yapısal degradasyonlar ortaya çıkar ve zar geçirgenliğini artırarak hücre ölümüne yol açar [40-42, 46].

2.2.1.4. Serbest Radikallerin Etkileri

2.2.1.4.1. Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu oluşan hidrojen peroksit (H₂O₂), peroksitler ve okzalaldehytler diabetin patogenezinde rol alırlar. Gözün yapısında çokça bulunan ve bağ dokunun önemli bir bileşeni olan hiyalüronik asitin oksidatif hasarı sonucu katarakt oluşması serbest radikallerin karbonhidratlar üzerindeki etkisinin bir göstergesidir.

Okzalaldehitler; DNA, RNA ve proteinlere bağlanarak aralarında çapraz bağlar meydana getirebilmelerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Tüm bu durumlar kanser ve yaşlanma gibi sonuçlara yol açarlar [1, 41, 42].

2.2.1.4.2. Proteinlere Etkileri

Proteinler amino asit dizilişlerine bağlı olarak serbest radikallerden etkilenirler. Yapısında doymamış bağ ve sülfür içeren moleküller daha fazla etkileşim gösterirler. Bu nedenle triptofan (Trp), tirozin (Tyr), fenilalanin (Phe), histidin (His), metionin (Met) ve sistein (Cys) gibi amino asitleri yapısında bulunduran proteinlerin serbest radikallerle etkileşime girmesi daha kolaydır. Protein moleküllerinin yapısındaki değişimler ve oksidasyonlar sonucu radikaller, membran proteinleriyle etkileşim gösterebilir ve yapısında disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapılarını bozarak fonksiyon kaybına neden olabilir [1, 41, 42, 51]. Reaktif oksijen türleri bazı mekanizmalarla proteinlerde oksidasyon sonucunda aminoasit rezidülerinin karbonil derivelerine dönüşümü söz konusudur. Bu karbonil gruplar da proteinlerde yapısal değişikliği, oksidatif bozukluğu belirlemede kullanılan çok önemli bir markırdır [84, 85]. Bunun haricinde protein tiyol (P-SH) gruplarının kaybı da proteinlerde meydana gelen hasarı belirlemeye yardımcı olur. Reaktif özelliği kuvvetli olan protein karbonil grupları, protein, DNA gibi makro moleküllerin fonksiyonel grupları ile reaksiyona girip modifiye yapıları oluşturabilirler. Daha sonra bu modifiye yapılarda proteinlerin yapısında ve işlevselliğinde oluşabilecek hasarları tetikler ve çok fazla hücrel cevabı başlatır [86-89].

2.2.1.4.3. Nükleik Asitlere Etkileri

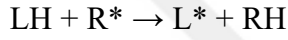
Serbest radikaller DNA'nın yapısında bulunan bazlarla kolaylıkla etkileşime girerek hasara yol açarlar. DNA'nın yapısında modifikasyonlara yol açmakta ve bunun sonucunda çeşitli mutasyonlar, genetik sorunlar, nörodejeneratif hastalıklar, karsinogenezis ve yaşlanma gibi farklı sorunlar ortaya çıkmaktadır [42, 44]. DNA yapısında G-C eşleşmesinin fazla olduğu bölgelerde Cu^{+2} iyonları da çok olduğundan oksidatif hasaradan en fazla etkilenen baz guanin olmuştur. Cu^{+2} iyonları guanin bazına bağlanarak hidrojen peroksit (H_2O_2) ile etkileşim gösterir ve DNA hasarının ilk basamağını başlatır. Bu yüzden baz modifikasyonlarında en yaygın kullanılan belirteç 8-OhdG olmuştur. DNA molekülünde baz eşleşmesi A-T, G-C iken 8-OhdG içeren DNA molekülü sentez sırasında kalıp olarak kullanıldığında GC-TA mutajenezi

oluşturduğu gözlemlenmiştir. Yenidoğanlarda ve hipoksi belirlenen bebeklerde 8-OhdG seviyesinin arttığı bildirilmiştir [1, 5, 42].

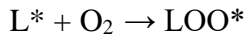
2.2.1.4.4. Lipidlere Etkileri

Lipid peroksidasyonu (LPO) hem çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) hem de reaktif oksijen üreten lipid peroksitler ve hücre için oldukça toksik olan hidrokarbon polimerleri arasındaki bir zincir reaksiyonudur. Bu zincir reaksiyonu, serbest radikallerin doymamış yağ asitlerindeki metilen grubundan hidrojen atomunun uzaklaştırılmasıyla başlatılır. PUFA kalıntısı tekli doymamış yağ asitleri ile doymuş yağ asitleri çok daha az reaktiftir ve çoğunlukla LPO'ya katılmazlar.

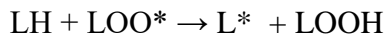
Bu başlatma genellikle yeterli bir radikal (R*) ile gerçekleştirilir;



Bu radikal moleküler düzenleme geçirir ve moleküler oksijen reaksiyon vererek lipid peroksil radikalini (LOO*) meydana getirir.



Çifte bağların tekrar dizayn edilmesinden sonra moleküler oksijen eklenerek lipid hidroperoksit ya da endoperoksit oluşur.



Lipit hidroperoksit (LOOH) lipid peroksidasyon reaksiyonunun ilk ve diğerlerine oranla kararlı bir üründür. Lipid hidroperoksitler, LPO derecesini değerlendirmek için kullanılabilen kısa ve uzun zincirli aldehytler ve fosfolipitler olmak üzere çeşitli ürünlerin ortaya çıkmasına neden olur. Malondialdehit (MDA), çoklu doymamış yağ asitleri ve ilgili esterlerin peroksidasyonunun bir son ürünüdür. Oluşan MDA, hücre membranlarındaki iyon transportunu etkiler ve buradaki bileşiklerin çapraz bağ oluşturmalarına neden olur. Bunun sonucunda membrandaki iyon geçirgenliği artarken enzimlerin işlevselliği bozular. Ayrıca DNA'da bulunan nitrojenler ile tepkimeye girebileceğinden dolayı MDA mutajenik, karsinojik ve genotoksik etkilere neden olabilir. Üç ve daha fazla çift bağı olan yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu oluşan MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik veya kantitatif bir belirteci olmamakla birlikte lipit peroksidasyonunun seviyesi ile paraleldir [42, 53, 54].

2.2.2. Antioksidan Sistemler

Antioksidanlar, oksitleyici zincir reaksiyonlarının başlatılmasını veya çoğalmasını inhibe ederek diğer moleküllerin oksidasyonunu inhibe eden veya önleyen bileşiklerdir [55]. Antioksidan defans sisteminin biyolojik sistemde oksidatif stresin oluşmasını baskılama ya da olası bir hasarı önleme gibi çeşitli fonksiyonları vardır. Antioksidanlar hücre içi ve hücre dışında bulunduğu gibi membranlarda da fonksiyonu olduğu bildirilmiştir [42]. Örnek olarak hücre içinde katalaz, süperoksit dismutazlar, glutatyon redüktaz; hücre dışında albümin, seruloplasmin, bilirubin, hemopeksin; membranda ise E vitamini, β karoten gösterebilir. Antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Endojen olarak görev yapanlar enzim yapıda olanlar ve nonenzimatik antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılır. Enzim yapıda olanlar: süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (CAT), glutatyon-S- transferaz (GST), glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Nonenzimatik olanlar: bilirubin, albümin, ürik asit, α -tokoferol, selenyum, askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir. Eksojen olarak da allopurinol, folik asit, C vitamini, E vitamini, asetilsistein, mannitol, adenozin, kalsiyum kanal blokerleri, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve demir şelatörleri gösterilebilir [43, 44].

2.2.2.1. Enzim Yapıda Olan Antioksidanlar

2.2.2.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

SOD, serbest oksijen radikallerini substrat olarak kullanır ve $O_2^- + O_2^- + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$ reaksiyonunu katalize eder ve bu önemli dismutasyon reaksiyonunun hız sabitini birkaç kat artırır [40, 56]. SOD yapısında bakır (Cu), manganez(Mn) ve çinko (Zn) gibi geçiş metalleri içerdiğinden bir metalloenzimdir. SOD süperoksiti hidrojen peroksite çevirme reaksiyonuyla oksidatif strese karşı savunmanın ilk basamağını oluşturur. Bu aşamada biriken ara ürünlerin temizlenmesini ise CAT enzimi sağlar. Ayrıca hem glutatyon peroksidazlar hem de katalazlar H_2O_2 'yi su ve oksijene indirgeyerek detoksifiye ederler. Fizyolojik şartlar içersinde, sırasıyla gerçekleşen metabolik olaylar sonucunda süperoksit radikalinin artışı gözlenir. SOD süperoksit radikalinin hücre içindeki konsantrasyonunu azaltarak kontrolü sağlar ve hücreyi süperoksit radikalinin zararlı etkisinden korumuş olur. SOD aynı zamanda lipit peroksidasyon oluşumunu

da baskılar [41, 42]. SOD'un genetik olarak silinmesinin, bu enzim ailesinin temel önemini destekleyen, alt organizmalarda ölümcül bir mutasyon olduğu da gösterilmiştir [56].

2.2.2.1.2. Katalaz (CAT)

Katalaz enzimi peroksisomlarda yer alan ve yapısında hem grubu içeren hemoproteindir. Birçok dokuda farklı görevleri vardır. En fazla karaciğer ve böbrekte fonksiyoneldir. Katalaz hidrojen peroksiti, okside edici enzimlerle birlikte suya dönüştürür. Hidrojen peroksit seviyesinin artmasıyla birlikte katalaz enziminin aktivitesi de artış gösterir. Ortamdaki hidrojen peroksit (H_2O_2) konsantrasyonu düştüğünde hidrojen peroksiti substrat olarak kullanan GSH-Px gibi başka antioksidan enzimler etkileşim göstererek hidrojen peroksitin ortamdaki uzaklaşmasını sağlarlar [40-42].

2.2.2.1.3. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

Glutatyon peroksidaz hücrelerin sitozollerinde bulunan ve selenyum elementini kofaktör olarak kullanan metalloenzimdir. Glutatyon peroksidaz enzimatik savunma sisteminde, glutatyonun rol oynadığı oksidasyonu, hidrojen peroksitin ve lipid peroksidlerin etkisini azaltır. Bununla birlikte, süperoksit dismutaz ve katalaz ile karşılaştırıldığında, glutatyon peroksidaz peroksit kaynaklı ve hidroksil radikal aracılı inaktivasyon ve degradasyona karşı çok daha hassastır. Redükte glutatyon (GSH), okside glutatyonu (GSSG) oluşturmak üzere oksitlenir ve bunun için hidrojen peroksit molekülünü indirger. Bu tepkime sırasında glutatyon peroksidaz enzimi H_2O_2 'yi suya indirger. GSSG'nin yeniden GSH molekülüne, glutatyon redüktaz enzimi ile indirgenmesi ve böylece glutatyon peroksidazın aktivasyonunun devamını sağlaması için NADPH'ı kullanır. Bu tepkime aşağıda şemazite olarak gösterilmiştir.



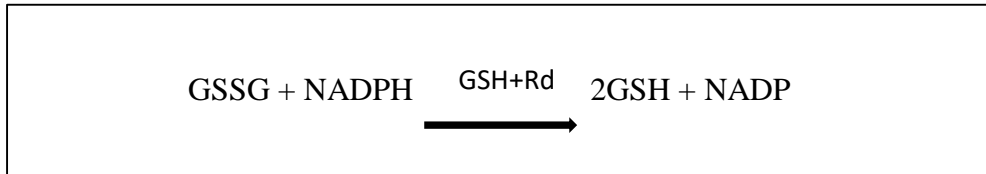
Eritrositlerde oksidatif strese karşı bilinen en etkili antioksidan GSH-Px enzimidir. GSH-Px aktivasyonunda bir azalma meydana gelmesi, H₂O₂ miktarının artmasına neden olur ve bunun sonucunda hücrelerde hasar meydana gelir [42, 56].

2.2.2.1.4. Glutasyon -S- Transferaz (GST)

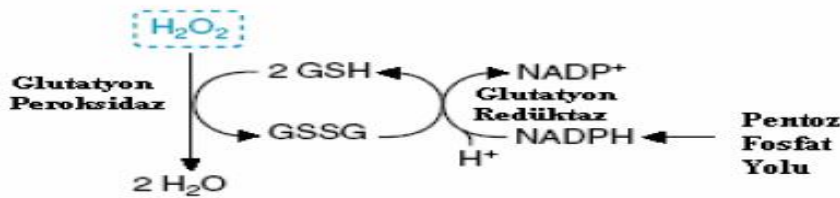
Glutasyonun substratlardan biri olan ve önemli bir enzim grubu glutasyon S-transferazlardır. Bu enzimler ökaryot canlılarda, hücre içinde ve genellikle yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar. Birçok ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda önemli rol alırlar. Bazı reaktif maddelerin glutasyon S-transferazlara kovalent bağlanmasının bir detoksifikasyon mekanizması olduğu ve bu fonksiyonu ile oksidatif strese karşı savunma gösterdiği ileri sürülmüştür. Son olarak, glutasyon S-transferazların glutasyon peroksidaz aktivitesine sahip olduğu bildirilmiştir [42, 57].

2.2.2.1.5. Glutasyon Redüktaz (GSH-Rd)

Glutasyon redüktaz, okside glutasyonun (GSSG) redükte glutatyona (GSH) NADPH-bağımlı indirgenmesini katalize eden bir flavoproteindir [42].



Bu nedenden dolayı serbest radikallerin hasarına karşı NADPH gerekli bir etkidir. Bu anlamda NADPH kaynağı çoğunlukla Şekil 2.6'da gösterildiği gibi pentoz fosfat yoludur [42].



Şekil 2.6. Glutasyon redoks döngüsü

2.2.2.2. Non Enzimatik Antioksidanlar

2.2.2.2.1. Glutasyon (GSH)

Glutasyon, karaciğerde glutamat, sistein ve glisin aminoasitlerinden tripeptid yapıda sentezlenen ve hücrede en fazla tiyol grubu içeren bileşiktir. Bu tripeptidin hücre içi seviyesi, organizmanın büyüme, beslenme durumu ve hormonal dengesine göre değişir. Glutasyonun, protein içindeki tiyol gruplarını oksidasyondan korumak, hücre içi redoks tamponu olarak işlevselliği, serbest radikallerle ve peroksitlerle tepkimeye girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korumak ve sistein rezervi gibi farklı fonksiyonları vardır. Glutasyonun hücre içindeki seviyesi γ glutamil transpeptidaz, aminoasit transporterları, glutasyon sentetaz, glutasyon peroksidaz ve glutasyon redüktaz gibi multi enzim sistemi tarafından stabilitesi sağlanır [44, 45].

2.2.2.2.2. Selenyum

Selenyum, serbest oksijen radikallerinin dokulara verdiği tahribatı önlemede görev alan glutasyon peroksidaz gibi enzimlerin aktivitesi için oldukça gerekli bir elementtir. Etki mekanizması tam olarak bilinmese de kadmiyum ve civanın da zararlı etkilerine karşı hücreleri koruduğu düşünülmektedir [59, 60]. Yapısında selenyum içeren enzimler, selenyumun güçlü antioksidan etkisiyle kanser hücrelerindeki apoptozi inhibe ettiği ve transforme uğramış hücre siklusunun kontrolünü sağlayarak hücrelerde oluşabilecek kanser riskini ve olası hasarları baskıladığı bildirilmiştir [42, 58-60].

2.2.2.2.3. Vitamin C (Askorbik Asit)

Askorbik asit, suda çözünebilen ve güçlü indirgeme özelliğine sahip bir antioksidandır. Daha çok plazma ve hücre membranında bulunur. Süperoksit ve hidroksil radikalleri ile tepkimeye girebilir ve özellikle lipit peroksidasyonunu başlatan etkenleri inhibe ederek tepkimenin oluşumunu engellemektedir. Lipit peroksidasyonunu engellesi ile aterosklerotik plak oluşumunun da önlenmesine yardımcı olur [40, 41, 58].

2.2.2.2.4. Vitamin E (Tokoferol)

Yağda çözünebilme özelliğine sahip E vitamini etkili bir antioksidan olup glutatyon ve askorbik asit ile etkinliğini arttırabilir. Serbest radikallerin hücre zarı fosfolipitlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerine vereceği hasarı önler ve meydana gelen serbest radikalleri etkisiz hale getirerek lipit peroksidasyonunun inhibisyonunu sağlamış olur. Tokoferol oksijensiz ortamlarda asit ve sıcaklığa dayanıklıdır [40, 58].

2.2.2.2.5. Vitamin A (Beta Karoten)

Yağda çözünebilen Vitamin A, özellikle serbest radikallerden singlet oksijeni hedef alır ve yok eder. Peroksitlere etki ederek oluşumunu baskılar. Bunlardan başka glikoprotein sentezinde ve epitel dokunun bütünlüğünün sağlanmasında rol oynar [61, 62].

2.2.2.2.6. Flavonoidler

Flavonoidler, meyve ve sebzelerde yaygın olarak bulunan bir grup polifenolik bileşiktir. Flavonoidlerin antioksidan aktivitesi, oksidan inhibisyonu, demir şelatlama ve serbest radikal temizleme özelliklerinin bir kombinasyonundan kaynaklanır: lipoksijenaz, siklooksijenaz, miyeloperoksidaz ve ksantin oksidaz. Böylece reaktif oksijen türleri ve organik hidroksiperoksitlerin oluşumunu önler. Kılcal damarların geçirgenliğini ve kırılgenliğini azaltarak vasküler hastalıklara karşı da koruma sağlarlar. [61, 62].

2.2.2.2.7. Seruloplazmin (Cp)

Plazma antioksidan defans sisteminin önemli bir kısmı, yapısında bakır içeren protein seruloplazma tarafından sağlanır. Seruloplazmin plazmada redoks reaksiyonlarının düzenlenmesinde rol alır. Ayrıca biyokimyasal aktiviteleri, bakır transportu, çeşitli aminlerin oksidasyonu, süperoksit ve diğer reaktif oksijen türlerinin atılması, Fe^{2+} 'nın Fe^{3+} 'ya dönüştürülmesiyle Fenton reaksiyonunun inhibe edilmesi ve lipit peroksidasyonuna karşı antioksidan aktivite gösterir. Ayrıca protein ve DNA hasarını engellediğine ve serbest radikal ile başlatılan hücre hasarına ve lizisine karşı koruma sağladığı da bildirilmiştir [40, 41, 63].

2.3. Bazı Eser Elementlerin Organizmadaki Fonksiyonları

2.3.1. Magnezyum

Organizma için gerekli ve önemli bir element olan magnezyum, vücudumuzda sentezlenmediği için gıdalarla dışardan alınır. Magnezyumun organizmadaki yeterli rezervinin korunması besinler yoluyla sağlandığından beslenmenin bu anlamda rolü büyüktür. Yaklaşık 70 kg ağırlığındaki bir kişi 20-28 g magnezyum bulundurması gerekir ve bunun vücuttaki dağılımının çok büyük bir kısmı kemik, kas ve yumuşak dokuda, %1 gibi çok az bir miktarı da ekstrasellüler sıvıda bulunur [68, 69]. Magnezyum klorofilde işlevsel bir element olduğundan özellikle yeşil yapraklı bitkilerde, balık, badem, ceviz, taze fasülye, pırasa, muz, domates gibi besinlerde bol miktarda bulunur. Yapısında oksalat ve filik asit içeren bazı besinler magnezyumla bağ kurarak emilimini zorlaştırırlar. Ayrıca alkol ve diüretik ilaç alan kişilerde idrarla magnezyum atılımı fazla olduğu için magnezyum eksikliği ortaya çıkmıştır [66, 69].

Magnezyum, 300'den fazla enzimin yapısında kofaktör olarak bulunur ve organizmada çok fazla fonksiyonu vardır. Elektrostatik birleşme özelliğiyle oksijen ve nitrojen atomlarıyla reaksiyona girebilir. Hücrelerin büyüüp gelişmesi ve yenilenmesi, DNA transkripsiyonu, protein sentezi, hücre membranının elektriksel yapısını korumak ve geçirgenliğini sağlamak, Na-K ATPaz aktivitesinde rol alır, kasların güçlenmesini, nöronlar arasındaki nörotransmitter maddelerin salınımını sağlar [64, 65, 67, 70]. Önemli fonksiyonlara sahip magnezyumun eksikliğinde (hipomagnezemi) ya da fazlalığında (hipermagnezemi) birtakım sorunlar ortaya çıkmıştır.

Eksikliğinde ortaya çıkan bazı durumlar: karın ağrısı, kilo kaybı, bulantı-kusma, kramp, titreme, sinirsel bozukluklar, alzheimer, halüsinasyon ve çocuklarda büyüme yetersizliğidir. Yapılan çalışmalarda yaşlanma ve bu süreçte görülen birçok hastalığa etki eden iki önemli durumun magnezyum eksikliği ve oksidatif stres olduğu bildirilmiştir. Aralarındaki ilişki tam olarak bilinmese de magnezyum eksikliğinin oksidatif stresi artırdığı görülmüştür. Akciğer kanserli vakalarda da magnezyum miktarı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Fazlalığında ise dehidratasyon, düşük tansiyon, koordinasyon bozukluğu, koma ve ölüm gibi ciddi problemler ortaya çıkabilir [66, 68-70].

2.3.2. Çinko (Zn)

Biyolojik sistemlerde çinkonun en bilinen fonksiyonlarından biri enzimlerin yapısında yer alarak onlara işlevsellik kazandırmasıdır ve bunun ilk örneğini 1940 yılında karbonik anhidraz enziminin yapısında bulunması olmuştur [68, 71]. Çinko vücudumuzda en çok eritrositlerde olmak üzere karaciğer, böbrek, kas, kemik, prostat ve pankreasta bulunmaktadır. Eritrositlerde çokca bulunmasının nedeni ise karbonik anhidrazın kanda fazlaca bulunmasıdır [71]. Yaklaşık 70 kg olan yetişkin bir kişide bulunması gereken çinko miktarı 1,4–2,3 g olmalıdır ve bunun için diyetle alınması gereken günlük miktar 15 mg kadar olmalıdır ki bunu da ceviz, fındık gibi kuruyemişler; mercimek, bezelye gibi tahıl ürünleri ve sebzelerde; et, yumurta, karaciğer ve deniz ürünleri gibi besinlerden alabilirler [69, 70]. Organizma besinlerle günlük alınan çinkonun % 20-30'unu absorbe edebilmektedir. Okside ve redükte olmayan çinko organizmada +2 değerlikli olarak yer alır. Karaciğer tarafından sentezlenen metal bağlayıcı protein (metallothionein) bağırsak mukozasında çinkoyu bağlayarak fazla emilimini önler [69]. Çinko metalloenzimlerin kofaktörü olarak rol alsa da başka önemli fonksiyonları da vardır. Bunlardan bazıları: gen ekspresyonunda, membran yapı ve fonksiyonunda, ikinci bir haberci olarak ve moleküler depolama sistemlerinde koruyucu/tetikleyici ajan olarak rol almaz. Antioksidan defans sistemindeki fonksiyonu ise sülfhidril gruplarını oksidasyona karşı koruması ve redoks-aktif geçiş metallerini (Fe, Cu) baskılayarak serbest radikallerin hasarına karşı korumasıdır. Yapılan çalışmalarda çinkonun eksikliğinde oksidatif hasarın arttığı; ROS üretiminin artması, lipid oksidasyonunun gözlenmesi ve MDA seviyelerindeki artışla gösterilmiştir [72]. Çinko eksikliği vücudun birçok farklı bölgesinde hasar oluşumuna neden olur ve bunlardan en çok bilineni büyüme geriliği ve iskelet gelişiminde gecikmedir. Daha sonra bunları hafif çinko yetersizliğinden aşırıya doğru: oligospermi, aşırı kilo kaybı, iştahsızlık, çocuklarda ve büyüme çağındaki gençlerde gelişimini geç tamamlama, yaraların geç iyileşmesi, karanlık ortama alışmada sorun yaşamak, bağışıklık sisteminin zayıflaması, nöropsikiyatrik sorunlar, tekrarlayan enfeksiyonlar takip eder [69, 70, 72].

Çinkonun etki ettiği bir diğer mekanizma: mutasyona uğramış, hasarlı hücrelerin lizisinden sorumlu apoptozis mekanizmasını oksidatif stresin etkisinden korumaktır. Kanser oluşumunun engellenmesinde önemli rol oynayan P53 tümör süpresör geninin de oksidasyona uğramasını engeller. Apoptozis sırasında Ca-Mg bağımlı endonükleaz enzimini inhibe ederek DNA yapısının parçalanmasını önler [73].

2.3.3. Manganez (Mn)

Manganez birçok enzimin fonksiyonu ve yapısal bütünlüğü için gerekli bir eser elementtir. Kofaktör olarak görev yaptığı iki enzim: piruvat karboksilaz ve süperoksit dismutazdır (SOD) Süperoksit dismutaz enziminin yapısında yer alarak hücreleri kimyasal maddelerin ve radyasyonun karsinojik etkisine karşı koruma sağlar [70, 76]. Farklı birçok dokuda rol alan manganezin dokulardaki miktarı 12-20 mg'dır ve vücudun günlük manganez ihtiyacı 3-8 mg'dır. Ayrıca kalsiyum, fosfor, ve ferrik asit seviyesinin artması manganezin emilimini azaltır. Manganez; toprak, su, avakado, ananas, yeşil yapraklı sebzeler, maden suları, fındık yumurta gibi yaygın ve çeşitli besinlerden elde edilebilir [69, 75, 76]. Manganezin organizmadaki fonksiyonları ise şu şekilde sıralanabilir: fetal gelişiminde, proteinlerin birbirine dönüşümünü sağlayan arginaz, prolinaz, sistein gibi enzimlerin yapısına katılırlar, iskelet gelişiminde, kolesterol sentezinde, üre oluşumunda, piruvat metabolizmasında, polisakkarit sentezinde rol oynar [69, 74, 75]. Ayrıca mitokondri, alyuvarlar ve endotelial hücrelerini süperoksit radikallerinin zararlı etkilerine karşı korunmasına yardımcı olur. Bu yüzden serum manganez konsantrasyonundaki azalma antioksidan defans sistemini olumsuz etkiler ve hücrelerin kanserojen olasılığını arttırabilir [76]. Manganezin eksiliğinde ortaya çıkabilecek diğer durumlar: solunum sisteminde düzensizlikler, sinirsel bozukluklar, kısırlık, kan pıhtılaşmasında sorunlar, büyüme geriliği, serum kolesterol seviyesinde azalmalar görülebilir. Fazlalığında ise baş ağrısı, ödem, halsizlik ve Parkinson hastalığı gibi çeşitli problemler ortaya çıkabilmektedir [69].

2.3.4. Bakır (Cu)

Vücudumuzda çeşitli fonksiyonlara sahip olan bakır elementi oksitlenmiş (Cu^{+2}) ve redükte (Cu^{+1}) halde bulunabilir ve böylelikle yapısında bulunduğu enzimlerin moleküler oksijene bağlanmasını sağlayarak indirgenme-yükseltgenme reaksiyonlarında rol alır [69,70,77]. Yetişkin bir kişide ortalama bakır düzeyi 100-150 g olmalıdır. Vücudun çeşitli yapılarında yer alan bakır başta karaciğer olmak üzere kalp, beyin, böbrekte ve daha düşük seviyede kas ve kemikte bulunur. Ancak kas ve kemik vücudumuzun büyük bir kısmında yer aldığından bakırın yaklaşık yarısı bu dokularda yer alır. Günlük diyetle alınması gereken bakır miktarı yaklaşık 1,2 – 1,7 mg'dır ve bu alınması gereken miktar kuru üzüm, fındık, ıstiridye, nohut ve karaciğer gibi besinlerden elde edilebilir. Daha sonra bakır-albumin ya da bakır-histidin şeklinde

karaciğere taşınıp fazlası yine karaciğerde depolanır [69, 70, 76, 79]. Bakır, vücudumuzda bir kofaktör olarak işlev görür ve sitokrom c oksidaz, tirozinaz, dopamin beta hidroksilaz, ve Cu-çinko süperoksid dismutaz dahil olmak üzere çeşitli önemli enzimlerin yapısal ve katalitik aktiviteleri için gereklidir. Biyolojik sistemde bu enzimler büyüme, gelişme ve koruma sağlamada önem arz ederler [69, 77]. Yapılan bazı çalışmalarda bakırın antioksidan etki gösterdiği ve hücreleri serbest radikallerin zararlı etkisinden koruduğu iddia edilmiş ama mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Başka bir çalışmada da yüksek bakır düzeyinin kanserin ilerleme hızını artırdığı bildirilmiştir. Bakır demirle birlikte kanda hemoglobinin oluştururlar [76, 78]. Bakır nöronları sarıp koruyan miyelin kılıfının oluşumunda rol alır. Ayrıca bakır derinin rengini koyulaştırarak deriyi güneşin zararlı ışınlarından koruyan melanin pigmentinin oluşumunu sağlayan enzimle birlikte çalışır [70, 79]. Başka elementlerin fonksiyonunu da etkileyen Cu elementinin eksikliğinde ve fazlalığında çeşitli durumlar meydana gelmiştir. Eksiklikleri sonucunda; sitokrom c oksidaz eksikliğine bağlı sinir sisteminde sinir impluslarının iletilmesinde bozukluklar, kemiklerde kırılmalar, malabsorbsiyon, kronik diyare, deride pigmentasyon azalması, kalp yetmezlikleri, gen büyüme ve üremede problemler meydana gelebilir. Ayrıca bakırın genetik olarak taşınması ve depolanması sorunuyla menkes sendromu meydana gelir [46, 70, 74, 75, 79]. Fazlalığında ise toksikasyona yol açabilmekte ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu artırarak DNA ve RNA gibi makromoleküllerin hasarına, membran lipidlerinin peroksidasyonuna ve proteinlerin doğrudan oksidasyonuna neden olmaktadır. Bakırın genetik bir problem ile karaciğer ve beyinde fazla depo edilmesi sonucu Wilsons hastalığı meydana gelmiştir. Fazla Cu karaciğerde birikerek kandaki hemoglobinin seviyesinin azalmasına sebep olur [69, 74, 75].

2.3.5. Kobalt (Co)

Alyuvar sentezinden ve sinir impulslarının iletiminde yer alan B12 vitamininin komponenti olan ve 4 farklı formu bulunan (0, +2, +3, +4) kobalt bilinen en etkili biyokatalizördür. Günlük kobalt ihtiyacı 5 µg (mikrogram) iken vücuttaki toplam miktarı 80-300 µg kadardır [69, 76]. Plazmada albümine bağlanarak taşınır. Emilimi sağlanamayan kobalt dışkıyla atılır. Vücuttaki kobalt ihtiyacı balık, istiridye, kırmızı et, karaciğer, dalak, böbrek, süt, balık gibi daha çok hayvansal gıdalardan alınabilirken düşük miktarlarda sebzelerden (ıspanak, lahana, pancar, incir) de günlük kobalt ihtiyacı karşılanabilir [69, 74, 76]. Organizmada kobalt daha çok karaciğer, dalak, böbrek, pankreas, alyuvarlar, kemik ve kas gibi dokuların yapısında ihtiva

eder. Kobalt; nikel, gümüş, bakır ve demir gibi diğer metallerle birlikte bulunabilir. Kobaltın ve tozlarının genotoksisiteye, reaktif oksijen türlerinin sentezlenmesine neden olarak oksidatif DNA hasarına neden olduğu bildirilmiştir ve mekanizması tam anlaşılamamış olsa da kobalt bileşiklerinin (kobalt oksit ve kobalt sülfid) kanseri başlatılmasına ya da ilerlemesine sebep olan faktörler içinde yer almaktadır. B12 vitamininin yapısında yer aldığından kobaltın eksikliği durumunda eritrosit oluşumunda bozulmalar, iştah kaybı, zayıflama ve sinir sisteminde deformasyonlar meydana gelmektedir [46, 69, 74]. Ayrıca uzun süre kobalt tozuna maruz kalınırsa kronik bronşit ve alerjik tepkiler ortaya çıkabilmektedir. Ancak deri hastalıklarına ya da tahrişlerine çok az rastlanmıştır. Kobaltın sıcak havada elle teması sonucu eritem denilen kızarıklıklar meydana gelmiş ve uzun seneler kobaltla temas sonucu egzama oluşumu gözlenmiştir [76].

2.3.6. Selenyum (Se)

Selenyum serbest radikallerden kaynaklı hasarın önlenmesinde etkin rol alan GSH-Px'in yapısında yer alarak organizma için antioksidan özellik gösterir. Selenometiyonin ve selenosistein olmak üzere iki formda fonksiyon gösterir. Bu bileşikler ağır metallere bağlanarak onların vücuttan atılmasına yardımcı olur. Selenometiyonin organizmada sentezi olmadığından dışardan besinler vasıtasıyla alınmaktadır. Besinlerle alınan selenyum miktarı yetersiz olduğunda vücut bu ihtiyacı selenometiyoninden sağlar [68, 70, 82]. Selenosistein ise yapı bakımından sistein aminoasitine benzer, aralarındaki farklılık sisteinin yapısında kükürt bulundururken selenosisteinin selenyum bulundurmasıdır. Ancak genetik bir koda sahip olmadığından organizmada kodlama işlemi gerçekleşmez. Selenyum vücudumuzu oksidatif stresin etkisinden koruyan glutatyon peroksidaz, iyodotironin deiyodinaz, tiyoredoksin redüktaz gibi enzimlerin yapısında yer alarak organizmadaki elektron alış verişi ile redoks reaksiyonlarını gerçekleştirir, T4'ün T3'e dönüşümü, immün fonksiyonları arttırması, apoptosizi önlemesi, hücre proliferasyonunu baskılama gibi önemli metabolik ve antioksidan savunma mekanizmalarında rol oynar [71, 81, 83]. Ayrıca selenyum bazı kanser türlerine karşı protektif etki gösterdiği, erkeklerde üreme verimliliğini yükselttiği, astım olan hastalarda inflamatuvar oluşumu inhibe ettiği gözlenmiştir. Vitamin E ve selenyum arasında sıkı bir ilişki olduğu ve hücre membranlarını oksidatif hasara karşı korudukları bilinmektedir. Bu iki maddenin yokluğunda doku hasarı ve benzer semptomlar ortaya çıkmıştır [46, 71, 74, 80]. Organizmanın selenyum ihtiyacı daha çok protein içerikli besinler, deniz ürünleri, sebzeler, et,

karaciğer, mantar ve sarımsak gibi çeşitli hayvansal ve bitkisel gıdalardan karşılanmaya çalışılır [71, 74]. Yetişkin birisinde yaklaşık 13-20 mg selenyum bulunmalıdır ve bunun günlük beslenme ile 0,87 µg/kg'lık kısmının alınması gerekir [71]. Birçok enzimin aktivitesinde, metabolik olaylarda, immün sistemde ve antikor savunma mekanizmasının seyrinde olması gereken selenyum ve türevlerinin eksikliği durumunda ciddi problemler ortaya çıkmaktadır. GSH-Px enziminin kofaktörü olduğundan selenyum eksikliğinde GSH-Px enziminin fonksiyonlarında bozulmalar meydana gelebilir ve nötrofillerde peroksit ve lipit hidroperoksitlerin toksik seviyede birikimine neden olabilir. Antioksidan savunma sisteminde yer aldığından eksikliği durumunda viral ve mikrobiyal enfeksiyonlara karşı korunmada yetersiz olma, antikor üretimi ve fagositik hücre aktivitelerinde azalma meydana gelebilir. Erkeklerde testesteron sentezi ve spermatozoaların gelişim ve şekillenmesini sağladığında eksikliği durumunda bu sistemlerde ve testislerde dejenerasyon olduğu bildirilmiştir. Ayrıca büyüme ve gelişmede aksaklıklar, kronik arter hastalığı, kas ağrısı ve karaciğer nekrozu gibi durumlarda da selenyum eksikliği gözlenmiştir [46, 59, 68, 80].

2.4. Borun Genel Özellikleri

Periyodik cetvelde Şekil 2.7'de gösterildiği gibi IIIA grubunun tek metal olmayan, yarı iletken, atom numarası 5 olan elementi bordur. Kütle numaraları ¹⁰B ve ¹¹B olan kararlı iki izotopu vardır. Genellikle başka elementlerle bileşik oluşturarak fonksiyon gösterir ve bu bileşikleri en çok oksijenle bağ kurarak meydana getirirler. Çok çeşitli olmakla birlikte bu bor-oksijen bileşiklerinin ortak adı borattır [13, 14, 16].

Gruplar	1A	2A	3B	4B	5B	6B	7B	8B	8B	8B	1B	2B	3A	4A	5A	6A	7A	8A
1. periyot	1 H																	2 He
2. periyot	3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne
3. periyot	11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar
4. periyot	19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
5. periyot	37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
6. periyot	55 Cs	56 Ba	* 71 Lu	72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
7. periyot	87 Fr	88 Ra	* 103 Lr	104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Uun	111 Uuu	112 Uub	113 Uut	114 Uuq	115 Uup	116 Uuh	117 Uus	118 Uuo
*Lantanitler	* 57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb				
**Actinidler	* 89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No				

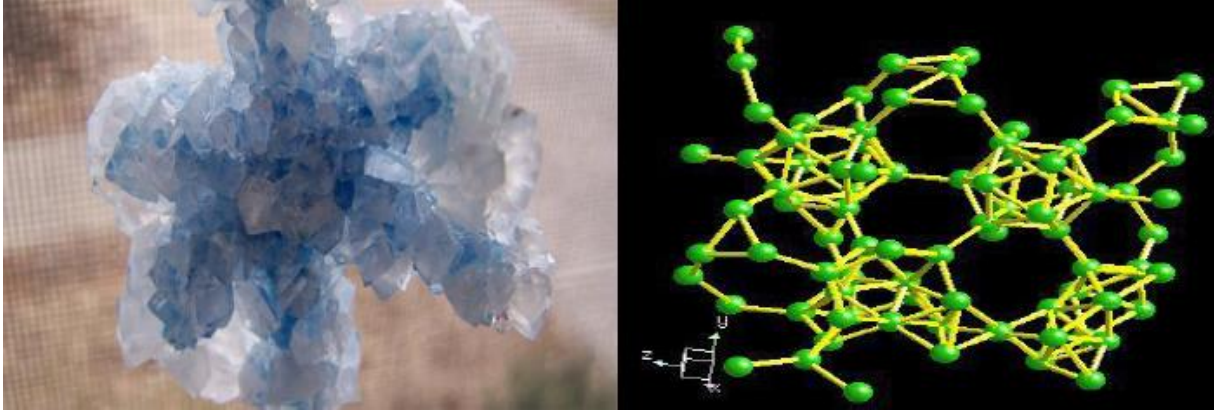
Şekil 2.7. Borun (B) periyodik tablodaki yeri

Genellikle oksijenle yapmış olduğu bileşikler içinde ya da metaller ile alaşım elementi olarak bulunan bor, doğada serbest halde görülmemektedir [14]. Şekil 2.8’de görüleceği gibi bor oksit (B_2O_3) ve borik asit (H_3BO_3) gibi oksijenle yaptıkları bileşiklerinden başka sodyum, magnezyum ve kalsiyum gibi elementlerle de bileşik yapmaktadır ve bunlardan bazıları üleksit ($NaCaB_5O_9 \cdot 8H_2O$), boraks ($Na_2B_4O_7$) ve kolemanittir ($Ca_2B_6O_{11} \cdot 5H_2O$) [17].



Şekil 2.8. Bazı bor bileşikleri

IIIA grubunun ilk ve en hafif elementi olan borun atom ağırlığı 10.81g/mol, yoğunluğu 2.84g/cm³, erime noktası 2300 °C, kaynama noktası 3660 °C’dir ve kristalin (siyah-gri) ve amorf (kahverengi-sarı) gibi çeşitli yapılarda bulunmaktadır. Borun kristal ve moleküler yapısı Şekil 2.9’da yer almaktadır [13, 14, 28, 32].



Şekil 2.9. Borun moleküler ve kristal yapısı

Dünyadaki rezervine ve dağılımına bakıldığında Türkiye 1. sırada yer almaktadır. Daha sonra Amerika (Kaliforniya), Kazakistan, Rusya, Kanada, Arjantin, Şili, Çin, İran ve Sırbistan gibi ülkeler yer almaktadır [22]. Türkiye bor üretiminin yaklaşık % 66 gibi bir oranını karşılamaktadır. Türkiye’de çıkarıldığı yerler: Balıkesir (Susurluk, Bigadiç, Sındırgı), Bursa (Kestelek), Kütahya (Emet) ve Eskişehir (Kırka) gibi daha çok Türkiye’nin Batı Anadolu tarafında yer almaktadır. Türkiye’de bulunan bor türevleri daha çok kolemanit, üleksit ve tinkaldir [14, 22, 29]. Borun tarihte bilinen ilk ortaya çıkışı M.Ö. 2000 yıllarında Babiller’in boraks bileşimini altın işleminde kullanması olmuştur. Mezopotamya’da hastalık tedavisinde kullanılan bor ve türevleri Mısır’da tedavi ve mumyalama işlemlerinde kullanılmıştır. 875 yıllarında Arabistan’da hekimler bor tuzlarını ilaç yapımında ham madde olarak, Eski Yunanlılar ve Romalılar temizlik maddesi için ve Çinlilerin porselenleri cilalamak için kullandıkları bilinmektedir [17, 24, 31]. Bor ilk defa 1808 yılında birbirinden bağımsız yapılan çalışmalar sonucu Joseph Gay-Lussac, Baron Louis Thenard ve Sir Humphry Davy tarafından keşfedilmiştir. Bor endüstrisi Marco Polo adlı ünlü seyyah tarafından Tibet’ten Avrupa’ya bor taşınmasıyla gelişmiştir. 1772 yılında İtalya’da bor bileşikleri bulunurken 1852’de Şili’de ilk ticari bor işletmeciliği başlamıştır. Türkiye’de ise bor işletmeciliği 1865 yılında başlamıştır. 1935 yılında Maden Tetkik Arama (MTA) ve Etibank gibi kuruluşlara arama ruhsatı verilmiştir. 1950 yılında Bor nötron yakalama tedavisi geliştirilerek kanserli hastalarda uygulama başlatılmıştır [17, 31]. 2003’te Ulusal Bor Araştırma enstitüsü (BOREN) kurulmuş ve 2010’da Türkiye’de bulunan bor madeninin çıkarıldığı yerlerdeki dağılımını gösteren harita hazırlanmıştır [17].

2.4.1. Borun Kullanım Alanları

Geçmişten günümüze kadar çok çeşitli kullanım alanlarına sahip olan bor ve türevleri tekstilden seramiğe, tarımdan temizlik malzemelerine ve inşaat sektöründen sağlığa kadar hemen her alanda hayatın içinde yer almıştır [29, 33]. Borat bileşiği olarak doğada daha fazla rastlanan bor; toprakta, denizde, atmosferde, yeraltı ve yerüstünde bulunan sulara ve kömürde yüksek düzeyde bulunur ve çok geniş bir alana yayıldığı gözlemlenir [19,27]. Bu yüzden atmosferdeki bor kaynağı çok çeşitli olabilmekte ve insanlar hava ve suyla temas ederek, maden ocaklarında çalışarak, bor içerikli kimyasal ürünleri kullanarak ve bor içeren yiyecek ve içecekleri alarak vücudumuza borun girişi gerçekleşir [25,29]. Borun kullanım alanları çok çeşitli olmakla birlikte sağlıkta tedavi amaçlı kullanımı geç olmuştur. İlaç sektöründe antiseptik özelliği sebebiyle dezenfektan, diş macunu, göz yıkama solüsyonlarının yapımında, osteoporoz tedavisinde, Bor Nötron Yakalama Tedavisi (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT) ile kanser hastalarının iyileşmesinde, yanık tedavisi, beyazlatma özelliği ile kozmetik ürünlerde ve ağız gargaralarında bor kullanımı mevcuttur [17, 30].



Şekil 2.10. Borun kullanım alanları

Sağlıkta kullanımı ile birlikte bor Şekil 2.10'da da görüldüğü gibi cam, seramik, nükleer sanayi, elektronik-elektrik ve bilgisayar sanayisinde, metalürji, inşaat-çimento sektöründe, cep telefonu, televizyon gibi iletişim araçlarında, otomobil, kimya, sanayisi ve tekstil sektörü gibi 400'den fazla kullanım alanı mevcuttur [20, 29, 30, 33]

2.4.2. Borun Canlılar Üzerine Etkileri

İnsan, hayvan ve bitkiler için önemli bir element olan borun canlılardaki gereksinimleri ve fonksiyonları farklılık göstermektedir. Bitkiler için borun önemi büyüme ve gelişmeyi sağlamak, hücre duvarının yapısına katılarak yapısal bütünlüğünü sağlamak, gelişmekte olan bitkilerin hücre duvarında bulunan rhamnogalacturonan-II gibi polisakkaritlerin aktifleşmesine yardımcı olmak, membran transportunda, enzimlerin aktifleşmesinde, nükleik asit sentezi ve karbonhidrat metabolizmasında gerekli bir elementtir. Ancak bitkiler için bor alımında fazlalık toksik etkilere neden olmaktadır. Bunun için toprak ve sudaki bor miktarı bitkinin büyüüp gelişmesinde önemlidir [26, 27]. İnsan ve hayvanlardaki toksik etkisi vücutta kalma süresi ve seviyesine bir de vücudun hangi sıklıkta bora maruz kaldığına göre değişkenlik gösterir bu yüzden toksik etki tam anlaşılammıştır.

Hayvanlar için yapılan çalışmalarda borun etkisi fetüs ve üreme sağlığı üzerine olduğu gözlenmiştir. Fazla bor maruziyetinde ise cilt problemleri, gelişme bozukluğu, erkek fare ve sıçanların üreme sisteminde hasarlar meydana geldiği görülmüştür. Hayvanlardaki bor gereksinimi ve toksik etki aralığı hayvanların vücut büyüklüğüne göre farklılık göstermektedir. Borik asit bazı böceklere karşı toksik olduğundan tarımda peptisitlerin içinde yer almaktadır. Gübrelikteki sineklere karşı etkilidir ve hamam böceklerine karşı zehir etkisi gösterir [22, 27, 33].

2.4.3. Borun Sağlıktaki Önemi

Yapılan çeşitli çalışmalarda borun antioksidan, hepatoprotektif ve antigenotoksik etkileri olan yararlı bir biyoaktif element olduğu gösterilmiştir [26, 94]. Hayvanlarda ve insanlarda borun besin olarak alımı azaltılıp veya tamamen çıkarılması durumunda kemik erimesine ve kemiklerin daha kolay kırılmasına yol açtığı, beyin fonksiyonlarında ve immün sistemde de olumsuz etkilerine rastlanılmıştır [32]. Bor yetişkin bir kişide total bor konsantrasyonu 3-20 mg arasında olmalıdır. Bor günlük diyetle yaklaşık 1-2 mg alınmalıdır ve bu ihtiyaç yiyecekler ve içecekler, temas ve solunum yoluyla sağlanabilir. Bu yiyecek ve içecekler özellikle elma, ayva, armut, avokado, üzüm gibi meyveler, yeşil yapraklı sebzeler, mantarlar, ceviz, fındık badem gibi kabuklu kuru yemişler ve baklagiller bor bakımından zengin besinlerdir. Hatta kuru eriğin 100 gramının vücudun günlük bor ihtiyacını karşılayabilecek düzeyde olduğu bildirilmiştir. Et, balık, süt ve süt ürünleri ise borca fakir gıdalardır [20, 25, 29].

Hangi yolla vücuda alınırsa alınsın ilk 24 saatte borun %85-90'lık bir kısmı herhangi bir değişime uğramadan idrarla atılmaktadır. Absorbe edilen kısmı ise beyin, karaciğer, kemik, kas, deri ve yağ dokuları gibi vücudun farklı kısımlarına fonksiyon gösterirler. Birikimi yüksek oranda kemik, tırnak ve kıl gibi yapılarda görülürken daha düşük oranlarda ise karaciğer ve dalakta bulunmaktadır [19, 25, 28]. İnsan ve hayvan plasentasından geçebilme özelliğine sahip olan borun atılımı dışkı, üre, süt ve ter ile gerçekleşir [25, 28].

Bor enzim yapısında yer alarak farklı sistemlere etki etmektedir. Vücudumuzda önemli fonksiyonları yerine getiren immün sistem, sinir sistemi, üreme sistemi, antioksidan savunma sistemi ve enerji metabolizmasına etki ederek bu sistemlerin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bor bileşiklerinin bir başka önemi göz ve kulakta oluşan iltihapların giderilmesinde kullanılan sterilizasyon malzemelerinde, lens solüsyonlarında ve çeşitli merhemlerin yapısında yer almaktadır [26].

Bor vücuda girmesinden kısa bir süre sonra büyük oranda atılması nedeniyle diyetle alımında çok fazla toksisite oluşturmaz. Ancak oral yolla 640 mg/kg, temas ederek deri yoluyla 8600 mg/kg, enjeksiyonla 29 mg/kg alındığında toksik etki gösterebilmektedir. Toksik etki yetişkinlerde baş ağrısı, kusma, ishal şeklinde olurken çocuklarda havale ve koma şeklinde kendini göstermektedir. Bir diğer etki ise parmak uçlarının pembeleşmesidir [17, 22].

2.4.3.1. Borun Antioksidan Etkisi

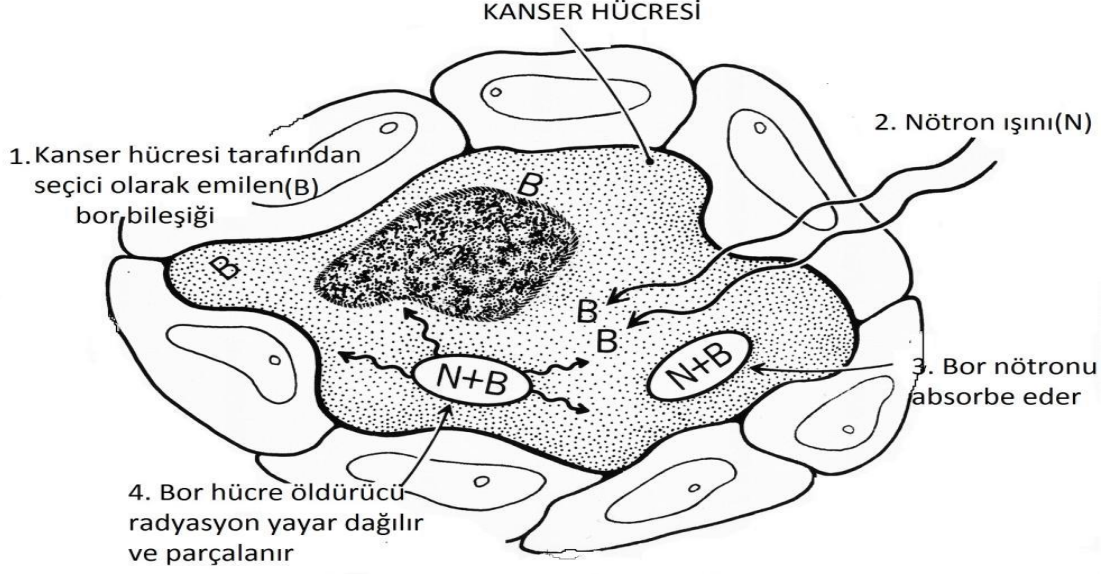
Borun biyokimyasal ve fizyolojik aktiviteleri temel iki hipotez ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlardan ilki hücre membran yapısında yer alan glukoprotein ve glukolipitler ile kompleks oluşturarak membran kararlılığının korunmasında ve fonksiyonlarında rol alması sonucu hormonal sistemde etkin rol oynaması, diğer hipotez ise enzimlerin yapısında yer alarak ve kalsiyum, magnezyum gibi mirallerin düzenlenmesine etki ederek metabolik olayları düzenlemesidir [22, 26]. Fakat yapılan çalışmalarda borun antioksidan özellik içerdiğini ve antioksidan savunma sisteminde serbest radikallere karşı olumlu etkiler gösterdiği bildirilmiştir. [94, 95]. Ayrıca bor takviyesiyle eritrositlerdeki antioksidan enzimlerin (SOD, CAT, GSH-Px vb.) aktivitelerinde artış olduğu ifade edilmiştir [26]. Borun vücudun glutatyon depolarını güçlendirerek ve reaktif oksijen türlerini inhibe ederek oksidatif stresi sınırlandırdığı gözlenmiştir [94]. Vücutta oluşan reaktif oksijen türlerinin detoksifikasyonunu sağlayan ve antioksidan olan GSH'nin seviyesi oksidatif stres durumunda azalmaktadır. GSH seviyesinin tekrar artması ve oksidatif stresi azaltabilmesi için oksitlenmiş glutatyon olan GSSG'nin tekrar GSH'a indirgenmesi gerekir ve bunun için de NADPH'a ihtiyaç vardır. İşte borun buradaki işlevi NADPH seviyelerini düzenleyerek GSH miktarının artmasını dolaylı olarak sağlamak ve

oksidatif stresi azaltmaktır [19,95]. Karabağ Çoban ve ark. yapmış olduğu çalışmada ratlarda streptozotosin (STZ) ile indüklenen diyabete karşı borun potansiyel olarak antioksidan etkisi araştırılmış. Bunun için oksidatif stres ve DNA hasarı parametreleri incelenmiş ve dozun miktarına bağlı olarak diyabetik ratlarda oksidan durumun, DNA ve doku hasarının azaldığı bildirilmiştir. Sonuç olarak borun antioksidan özelliği antioksidan savunma sistemini artırması, DNA hasarını önlemesi ve hücre çoğalmasını korumasına bağlı olarak gösterilmiştir [94]. Başka bir çalışmada bor takviyesi alan postmenopozal kadınlarda eritrosit SOD aktivitesinin önemli ölçüde arttığı ifade edilmiştir [23]. Kardeş kromatit değişimi (SCE) ve mikroçekirdek (MN) yöntemleri ile belirli dozlarda bora maruz kalan kişilerdeki DNA hasarı ile bora maruz kalmayanlar karşılaştırıldığında borla etkileşimi olan kişilerin DNA hasarı daha düşük bulunmuş ve borun DNA hasarını önlemede koruyucu bir unsur olabileceği gösterilmiştir [26].

2.4.3.2. Bor Nötron Yakalama Terapi (BNCT) ile Kanser İlişkisi

Farklı kanser türlerinde (Akciğer, serviks, meme kanserleri vb.) özellikle beyin tümörleri, bor ile tedavi edilerek kanserli hücrelerin belirlenip yok edildiği sağlıklı hücrelerin ise zarar görmesini en aza indirdiği bildirilmiştir [23, 24]. Kanser hücreleri sağlıklı hücrelerden daha fazla besin absorbe ettiği için daha çabuk büyüyüp çoğalabilmektedir. Şekil 2.11’de şematize edildiği gibi borun ilaç formu olan p-bronofenilalaninin kanser hücreleri tarafından alınması sağlanır. Daha sonra hücrelere düşük enerjili nötron bombardımanı yapılır. Nötronu yakalayan bor parçalanır ve hücre içinde yüksek enerjili lityum ve helyum atomları meydana gelir. Hücrede kısa süre kalan ama geniş bir alana yayılan bu enerji yüklü atomlar kanserli hücre DNA’sının parçalanmasını sağlayarak kanserli hücrenin büyüyüp çoğalması engellenmiş olur. Bu yöntem ile sadece kanserli hücrelerin zarar görmesi ve sağlıklı hücrelerin zarara uğramaması en büyük avantajdır [13, 20, 26].

BOR NÖTRON YAKALAMA TERAPİSİ (BNCT)



Şekil 2.11. Bor nötron yakalama terapisi

2.4.3.3. Borun Kemik ve Kas Sistemi Üzerine Etkileri

Bor kalsiyum, magnezyum, fosfor ve D vitamini gibi özellikle kemik gelişiminde etkin rol oynayan bu mineral ve vitaminlerin vücuttaki seviyelerinin korunmasına ve etkin bir şekilde kullanılmasına olanak sağlar [25]. Kalsiyum ve magnezyum emilimini kolaylaştırarak mineral metabolizmasını etkiler ve kemik yapısının korunmasında rol oynar [26]. Yapısı arı peteğine benzeyen trabeküler kemik türü omurgalarda ve uzun kemiklerin uç kısımlarında yer almaktadır. Osteoporoz durumlarında görülen kırılmaların çoğu bu bölgelerde meydana gelmektedir. Bor trabeküler kemik yapısının korunmasında rol almakta ve osteoporoz oluşan durumlarda kandaki östrojen miktarının artmasına yardımcı olarak osteoporoz gelişimini engellemede rol alabileceği ifade edilmiştir [26]. Yapılan bir çalışmada menopoz dönemindeki kadınlarda bor içeriği düşük besinlerle yapılan diyet sonucu magnezyum ve kalsiyum miktarlarının atılımı artmış, kalsiyum atılımını düzenleyen kalsitonin konsantrasyonunun da paralel olarak arttığı gözlemlenmiştir [20]. Vücutta yeteri kadar bor bulunmaması durumunda D vitamini eksikliği söz konusu olur ve buna paralel olarak kemik erimesi ya da kemiklerdeki kırılmaların daha kolay olması gibi sorunlar ortaya çıkabilmektedir [25].

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Materyal

Bu çalışma Uşak Üniversitesi Bilimsel Analiz ve Teknolojik Uygulama ve Araştırma Merkezi ve Afyon Kocatepe Üniversitesi (AKÜ) Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde gerçekleştirildi.

3.1.1. Deney Hayvanları

Sunulan bu çalışmada deney hayvanlarıyla çalışılacak kısmı 24 saat olarak planlanmıştır. Deneye başlamadan önce ratların stresten olumsuz etkilenmemeleri için 1 hafta laboratuvar ortamına adapte olmaları sağlanmıştır. AKÜ Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi bünyesindeki deneysel hayvan laboratuvarından temin edilen toplam 70 adet ve ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen Wistar Albino cinsi erkek rat kullanıldı. Deney süresince, ratlara doyana kadar (ad libitum) su ve yem (Yem Kurumu, Standart rat yemi) verilip, hayvanlar deney öncesi gruplar halinde laboratuvarında normal oda sıcaklığında (22-24 °C) barınması ve beslenmesi sağlanmıştır.

Çalışma boyunca hayvanlara yapılan tüm müdahaleler Afyon Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından bildirilen kurallar doğrultusunda ve Afyon Hayvan Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden alınan AKÜHADYEK 476-15 sayılı etik kurul onayı ile yapılmıştır. Hayvanların bakımı AKÜ Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi.

3.1.2. Kullanılan Kimyasallar ve Kimyasalların Hazırlanışı

3.1.2.1. Kullanılan Kimyasallar

Kullanılan kimyasallar ve temin edilen firmaları Çizelge 3.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Kullanılan Kimyasallar

Kullanılan Kimyasallar	Firma/Yer
Parasetamol	Doğa İlaç Hammadde Ltd. şirketi, İstanbul
Borik Asit (H_3BO_3)	Tocris firmasından (cat no: 3177)
N-asetil Sistein (NAC)	600 mg tek tablet NAC (Mentopin, Hermesarzneimittel GmbH, Münih-Almanya)

3.1.2.2. Kimyasalların Hazırlanışı

Parasetamol uygulaması; Çalışmada, parasetamolün rat başına 2 g/kg dozu 2 ml’ye tekabül edecek şekilde Phosphate buffer saline’nin (PBS) % 1 lik Karboksi Metil Selüloz (CMC) çözeltisinde süspansiyon edilerek hazırlandı. Hazırlanan süspansiyon gavaj yardımıyla oral yoldan uygulandı. Çalışmada uygulanan parasetamol dozları, ilgili literatüre göre belirlenmiştir [39]. Parasetamol uygulamasından 4 saat sonra tüm gruptaki ratlara deney sonuna kadar, yeteri kadar su ve yem verilmiştir.

N-asetil Sistein (NAC) uygulaması: Çalışmada, % 0.9 luk NaCl çözeltisinde hazırlanan, 600 mg tek tablet NAC uygun dozlarda gavaj yardımıyla oral yoldan verilmiştir.

Bor uygulaması: Bor kaynağı olarak borik asit (H_3BO_3), tocris firmasından (cat no: 3177) temin edilmiştir. Serum fizyolojik içinde çözünen borik asit 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarında gavaj yoluyla deney hayvanlarına uygulanmıştır.

3.1.3. Kullanılan Alet ve Cihazlar

Kullanılan cihazlar ile cihazların model ve firması Şekil 3.2’de yer almaktadır.

Çizelge 3.2. Kullanılan alet ve cihazlar

CİHAZLAR	MODELİ ve FİRMASI
Eliza Okuyucu	Thermo Scientific Multiskan FC
Santrifüj (Soğutmalı)	Nüve NF 800R, Türkiye
Ph Metre	OHAUS Starter3000
Su Banyosu	Nüve NB 20
Doku Homojenizatörü	IKA®T18 basic Ultra-Turrax®
Hassas Terazi	Mettler Toledo (ME203)
Etüv	Nüve ES 120
Vorteks	WiseMix® VM-10
Spektrofotometre	Shimadzu UV mini-1240, Japan
Otomatik Multikanal Pipet	Eppendorf Research Plus (0.5 – 10 µL)
Pipet Seti	Eppendorf Research Plus
Distile Su Cihazı	Direct-Q® 3UV Ultrapure (Type 1) Water

3.2. Metot

3.2.1. Deney Planı

Çalışmada 6 deney grubu ve 1 kontrol grubu olmak üzere toplam 7 grup oluşturuldu. Her bir grupta 10 adet olmak üzere toplam 70 adet rat kullanıldı. Deney öncesi tüm gruplar 24 saat aç bırakıldı. Deney planı Çizelge 3.3’de verilmiştir.

Aç bırakılan hayvanlar aşağıdaki gruplarda belirtilen deney protokollerine alındı:

Grup I (Kontrol grubu): 2 ml PBS (% 1’lik CMC içeren), gavaj ile oral yoldan verildi.

Grup II (PARA): 2 g/kg dozunda 2 ml parasetamol çözeltisi gavaj ile oral yoldan verildi.

Grup III (PARA + 50 mg Borik Asit): 2 g/kg oral parasetamol uygulaması sonrasında, 50 mg/kg borik asit uygulaması yapıldı.

Grup IV (PARA + 100 mg Borik Asit): 2 g/kg oral parasetamol uygulaması sonrasında, 100 mg/kg borik asit uygulaması yapıldı.

Grup V (PARA + 200 mg Borik Asit): 2 g/kg oral parasetamol uygulaması sonrasında 200 mg/kg borik asit uygulaması yapıldı.

Grup VI (NAC + PARA): NAC 140 mg/kg + Parasetamol 2 g/kg verildi. 140 mg/kg NAC (N-Asetil Sistein) oral yoldan verildikten 1 saat sonrası 2 g/kg dozunda, 2 ml parasetamol uygulaması yapıldı. Ardından 12 saat geçtikten sonra NAC uygulaması tekrar yapıldı.

Grup VII (200 mg Borik Asit): Tek başına 200 mg/kg borik asit uygulaması yapıldı.

Çizelge 3.3. Deney Planı

Gruplar	Hayvan Sayısı	Uygulama	Doz
I	10	Kontrol	2 ml PBS
II	10	PARA	2 g/kg
III	10	PARA+50 mg Borik asit	2 g/kg + 50 mg/kg
IV	10	PARA+100 mg Borik asit	2 g/kg + 100 mg/kg
V	10	PARA+200 mg Borik asit	2 g/kg + 200 mg/kg
VI	10	NAC+ PARA	140 mg/kg(2 doz)+ 2 g/kg
VII	10	200 mg Borik asit	200 mg/kg

PARA: Parasetamol, NAC: N-Asetil Sistein

Çalışmanın Sonlandırılması

Parasetamol uygulamasını takiben 1 saat sonra ratların yeme içmesine izin verildi ve 24 saat bekleddikten sonra hayvanlar sakrifiye edildi. (ketamin (65 mg/kg, i.p) - ksilazin (7 mg/kg, i.p) anestezi altında kalplerinden kan örnekleri alındı. Aynı zamanda tüm grupların karaciğerleri hızla çıkarılarak biyokimyasal analizler için -80 °C’de analiz gününe kadar saklandı.

3.2.2. Biyokimyasal Çalışmalar

3.2.2.1. Karaciğer Dokusunda Yapılan Analizler

Rat dokuları analiz yapılacak zamana kadar -80 °C’de saklandı. Çalışılmak üzere çıkarılan karaciğer dokularına önce her örnek için 5 ml Ph 7,4 olan fosfat tamponu eklenerek ultra turrax doku homojenizatörü ile homojenize edildi. Homojenize edilen doku örnekleri cam tüplere alınarak soğutmalı Nüve NF 800R marka santrifüjde 4000 rpm de +4 °C’de 10 dk santrifüj

edildi. Süpernatant kısmı alınarak daha sonra çalışılacaklar saklandı. Her bir analiz için örnekler çözdürülüp işleme koyuldu.

Potasyum Fosfat Tamponunun Hazırlanışı (1000 ml)

8 g NaCl] Ph 7,4
0,2 g KCl	
1,15 g Disodyum Hidrojen Fosfat	
0,2 g Potasyum Hidrojen Fosfat	

3.2.2.1.1. Doku Protein Karbonil Grupları Tayini

Doku örneklerinde protein karbonil grupları Levine ve ark. modifiye spektrofotometrik metoduna göre çalışıldı [92].

Prensip:

2,4-dinitrofenilhidrazin (DNP) karbonil grupları ile birleştiğinde renkli bir hidrozon oluşmakta ve oluşan bu hidrazonun absorbansı 360 nm dalga boyunda okutulur.

Reaktifler:

- DNP (2,4-dinitrofenilhidrazin) 10 mM
- HCl 2 N
- TCA (Trikloroasetikasit) % 10, %20
- NaOH 1 M

Prosedür:

500 µl numune %20 trikloroasetikasit (TCA) ile karıştırıldı. 4000 rpm'de 15 dk kadar santrifüj edilip süpernatant kısmı döküldü. Pelet, 500 µl DNP ile karıştırılıp, 1 saat karanlıkta, oda ısısında bekletildi. Her 10 dk da bir vortekslenerek peletin DNP ile muamelesi sağlandı. Daha sonra 500 µl %20'lik TCA ile karıştırılıp 2-3 dk oda ısısında bekletildi. 4000 rpm'de 3 dk santrifüj edildikten sonra süpernatant döküldü ve aynı işlem % 10'luk TCA ile üç kez tekrarlandı. Presipitat 2 ml 1 M NaOH içinde 370 C de 30 dk bekletilerek çözüldü. Numunenin

absorbansı NaOH körüne karşı 360 nm dalga boyunda Shimadzu UV-mini 1240 spektrofotometresinde okutuldu.

Sonuçlar $\epsilon_{\max} = 22000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ kullanılarak $\mu\text{mol/mg}$ protein olarak verildi.

3.2.2.1.2. Protein –SH Grupları Tayini

Protein–SH grupları Koster ve ark. spektrofotometrik metoduna göre belirlendi [93].

Prensip:

Protein –SH grupları, 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoik asit (DTNB) tarafından indirgenir ve disülfid bağı oluşturularak bir kromofor (5-merkapt-2-nitrobenzoik asit) açığa çıkarılır. Oluşan kromoforun absorbansı 412 nm dalga boyunda okutuldu.

Reaktifler:

- DTNB (5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoik asit) 2Mm
- Potasyum fosfat tamponu 0,1 M Ph 7,4
- Sodyum sitrat % 1

Prosedür:

10 μl numune üzerine 150 μl fosfat tamponu eklendi, 40 μl DTNP (%1 sodyum sitrat içinde) ilave edildikten sonra 5 dk 370 C'de bekletildi. Numunenin absorbansı 412 nm dalga boyunda reaktif körüne karşı ELISA okuyucusunda okutuldu.

Sonuçlar $\epsilon_{\max} = 13600 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ kullanılarak $\mu\text{mol/mg}$ protein olarak verildi.

3.2.2.1.3. Total Antioksidan Seviye (TAS)

Doku örneklerinde bakılan total antioksidan seviye (TAS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikalın antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edilir [50]. Dokulardaki TAS sonuçları Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi.

Total Antioksidan Seviye Ölçümünde Kullanılan Ayıraçlar:

Reaktif 1: 75 mM Clark tamponunda (pH: 1.8) 10 mM o-dianisidine dihydrochloride ve 45 uM amonyum ferroz sülfat çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Clark tamponu (Ph: 1.8) içerisinde 7,5 mM H₂O₂ çözdürülerek hazırlanır. 240 nm'de spektrofotometrik olarak End-Point ölçüm yapılır.

Prensip:

İndirgenmiş ABTS molekülü asit ortamda (asetat tamponu, 30 mmol/L, pH:3.6) H₂O₂ kullanılarak ABTS^{•+} molekülüne okside edilir. Asetat tampon solüsyonunda, konsantre (koyu yeşil) ABTS^{•+} molekülü uzun süre dayanıklılığını korur. Yüksek pH'daki daha konsantre bir asetat tampon solüsyonu (asetat tamponu, 0.4 mol/L, Ph:5.8) ile dilüe edildiğinde renk, kendiliğinden yavaşça açılır. Örnekte bulunan antioksidanların konsantrasyonları ile orantılı olarak renkteki açılmayı hızlandırırlar. Bu reaksiyon spektrofotometrik olarak izlenebilir ve renteki açılma örnekteki total antioksidan kapasite ile ters orantılıdır. Reaksiyon hızı, total antioksidan kapasite ölçüm yöntemleri için geleneksel standart olarak kullanılan Trolox ile kalibre edilir. Ölçüm sonuçları mmol Trolox ekivalent/L olarak ifade edilir.

3.2.2.1.4. Total Oksidan Seviye (TOS)

Örneklerin toplam oksidan seviyesi (TOS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyonuna kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı [49]. Sonuçlar µmol H₂O₂ Equivalent/ L olarak ifade edildi.

Total Oksidan Seviye Ölçümünde Kullanılan Ayıraçlar:

Reaktif 1: 140 mM NaCl çözeltisi içerisinde 25 mM H₂SO₄ çözülerek temel eriyik hazırlanır. temel eriyikte önce % 10 oranında glycerol çözdürülür. Bundan sonra 250 uM xilenol orange çözülerek hazırlanmaktadır.

Reaktif 2: Temel eriyik içerisinde başlangıçta 10 mM o-dianisidine dihydrochloride çözdürülüp sonra 5 mM amonyum ferröz sülfat çözülüp hazırlanır. 560 nm'de spektrofotometrik olarak End-Point ölçüm yapılır.

Prensip: Örnekte bulunan oksidanlar, Fe²⁺-o-dianisidine kompleksini Fe³⁺ iyonuna okside eder. Oksidasyon reaksiyonu reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri ile arttırılır. Fe₃⁺ iyonu asidik ortamda ksilenol oranj ile renkli bir kompleks yapar. Renk şiddeti, örnekte bulunan oksidan moleküllerin miktarı ile orantılıdır ve spektrofotometrik olarak

ölçülebilir. Ölçüm hidrojen peroksit ile kalibre edilir ve sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ ekivalent/L olarak ifade edilir.

3.2.2.1.5. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplaması

Oksidatif Stresin bir göstergesi olan Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), Toplam Oksidan Status/Seviye (TOS) düzeylerinin Toplam Antioksidan Status/Seviye (TAS) düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanırken TAS düzeyleri μmol birimine çevrilir [6].

Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi.

3.2.2.1.6. Eser Element (Mg, Cu, Mn, Zn, Co, Se) Düzeylerinin Belirlenmesi

Örnek hazırlamada % 3 HNO_3 (nitrik asit) ile seyreltme işlemi uygulandı. 1/10 şeklinde seyreltme yapılan örnekler 1 ml numune + 9 ml % 3'lük HNO_3 (nitrik asit) ekleme yapıldı. Daha sonra 4000 rpm'de 10 dk +4 °C santrifüj işleminden sonra üstte kalan süpernatant kısmı filtreden geçirilerek Thermo Scientific Neslab ThermoFlex2500 marka ICP-MS cihazı için hazır hale getirildi. Nitrik asit çözeltisi numunelerdeki organik maddelerin uzaklaştırılması için kullanıldı. 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1 ve 5 ppm şeklindeki standartların veri girişi yapıldıktan sonra numuneler okutulmak üzere cihaza verildi ve sonuçlar ppm olarak değerlendirildi.

3.2.2.2. Serumda Yapılan Analizler

AST ALT ölçümü için serumun elde edilmesi: Biyokimya tüpüne alınan kanlar 4000 rpm'de 10 dakika +4 °C'de santrifüj edildi ve örnekler analiz yapılana kadar -80 °C'de saklandı. AST ve ALT analizi Uşak Medical Park hastanesi biyokimya laboratuvarında 8 ml'lik jelli tüplere (Lot No: 7163845) alınarak numuneler hazırlandı. Daha sonra Abbott C4100 markalı entegre otoanalizör biyokimya cihazında AST ve ALT seviyeleri ölçüldü.

3.3. İstatistiksel Analizler

Verilerin istatistiksel analizlerinde SPSS-18 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı ve sonuçlar ortalama \pm standart sapma (Ort \pm SD) olarak verildi. Grupların kendi içindeki homojenliği test edildikten sonra gruplar arası farklılığı bulmak için tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) testinde post-hoc testlerinden Tukey HSD ve Duncan kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

24 saatlik çalışmanın sonucunda toplam 70 hayvanın karaciğer dokusundan TAS değerleri Rel Assay Diagnostics RL0017, TOS değerleri Rel Assay Diagnostics RL0024 ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Dokulardaki TAS sonuçları Trolox Equivalent/L olarak, TOS sonuçları $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/ L olarak ifade edildi. Oksidatif Stresin bir göstergesi olarak gösterilen OSİ değerleri, TOS düzeylerinin TAS düzeylerine oranının yüzde derecesi şeklinde hesaplandı. Örneklerin OSİ hesaplanırken TAS düzeyleri önce μmol birimine çevrilir ve sonra sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi. TAS, TOS, OSİ PCO, protein-SH, AST, ALT ve eser element (Mg, Zn, Mn, Cu, Co, Se) değerlerinin istatistiksel analizi One-Way ANOVA post-hoc Tukey HSD ve Duncan testleri yapılarak sırasıyla çizelge 4.1., çizelge 4.2., çizelge 4.3., çizelge 4.4., çizelge 4.5., çizelge 4.6., çizelge 4.7., çizelge 4.8., çizelge 4.9., çizelge 4.10., çizelge 4.11., çizelge 4.12., çizelge 4.13'de verilmiştir. Grupların kendi aralarındaki dağılımı ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması yapıldı. TAS, TOS, OSİ, PCO, protein-SH, AST, ALT, Mg, Zn, Mn, Cu, Co, Se değerlerinin anlamlılık dereceleri $P<0,05$ olarak ifade edildi.

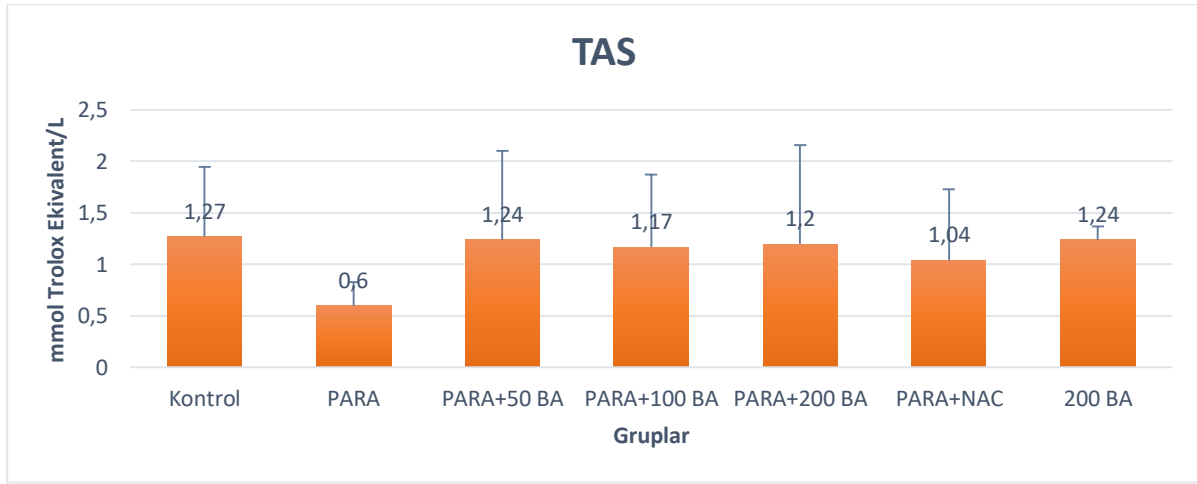
4.1. Karaciğer Dokusundan Elde Edilen TAS Sonuçları

Parasetamol indüklü ratların karaciğer dokusundan elde edilen total antioksidan değerleri Çizelge 4.1 ve Şekil 4.1 de görüldüğü gibi PARA grubu; kontrol ve PARA+50 BA, PARA+100 BA, PARA+200 BA, PARA+NAC, 200 BA gruplarına göre anlamlı olarak düşük ($p<0,05$) bulunmuştur. PARA+NAC grubunun TAS değerleri kontrol, PARA+50 BA, PARA+100 BA, PARA+200 BA, 200 BA gruplarına göre anlamlı olarak düşük ($P<0,05$), PARA grubuna göre ise anlamlı olarak yüksek ($P<0,05$) bulunduğu gözlenmiştir. Kontrol, PARA+50 BA, PARA+100 BA, PARA+200 BA ve 200 BA grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Çizelge 4.1.Grupların TAS değerleri

Gruplar	mmol Trolox Ekvivalent/L)
Kontrol	1,27±0,68 ^a
PARA	0,60±0,23 ^c
PARA+50 mg Borik Asit	1,24±0,86 ^a
PARA+100 mg Borik Asit	1,17±0,70 ^{a,b}
PARA+200 mg Borik Asit	1,20±0,96 ^{a,b}
PARA+NAC	1,04±0,69 ^b
Borik Asit 200 mg	1,24±0,13 ^a

a,b,c: Aynı sütünde farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir.



Şekil 4.1. TAS değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı

TAS: Total Antioksidan Seviyesi, PARA: Parasetamol, NAC: N-asetil sistein, BA: Borik asit, PARA+50 BA: Parasetamol+50mg Borik asit, PARA+100 BA: Parasetamol+100mg Borik asit, PARA+200 BA: Parasetamol+200mg Borik asit, 200 BA: 200mg Borik asit

4.2. Karaciğer Dokusundan Elde Edilen TOS Sonuçları

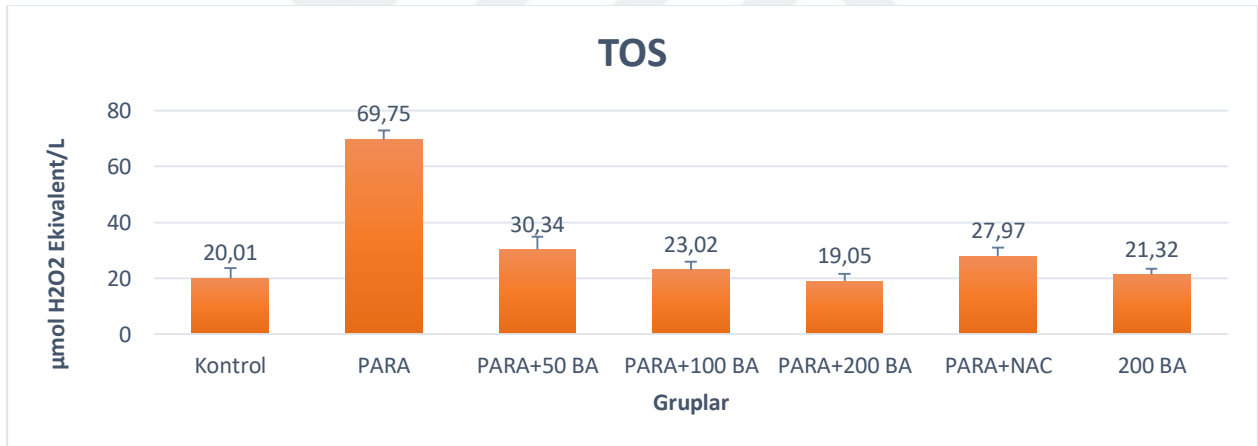
Parasetamol indüklü ratların karaciğer dokusundan elde edilen total oksidan değerleri Çizelge 4.2 ve Şekil 4.2 de görüldüğü gibi PARA grubunun TOS değerleri kontrol, PARA+100 BA, PARA+200 BA ve 200 BA gruplarına göre anlamlı derecede yüksek ($P<0,05$) bulunmuştur. PARA+NAC grubu TOS değerlerinin kontrol, PARA+100 BA, PARA+200 BA ve 200 BA gruplarına göre anlamlı olarak yüksek ($P<0,05$), PARA grubuna göre ise anlamlı olarak düşük ($P<0,05$) bulunmuştur. Kontrol, PARA+100 BA, PARA+200 BA ve 200 BA grupları arasında

anlamli bir fark bulunamamıştır. Ayrıca PARA+50 BA ve PARA+NAC grupları arasında da anlamli bir fark bulunamamıştır.

Çizelge 4.2. Grupların TOS değerleri

Gruplar	$\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Ekvivalent/L
Kontrol	20,01 \pm 3,72 ^a
PARA	69,75 \pm 3,21 ^c
PARA+50 mg Borik Asit	30,34 \pm 4,45 ^b
PARA+100 mg Borik Asit	23,02 \pm 2,98 ^a
PARA+200 mg Borik Asit	19,05 \pm 2,61 ^a
PARA+NAC	27,97 \pm 3,04 ^b
Borik Asit 200 mg	21,32 \pm 2,21 ^a

a,b,c: Aynı sütünde farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir.



Şekil 4.2. TOS değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı

TOS: Total Oksidan Seviyesi, PARA: Parasetamol, NAC: N-asetil sistein, BA: Borik asit, PARA+50 BA: Parasetamol+50mg Borik asit, PARA+100 BA: Parasetamol+100mg Borik asit, PARA+200 BA: Parasetamol+200mg Borik asit, 200 BA: 200mg Borik asit

4.3. Karaciğer Dokusundan Elde Edilen OSİ Sonuçları

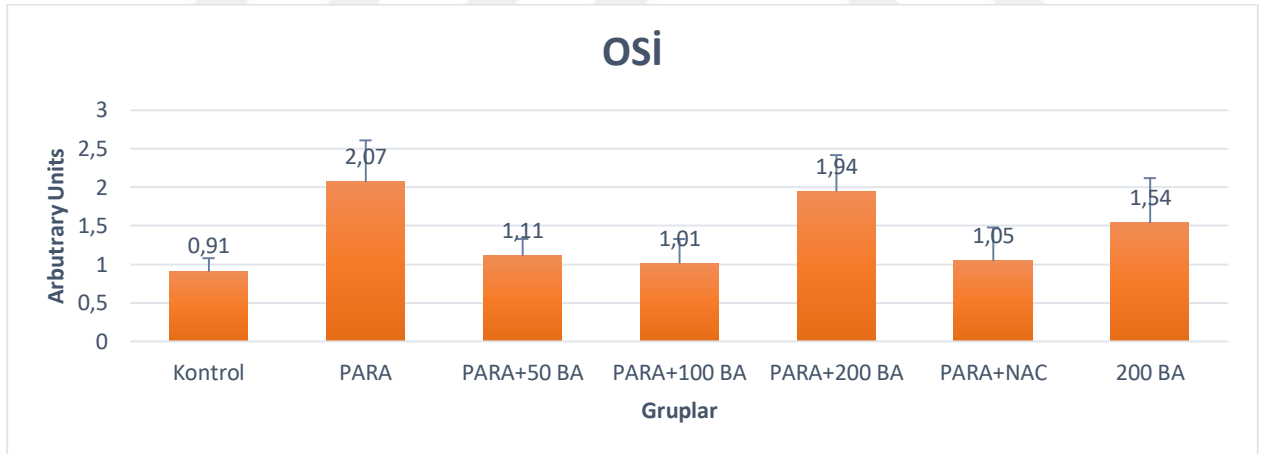
Parasetamol indüklü ratların karaciğer dokusundan elde edilen OSİ değerleri Çizelge 4.3 ve Şekil 4.3'de görüldüğü gibi PARA grubundaki OSİ değerleri kontrol, PARA+50 BA, PARA+100 BA, PARA+NAC gruplarına göre anlamli derecede yüksek ($P<0,05$) bulunmuştur.

PARA+NAC grubu OSİ değerleri kontrol, PARA+50 BA, PARA+100 BA gruplarına göre anlamlı derecede yüksek ($P<0,05$), PARA, PARA+200 BA ve 200 BA gruplarına göre anlamlı derecede düşük ($P<0,05$) bulunmuştur. Kontrol grubu ile PARA+50 BA arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ayrıca PARA grubu ile PARA+200 BA arasında da anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Çizelge 4.3. Grupların OSİ değerleri

Gruplar	Arbitrary Units
Kontrol	0,91±0,17 ^a
PARA	2,07±0,54 ^c
PARA+50 mg Borik Asit	1,11±0,22 ^a
PARA+100 mg Borik Asit	1,01±0,32 ^{a,b}
PARA+200 mg Borik Asit	1,94±0,48 ^c
PARA+NAC	1,05±0,43 ^{a,b}
Borik Asit 200 mg	1,54±0,58 ^{b,c}

a,b,c: Aynı stnda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir.



Şekil 4.3. OSİ değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı

OSİ: Oksidatif Stres İndeksi, PARA: Parasetamol, NAC: N-asetil sistein, BA: Borik asit, PARA+50 BA: Parasetamol+50mg Borik asit, PARA+100 BA: Parasetamol+100mg Borik asit, PARA+200 BA: Parasetamol+200mg Borik asit, 200 BA: 200mg Borik asit

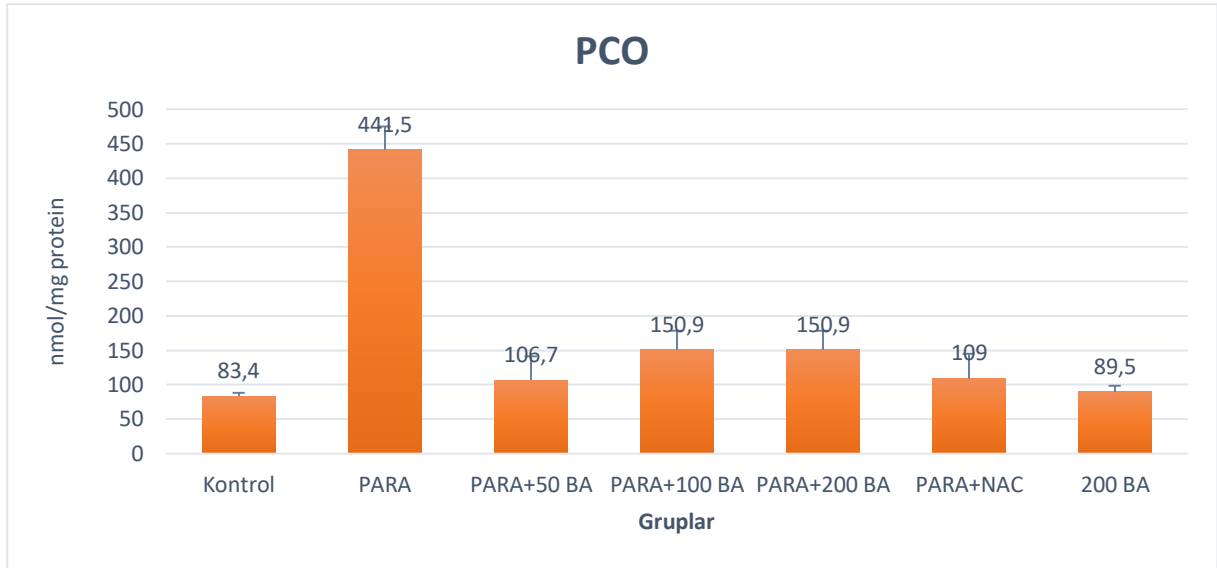
4.4. Karaciğer Dokusundan Elde Edilen PCO Sonuçları

Parasetamol indüklü ratların karaciğer dokusundan elde edilen PCO değerleri Çizelge 4.4. ve Şekil 4.4 de görüldüğü gibi PARA grubundaki PCO değerleri kontrol, PARA+50 BA, PARA+100 BA, PARA+200 BA, PARA+NAC ve 200 BA gruplarına göre anlamlı derecede yüksek ($P<0,05$) bulunmuştur. PARA+100 BA, PARA+200 BA grubu PCO değerleri PARA+NAC grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($P<0,05$), PARA grubuna göre ise anlamlı derecede düşük ($P<0,05$) bulunmuştur. Kontrol, PARA+50 BA, PARA+200 BA ve 200 BA grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ayrıca PARA+100 BA grubu ile PARA+200 BA arasında da anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Çizelge 4.4. Grupların PCO değerleri

Gruplar	nmol/mg protein
Kontrol	83,40±4,55 ^a
PARA	441,50±33,57 ^c
PARA+50 mg Borik Asit	106,70±34,24 ^a
PARA+100 mg Borik Asit	150,90±27,33 ^b
PARA+200 mg Borik Asit	150,90±27,36 ^b
PARA+NAC	109,00±35,57 ^a
Borik Asit 200 mg	89,50±8,97 ^a

a,b,c: Aynı sütünde farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir.



Şekil 4.4. PCO değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı

PCO: Protein Karbonil, PARA: Parasetamol, NAC: N-asetil sistein, BA: Borik asit, PARA+50 BA: Parasetamol+50mg Borik asit, PARA+100 BA: Parasetamol+100mg Borik asit, PARA+200 BA: Parasetamol+200mg Borik asit, 200 BA: 200mg Borik asit

4.5. Karaciğer Dokusundan Elde Edilen Protein-SH sonuçları

Parasetamol indüklü ratların karaciğer dokusundan elde edilen protein-SH değerleri Çizelge 4.5. ve Şekil 4.5 de görüldüğü gibi PARA grubundaki protein-SH değerleri kontrol, PARA+50 BA, PARA+100 BA, PARA+200 BA ve PARA+NAC gruplarına göre anlamlı derecede düşük ($P<0,05$) bulunmuştur. PARA+NAC grubu protein-SH değerleri kontrol, PARA+100 BA ve PARA+200 BA grubuna göre anlamlı derecede düşük ($P<0,05$), PARA grubuna göre ise anlamlı derecede yüksek ($P<0,05$) bulunmuştur. Kontrol ve PARA+200 BA grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ayrıca PARA+50 BA grubu ile PARA+NAC grubu arasında da anlamlı bir fark bulunamamıştır.

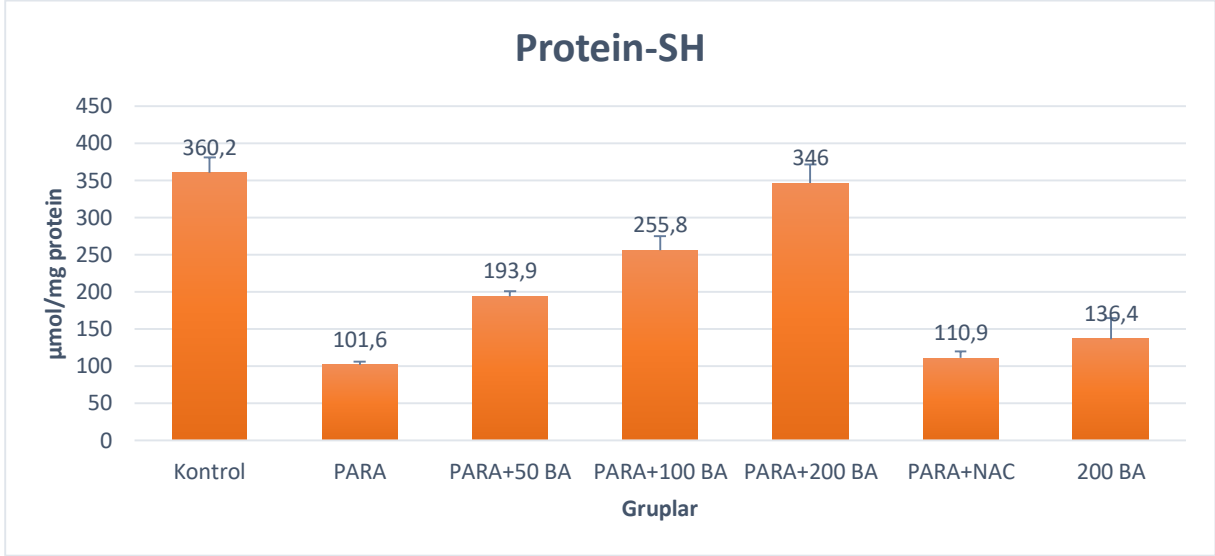
Çizelge 4.5. Grupların –SH değerleri

Gruplar	$\mu\text{mol/mg protein}$
Kontrol	$360,20 \pm 20,81^a$
PARA	$101,60 \pm 4,69^b$
PARA+50 mg Borik Asit	$193,90 \pm 6,79^c$
PARA+100 mg Borik Asit	$255,80 \pm 18,66^{a,c}$

Çizelge 4.6. Devam grupların –SH değerleri

PARA+200 mg Borik Asit	346,00±25,25 ^a
PARA+NAC	110,90±8,99 ^c
Borik Asit 200 mg	136,40±28,32 ^{b,c}

a,b,c: Aynı sütünde farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir.



Şekil 4.5. Protein-SH değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı

Protein-SH: Protein sülfhidril, PARA: Parasetamol, NAC: N-asetil sistein, BA: Borik asit, PARA+50 BA: Parasetamol+50mg Borik asit, PARA+100 BA: Parasetamol+100mg Borik asit, PARA+200 BA: Parasetamol+200mg Borik asit, 200 BA: 200mg Borik asit

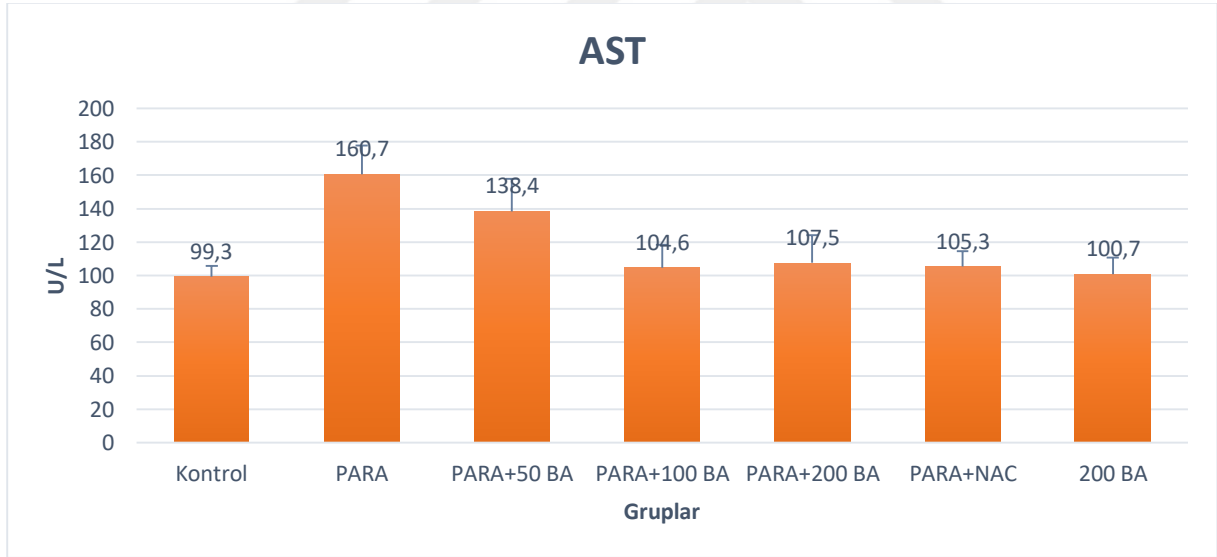
4.6. Plazma AST Sonuçları

Plazma AST değerleri Çizelge 4.6. ve şekil 4.6'da görüldüğü gibi PARA grubundaki AST değerleri kontrol, PARA+50 BA, PARA+100 BA, PARA+200 BA ve PARA+NAC ve 200 BA gruplarına göre anlamlı derecede yüksek ($P<0,05$) bulunmuştur. PARA+200 BA grubu AST değerleri kontrol, PARA+100 BA, PARA+NAC ve 200 BA grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($P<0,05$), PARA grubuna göre ise anlamlı derecede düşük ($P<0,05$) bulunmuştur. Kontrol, PARA+100 BA, PARA+NAC ve 200 BA grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Çizelge 4.7. Grupların AST değerleri

Gruplar	U/L
Kontrol	99,30±6,46 ^a
PARA	160,70±17,12 ^b
PARA+50 mg Borik Asit	138,40±19,42 ^{c,d}
PARA+100 mg Borik Asit	104,60±13,64 ^a
PARA+200 mg Borik Asit	107,50±16,63 ^d
PARA+NAC	105,30±9,14 ^a
Borik Asit 200 mg	100,70±9,95 ^a

a,b,c: Aynı sütünde farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir.



Şekil 4.6. AST değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı

AST: Aspartat aminotransferaz, PARA: Parasetamol, NAC: N-asetil sistein, BA: Borik asit, PARA+50 BA: Parasetamol+50mg Borik asit, PARA+100 BA: Parasetamol+100mg Borik asit, PARA+200 BA: Parasetamol+200mg Borik asit, 200 BA: 200mg Borik asit

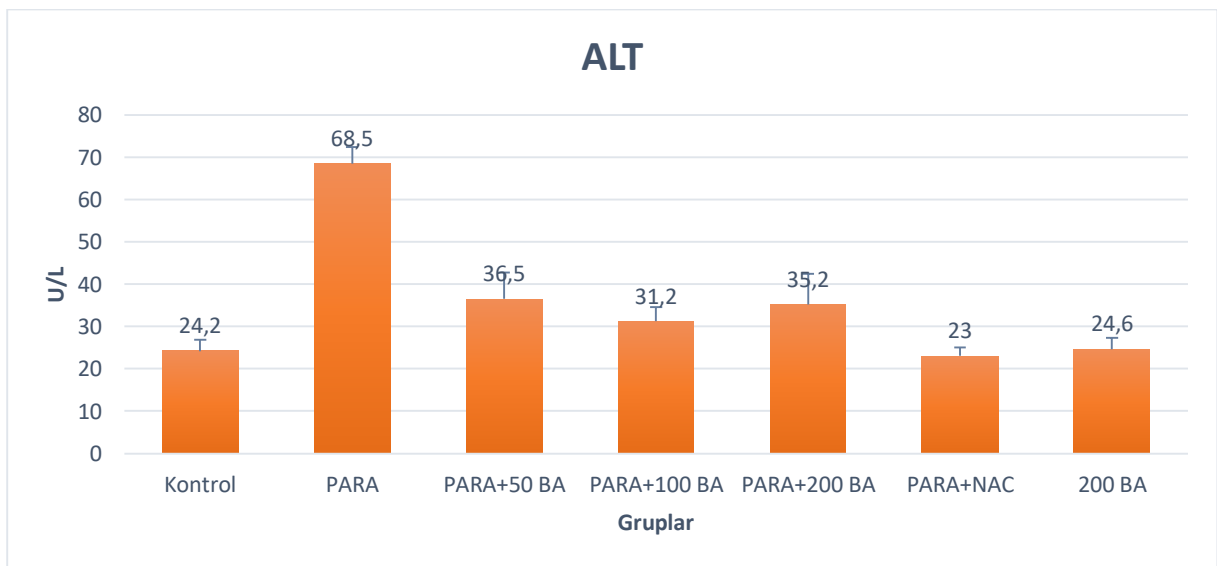
4.7. Plazma ALT Sonuçları

Plazma ALT değerleri Çizelge 4.7. ve Şekil 4.7’de görüldüğü gibi PARA grubundaki ALT değerleri kontrol, PARA+50 BA, PARA+100 BA, PARA+200 BA ve PARA+NAC ve 200 BA gruplarına göre anlamlı derecede yüksek ($P<0,05$) bulunmuştur. PARA+50 BA ve PARA+200 BA grubu ALT değerleri kontrol, PARA+NAC ve 200 BA grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($P<0,05$), PARA grubuna göre ise anlamlı derecede düşük ($P<0,05$) bulunmuştur. Kontrol, PARA+NAC ve 200 BA grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Çizelge 4.7. Grupların ALT değerleri

Gruplar	U/L
Kontrol	24,20±2,65 ^a
PARA	68,50±3,83 ^b
PARA+50 mg Borik Asit	36,50±6,22 ^{c,d}
PARA+100 mg Borik Asit	31,20±3,39 ^{a,c,d}
PARA+200 mg Borik Asit	35,20±7,30 ^{c,d}
PARA+NAC	23,00±2,01 ^a
Borik Asit 200 mg	24,60±2,75 ^a

a,b,c: Aynı sütünde farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir.



Şekil 4.7. ALT değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı

ALT: Alanin aminotransferaz, PARA: Parasetamol, NAC: N-asetil sistein, BA: Borik asit, PARA+50 BA: Parasetamol+50mg Borik asit, PARA+100 BA: Parasetamol+100mg Borik asit, PARA+200 BA: Parasetamol+200mg Borik asit, 200 BA: 200mg Borik asit

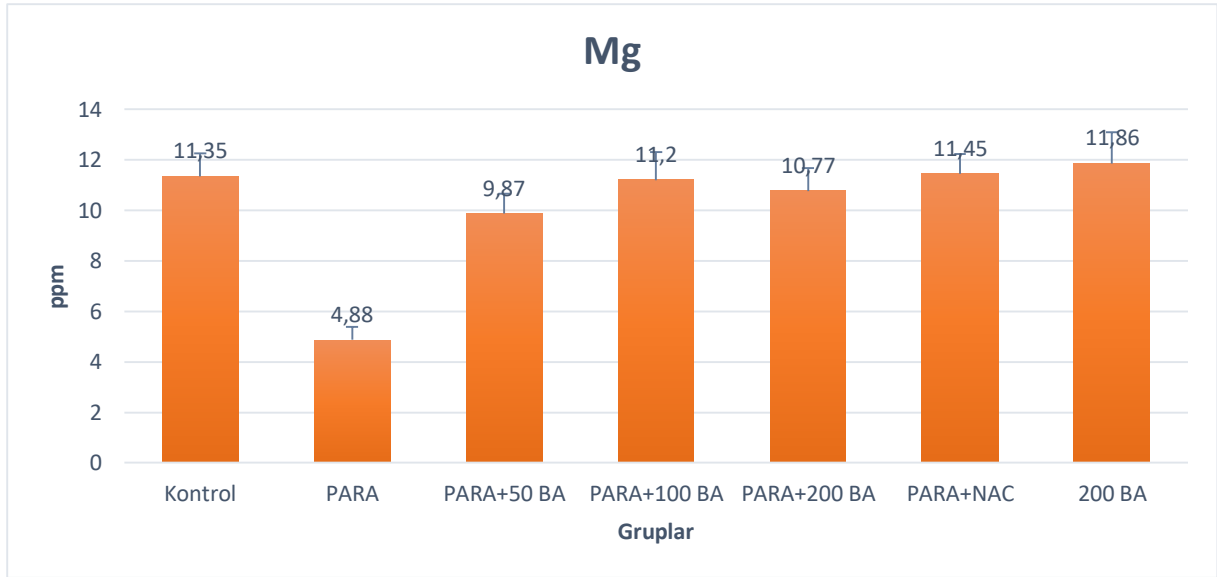
4.8. Karaciğer Dokusundan Elde Edilen Mg Sonuçları

Parasetamol indüklü ratların karaciğer dokusundan elde edilen Mg değerleri Çizelge 4.8 ve Şekil 4.8'de görüldüğü gibi PARA grubundaki Mg değerleri kontrol, PARA+50 BA, PARA+100 BA, PARA+200 BA, PARA+NAC ve 200 BA gruplarına göre anlamlı derecede düşük ($P<0,05$) bulunmuştur. PARA+50 BA grubu Mg değerleri PARA+NAC ve 200 BA gruplarına göre anlamlı derecede düşük ($P<0,05$), PARA grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($P<0,05$) bulunmuştur. Kontrol grubu ile PARA+50 BA grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Çizelge 4.8. Grupların Mg değerleri

Gruplar	ppm
Kontrol	11,35±0,92 ^a
PARA	4,88±0,51 ^d
PARA+50 mg Borik Asit	9,87±0,79 ^a
PARA+100 mg Borik Asit	11,20±1,11 ^{a,b,c}
PARA+200 mg Borik Asit	10,77±0,91 ^{a,b,c}
PARA+NAC	11,45±0,79 ^c
Borik Asit 200 mg	11,86±1,23 ^b

a,b,c: Aynı sütünde farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir.



Şekil 4.8. Mg değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı

Mg: Magnezyum, PARA: Parasetamol, NAC: N-asetil sistein, BA: Borik asit, PARA+50 BA: Parasetamol+50mg Borik asit, PARA+100 BA: Parasetamol+100mg Borik asit, PARA+200 BA: Parasetamol+200mg Borik asit, 200 BA: 200mg Borik asit

4.9. Karaciğer Dokusundan Elde Edilen Zn Sonuçları

Parasetamol indüklü ratların karaciğer dokusundan elde edilen Zn değerleri Çizelge 4.9. ve Şekil 4.9'da görüldüğü gibi PARA grubundaki Zn değerleri kontrol, PARA+100 BA ve 200 BA gruplarına göre anlamlı derecede düşük ($P<0,05$) bulunmuştur. PARA+100 BA grubu Mg değerleri kontrol ve 200 BA gruplarına göre anlamlı derecede düşük ($P<0,05$), PARA grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($P<0,05$) bulunmuştur. Kontrol grubu ile 200 BA grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ayrıca PARA, PARA+50 BA, PARA+200 BA ve PARA+NAC arasında da anlamlı bir fark bulunamamıştır.

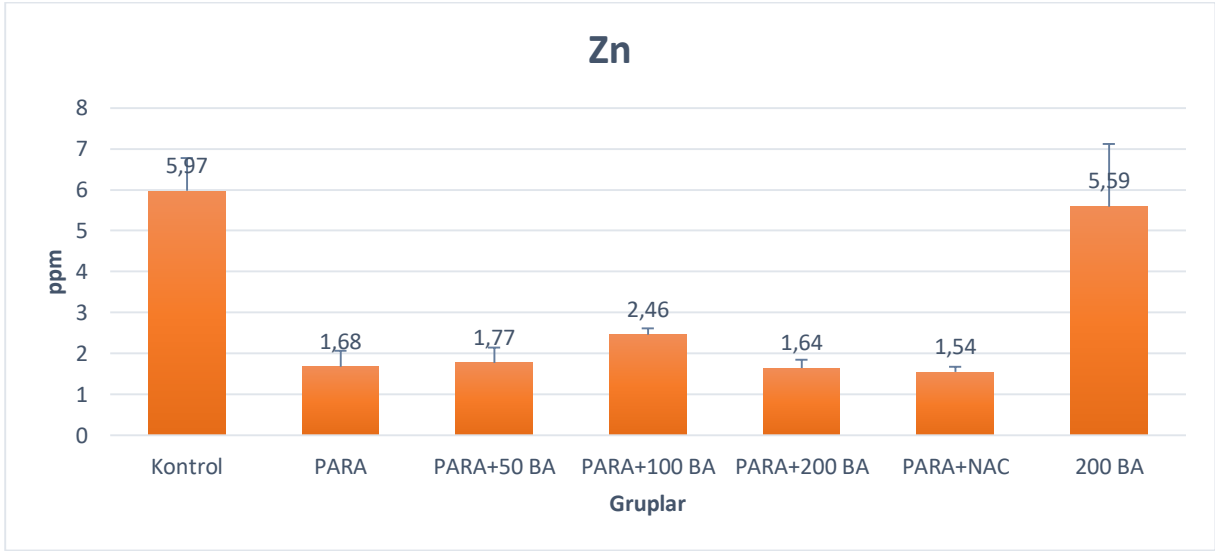
Çizelge 4.9. Grupların Zn değerleri

Gruplar	Ppm
Kontrol	5,97±0,81 ^a
PARA	1,68±0,39 ^b
PARA+50 mg Borik Asit	1,77±0,37 ^b
PARA+100 mg Borik Asit	2,46±0,15 ^c

Çizelge 4.9. Devam grupların Zn değerleri

PARA+200 mg Borik Asit	1,64±0,20 ^b
PARA+NAC	1,54±0,14 ^b
Borik Asit 200 mg	5,59±1,53 ^a

a,b,c: Aynı sütünde farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir.



Şekil 4.9. Zn değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı

Zn: Çinko, PARA: Parasetamol, NAC: N-asetil sistein, BA: Borik asit, PARA+50 BA: Parasetamol+50mg Borik asit, PARA+100 BA: Parasetamol+100mg Borik asit, PARA+200 BA: Parasetamol+200mg Borik asit, 200 BA: 200mg Borik asit

4.10. Karaciğer Dokusundan Elde Edilen Mn Sonuçları

Parasetamol indüklü ratların karaciğer dokusundan elde edilen Mn değerleri Çizelge 4.10. ve Şekil 4.10'da görüldüğü gibi gruplar arasında anlamlı herhangi bir fark bulunamamıştır (P<0,05).

Çizelge 4.10. Grupların Mn değerleri

Gruplar	0,15±0,02
Kontrol	0,14±0,01
PARA	0,14±0,01
PARA+50 mg Borik Asit	0,14±0,01

Çizelge 4.10. Devam grupların Mn değerleri

PARA+100 mg Borik Asit	0,14±0,01
PARA+200 mg Borik Asit	0,14±0,01
PARA+NAC	0,15±0,01
Borik Asit 200 mg	0,15±0,02



Şekil 4.10. Mn değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı

Mn: Manganez, PARA: Parasetamol, NAC: N-asetil sistein, BA: Borik asit, PARA+50 BA: Parasetamol+50mg Borik asit, PARA+100 BA: Parasetamol+100mg Borik asit, PARA+200 BA: Parasetamol+200mg Borik asit, 200 BA: 200mg Borik asit

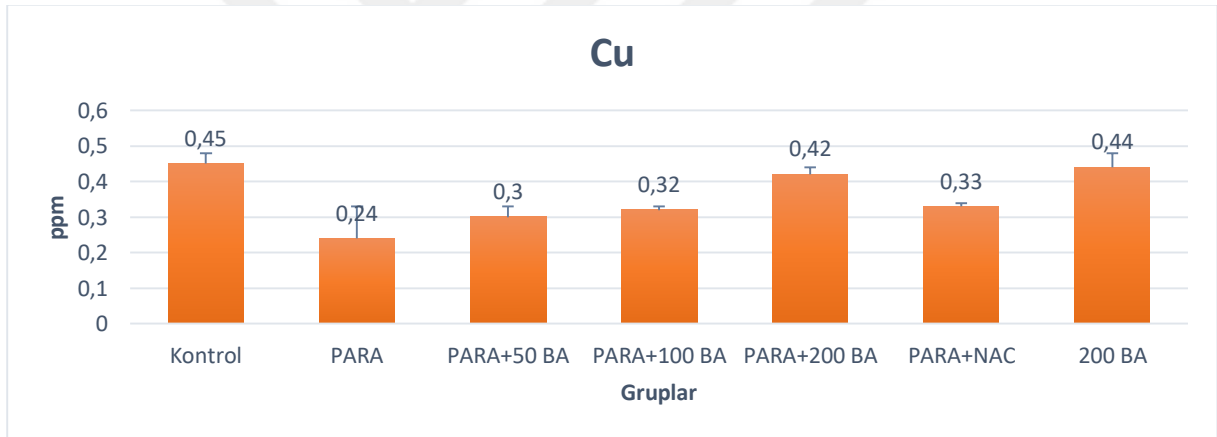
4.11. Karaciğer Dokusundan Elde Edilen Cu Sonuçları

Parasetamol indüklü ratların karaciğer dokusundan elde edilen Cu değerleri Çizelge 4.11. ve Şekil 4.11’de görüldüğü gibi PARA grubundaki Cu değerleri kontrol, PARA+50 BA, PARA+100 BA, PARA+200 BA, PARA+NAC ve 200 BA gruplarına göre anlamlı derecede düşük ($P<0,05$) bulunmuştur. PARA+NAC grubu Cu değerleri kontrol, PARA+200 BA ve 200 BA gruplarına göre anlamlı derecede düşük ($P<0,05$), PARA grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($P<0,05$) bulunmuştur. Kontrol grubu, PARA+200 BA ve 200 BA grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ayrıca PARA+50 BA, PARA+100 BA ve PARA+NAC grupları arasında da anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Çizelge 4.11. Grupların Cu değerleri

Gruplar	Ppm
Kontrol	0,45±0,03 ^a
PARA	0,24±0,09 ^b
PARA+50 mg Borik Asit	0,30±0,03 ^c
PARA+100 mg Borik Asit	0,32±0,01 ^c
PARA+200 mg Borik Asit	0,42±0,02 ^a
PARA+NAC	0,33±0,01 ^c
Borik Asit 200 mg	0,44±0,04 ^a

a,b,c: Aynı sütünde farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir.



Şekil 4.11. Cu değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı

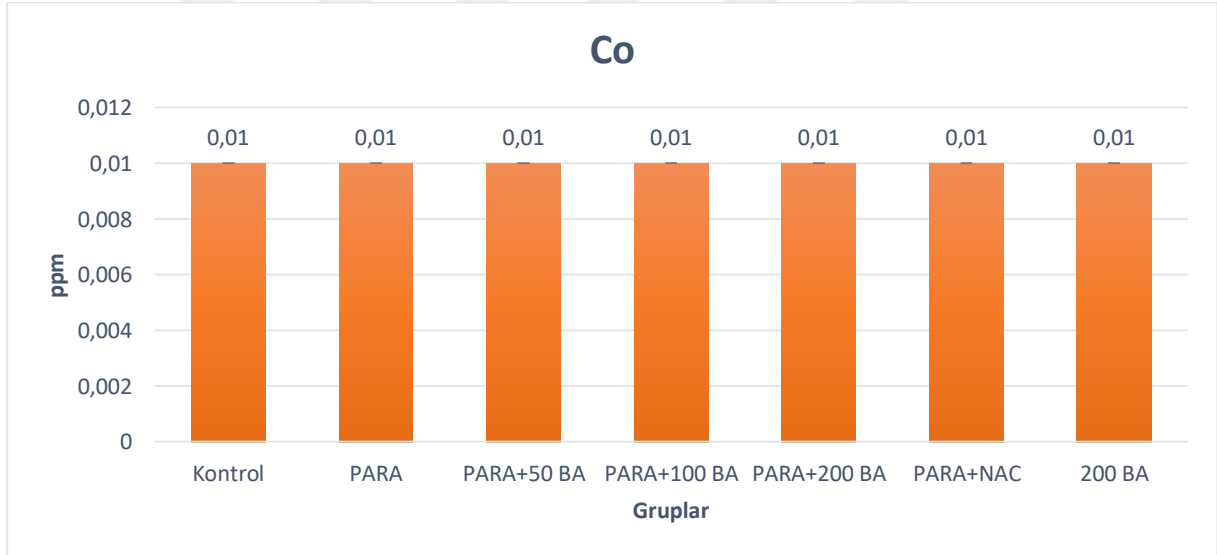
Cu: Bakır, PARA: Parasetamol, NAC: N-asetil sistein, BA: Borik asit, PARA+50 BA: Parasetamol+50mg Borik asit, PARA+100 BA: Parasetamol+100mg Borik asit, PARA+200 BA: Parasetamol+200mg Borik asit, 200 BA: 200mg Borik asit

4.12. Karaciğer Dokusundan Elde Edilen Co Sonuçları

Parasetamol indüklü ratların karaciğer dokusundan elde edilen Co değerleri Çizelge 4.12. ve Şekil 4.12’de görüldüğü gibi gruplar arasında anlamlı herhangi bir fark bulunamamıştır (P<0,05).

Çizelge 4.12. Grupların Co değerleri

Gruplar	Ppm
Kontrol	0,01±0
PARA	0,01±0
PARA+50 mg Borik Asit	0,01±0
PARA+100 mg Borik Asit	0,01±0
PARA+200 mg Borik Asit	0,01±0
PARA+NAC	0,01±0
Borik Asit 200 mg	0,01±0



Şekil 4.12. Co değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı

Co: Kobalt, PARA: Parasetamol, NAC: N-asetil sistein, BA: Borik asit, PARA+50 BA: Parasetamol+50mg Borik asit, PARA+100 BA: Parasetamol+100mg Borik asit, PARA+200 BA: Parasetamol+200mg Borik asit, 200 BA: 200mg Borik asit

4.13. Karaciğer dokusundan elde edilen Se Sonuçları

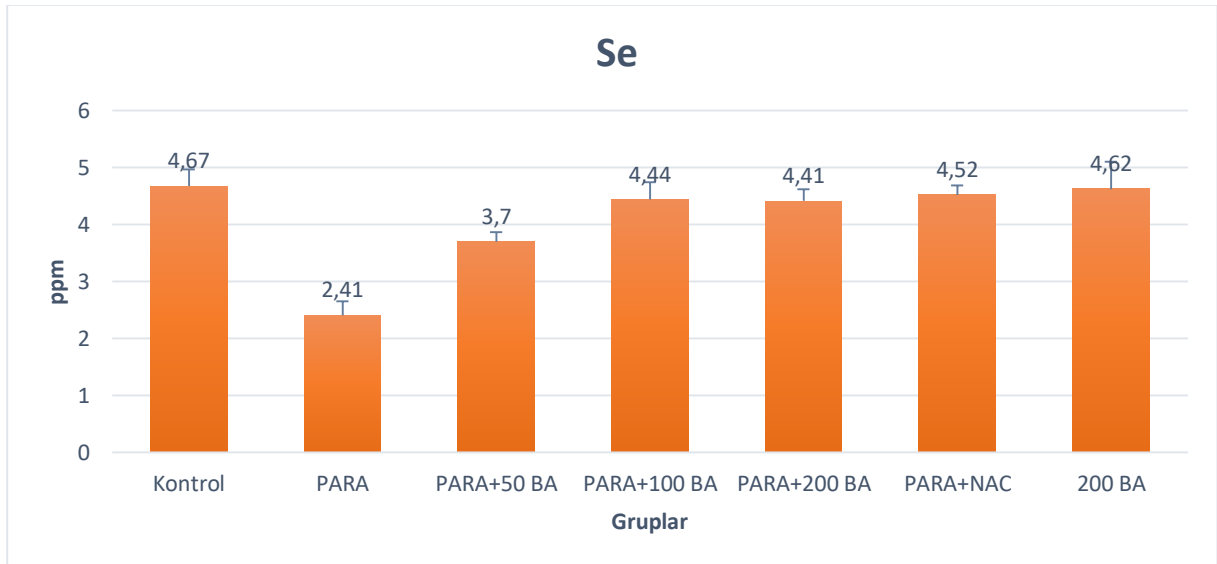
Parasetamol indüklü ratların karaciğer dokusundan elde edilen Se değerleri Çizelge 4.13. ve Şekil 4.13'de görüldüğü gibi PARA grubundaki Se değerleri kontrol, PARA+50 BA, PARA+100 BA, PARA+200 BA, PARA+NAC ve 200 BA gruplarına göre anlamlı derecede

düşük ($P<0,05$) bulunmuştur. PARA+50 BA grubu Se değerleri kontrol, PARA+100 BA, PARA+200 BA, PARA+NAC ve 200 BA gruplarına göre anlamlı derecede düşük ($P<0,05$), PARA grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($P<0,05$) bulunmuştur. Kontrol grubu, PARA+100 BA, PARA+200 BA, PARA+NAC ile 200 BA grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Çizelge 4.13. Grupların Se değerleri

Gruplar	Ppm
Kontrol	4,67±0,29 ^a
PARA	2,41±0,24 ^c
PARA+50 mg Borik Asit	3,70±0,17 ^b
PARA+100 mg Borik Asit	4,44±0,30 ^a
PARA+200 mg Borik Asit	4,41±0,21 ^a
PARA+NAC	4,52±0,16 ^a
Borik Asit 200 mg	4,62±0,48 ^a

a,b,c: Aynı sütünde farklı harf taşıyan gruplar arasındaki farklılıklar önemlidir.



Şekil 4.13. Se değerlerinin gruplar arasındaki dağılımı

Se: Selenyum, PARA: Parasetamol, NAC: N-asetil sistein, BA: Borik asit, PARA+50 BA: Parasetamol+50mg Borik asit, PARA+100 BA: Parasetamol+100mg Borik asit, PARA+200 BA: Parasetamol+200mg Borik asit, 200 BA: 200mg Borik asit

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda parasetamol indüklü hepatotoksisite modeli oluşturarak hem eser element (Mg, Zn, Mn, Cu, Co, Se) hem de PCO, protein-SH, TAS, TOS, AST, ALT seviyeleri üzerine antioksidan sistemi ve temel metabolik parametreleri olumlu yönde desteklediği bilinen borun etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Parasetamol, terapötik doz aralığında uygulandığında güvenli, etkili bir analjezik ve antipiretik ilaçtır. Ancak yüksek dozlarda alındığında reaktif ara ürün olan NAPQI miktarında artış gözlemlenir [1, 9, 12]. Normalde NAPQI, GSH ile etkileşerek safra yoluyla atılırken aşırı oluşumunda karaciğerdeki GSH depolarını tüketerek proteinler, DNA ve doymamış lipidler gibi alternatif hedefler ile serbest reaksiyona girer [12,34]. İntraselüler proteinlere bağlanarak hepatotoksisiteye neden olur. GSH seviyelerinin azalması ya da tükenmesi vücudu serbest radikallerin etkisine karşı savunmada yetersiz bırakır. Sonuçta oksidatif stres durumu meydana gelir ve antioksidan savunma sisteminde bozulmalara neden olur [34]. Antioksidan sisteminin bozulması ve ROS düzeylerinin artış göstermesi hepatotoksik hasar oluşumuna etki etmektedir [1].

Çalışmamızda karaciğer deformasyonlarında kullanılan ve güvenilir olan AST ve ALT parametreleri incelendi. Parasetamol verilen grubun AST ve ALT değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış görülmüştür. Bu artışı normal düzeye getirebilmek için bilinen NAC uygulamasından başka farklı dozlarda borik asit uygulaması yapıldı ve PARA+50 BA, PARA+100 BA ve PARA 200 BA verilen gruplarda AST ve ALT seviyelerinde anlamlı bir düşüş olduğu gözlemlendi. Ayrıca her iki parametre içinde PARA+100 BA değerlerinde kontrole en yakın sonuç alınmıştır. Borik asitin toksik etki oluşturup oluşturmadığı da sadece 200 BA verilerek değerlendirmeye alınmıştır. AST ve ALT değerlerinde böyle bir etkiye rastlanmamıştır. 200 BA değerlerinin kontrol grubuyla çok yakın değerlere sahip olduğu görülmüştür.

Karcioğlu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada parasetamol indüklü hepatotoksisite modelinde aliskiren adlı maddenin koruyucu etkisi araştırılmıştır. Yapılan bu çalışmada parasetamol grubu AST ve ALT değerlerinin kontrol grubuna göre artış gösterdiği

bildirilmiştir. Parasetamol ile aliskirenin farklı dozları birlikte verildiğinde AST ve ALT değerlerinin düştüğü bildirilmiştir [39].

Bosentanın parasetamolle indüklenen akut karaciğer toksisitesi üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada AST ALT değerleri incelenmiştir. Sonuçlara bakıldığında toksisite oluşturulan grupta AST ALT değerleri kontrol grubuna göre üç dört kat artarken bosentan verilen grupta artan değerlerin anlamlı bir şekilde düştüğü görülmüştür [1].

Yapılan başka bir çalışmada ratlar üzerinde parasetamol hepatotoksitesini oluşturulmuş ve flumazenilin bu model üzerindeki terapötik etkinliği araştırılmıştır. Hepatotoksik hasarı değerlendirilmesinde AST ve ALT değerlerindeki değişim gözlenmiştir. Parasetamol grubu AST ve ALT değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Parasetamol sonrası flumazenil verilen üç grupta da yükselen AST ALT değerleri anlamlı olarak azalmıştır [9]. Daha pek çok çalışmada bunun gibi bizim sonuçlarımızı destekleyen çalışmalar mevcuttur.

Parasetamol indüklü hepatotoksisite modelinde meydana gelen ROS protein, lipid, nükleik asitler gibi makromoleküllere etki ederek hücre mekanizmalarında çeşitli sorunlar meydana getirmektedir [41, 84]. ROS oluşumu lipid peroksidasyon ve karbonhidrat oksidasyonuna neden olmakta bu reaksiyonların ürünleri de protein modifikasyonuna yol açmaktadır. Protein modifikasyonları sonucu PCO seviyelerinde artış, protein-SH düzeylerinde ise düşüş meydana gelmektedir. Antioksidan savunma sisteminin korunması reaktif oksijen türlerinin vereceği hasarı önlemede ve oksidatif stres durumunun ortaya çıkmasını engellemede oldukça önemli rol oynamaktadır [37, 41].

Çalışmamızda parasetamol indüklü hepatotoksisite modelinde ROS oluşumunu ve antioksidan defans sisteminin durumunu belirlemek için güvenilir ve yaygın kullanılan parametrelerden TAS, TOS, PCO ve protein-SH düzeylerine bakıldı [43]. Parasetamolün karaciğer dokusunda serbest radikal oluşumunu artırma yönünde etkilediği ve buna bağlı olarak da PARA grubu TOS değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak 3 kat civarı arttığı görülmüştür. Daha önceden parasetamol indüklü hepatotoksisite modelinde uygulanan yöntem antioksidan özelliğe sahip NAC verilmesiydi. Biz de çalışmamızda hem antioksidan özelliğe sahip olduğu ifade edilen borik asit ile NAC'ın etkisini karşılaştırmak hem de kontrol grubuna ne kadar yaklaştırdığını belirlemek amacıyla borik asitin 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg şeklindeki dozlarının etkisini araştırdık.

Yükselen PARA grubu TOS değerlerini PARA+NAC grubu anlamlı derecede düşürmüştür. Yine PARA+50 BA, PARA+100BA ve PARA+200 BA grupları da yükselen TOS değerlerini

anlamli derecede dűűűrmiűtir. PARA+NAC grubundan daha iyi sonuç veren ve kontrol grubuna en yakın tedavi grubu PARA+200 BA olmuűtur.

Antioksidan sistemin durumunu belirleme de kullanılan bir dięer parametre olan TAS deęerleri PARA grubunda kontrol grubuna gűre dűűűk bulunmuűtur. PARA grubunda azalma gűrűlen TAS deęerleri PARA+NAC grubunda anlamlı olarak artmıűtır. Ayrıca PARA+50 BA, PARA+100 BA ve PARA+200 BA bűtűn grupların PARA grubunda azalan TAS deęerlerini arttırdıęı ve hepsinin PARA+NAC grubundan daha iyi sonuç verdięi gűzlenmiűtir. PARA+50 BA grubu TAS deęerlerini kontrol grubuna en yakın seviyeye ulaűtırmıűtır.

TAS ve TOS deęerlerinden elde ettięimiz oksidatif stres indeksi olan ve oksidatif stresin hesaplanmasında kullanılan deęerde de PARA grubu OSİ deęerleri kontrol grubuna gűre yűksek bulunmuűtur. PARA+NAC grubu yűkselen OSİ deęerlerini anlamlı derecede dűűűrmiűtir. PARA+50 BA, PARA+100 BA ve PARA+200 BA grupları da yűkselen OSİ deęerlerini anlamlı derecede dűűűrmiű PAR+100 BA grubu kontrol grubuna en yakın deęerlere sahip olmuűtur. 200 g borik asit verilen grupta borik asitin herhangi bir olumsuz etkisinin olup olmadıęı da alıűmamızda araűtırılmıű ve TAS, TOS ve OSİ deęerleriyle kontrol grubu benzer deęerlere sahip olduęu, olumsuz bir etki oluűturmadıęı sonucuna varılmıűtır. Literatűrde yapılan benzer alıűmalara bakıldıęında alıűmamızı destekler sonuçlara ulaűılmıűtır.

Yapılan bir alıűmada karzonin ve melatoninin asetaminofen aracılı akut karacięer toksisitesine etkileri araűtırılmıűtır. Asetaminofen grubunun TOS ve OSİ deęerleri kontrol grubuna gűre artıű gűsterirken asetaminofen ile birlikte karzonin ve melatonin verilen grupların yűkselen TOS ve OSİ deęerlerini anlamlı olarak dűűűrdűęű bildirilmiűtir. Karzoninin etkisi bu anlamda melatonine gűre daha yűksek bulunmuűtur. TAS deęerlerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıűtır [97].

Parasetamol zehirlenmesi ile oluűturulan karacięer hasarında leptinin karacięer hasarı űzerine etkisi araűtırılmıű ve antioksidan sisteme etkileri oksidatif stres parametreleri GSH ve MDA seviyeleri űzerinden gűsterilmiűtir. Parasetamol grubu GSH seviyeleri kontrol grubuna gűre azalmıűtır. Tedavi amaçlı, farklı dozlarda leptin verilen gruplar içinde kontrol gruba en çok yaklaűtıran PARA 2 g/kg + Leptin 10 µg/kg grubunun olduęu bildirilmiűtir. Yine lipid peroksidasyonunun son űrűnű olan MDA seviyelerindeki artıű en fazla parasetamol grubunda gűrűlműűtir. Parasetamol grubu MDA seviyelerindeki artıűı kontrol grubuna en çok yaklaűtıran grup ise PARA 2 g/kg + Leptin 10 µg/kg grubu olmuűtur [7].

Gündüz ve ark. yapmış olduğu çalışmada *Lycium barbarum* (LB) özünün, ratlarda parasetamol indüklü akut hepatotoksisiteye karşı koruyucu etkisi araştırılmıştır. Parasetamol grubu TOS ve OSİ değerleri kontrol grubuna göre artış gösterirken parasetamol grubu TAS değerleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Parasetamol indüklü hepatotoksisite modelinde yaygın olarak kullanılan NAC ve etkinliği araştırılan LB uygulamsı ratlara verildiğinde artan TOS ve OSİ değerlerinde düşüş, azalan TAS değerlerinde ise artış görülmüştür. Ayrıca hepatosit hücrelerindeki hasarı histopatolojik olarak değerlendirdiklerinde parasetamol toksisitesi üzerine *Lycium barbarum*un koruyucu etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu etkiyi hem TAS, TOS ve OSİ değerlerindeki değişmelerle hem de AST ve ALT değerlerindeki değişmelerle göstermişlerdir [98].

Antioksidan savunma mekanizmasının bozulması reaktif oksijen oluşumunu tetiklemekte ve bazı mekanizmalarla proteinlerde oksidasyona neden olmaktadır. Proteinlerde oluşan hasar ile PCO düzeyleri arasında sıkı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu PCO gruplarının proteinlerde yapısal değişikliği ve antioksidan sistemin bozukluğunu belirlemede bir markır olarak yaygın kullanımı söz konusu olmuştur [84, 85, 96]. Bunun haricinde oksidasyon zincirini kırma özelliğine sahip olan ve antioksidan özellik gösteren protein-SH gruplarının kaybı da proteinlerde meydana gelen hasarı belirlemede yardımcı olmuştur [87, 96].

Çalışmamızda PARA grubu PCO değerlerinde kontrol grubuna göre aşırı bir artış gözlemlendi. PARA+NAC ve PARA+50 BA grupları yükselen PARA grubu PCO değerlerini belirgin bir şekilde düşürmüştür. PARA+100 BA ve PARA+200 BA grupları da artan PARA grubu PCO değerlerini anlamlı derecede düşürse de PARA+NAC ve PARA+50 BA grupları kadar etkili olmamıştır.

Yine antioksidan savunma mekanizması için önemli bir markır olan protein-SH düzeyleri PARA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüş göstermiştir. Düşük seviyedeki PARA grubu protein-SH seviyelerini PARA+NAC grubu anlamlı derecede arttırmıştır. PARA+50 BA, PARA+100 BA ve PARA+200 BA grupları da PARA grubundaki düşük protein-SH seviyelerini belirgin olarak arttırmıştır. Protein-SH seviyelerini kontrol grubuna en fazla yaklaştıran grup ise PARA+200 BA grubu olmuştur.

Kamisah ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada parasetamol indüklü hepatotoksisite modelinde kaduk maddesinin antioksidan etkinliği araştırılmıştır. Ratlar kontrol, parasetamol ve parasetamol+kaduk olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Yapılan çalışma sonucunda

parasetamol grubu PCO seviyeleri kontrol grubuna göre artış göstermiş, kaduk uygulaması sonrasında ise artan PCO seviyelerinin azaldığını bildirmişlerdir [99].

Yapılan başka bir çalışmada da akut hipotiroidide oksidatif stres etkinliği araştırılmış ve hasta grubun PCO değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken protein-SH hasta gruplarda düşük, kontrol grubunda yüksek bulunmuştur [85].

Yapılan bazı çalışmalar sonucunda eser element düzeyi ile oksidatif stres arasında bir bağlantı olduğu bildirilmiştir. Mg ve Zn gibi bazı eser elementlerin eksikliği ROS ve MDA seviyesinde artışa ve oksidatif hasara neden olmaktadır [69]. Birçok antioksidan enzimin yapısında kofaktör olarak rol alan ve enzimlerin fonksiyonlarına etki ederek antioksidan defans sistemini etkileyen eser elementlerden Mg, Zn, Mn, Cu, Co ve Se çalışmamızda aktiviteleri ICP-MS cihazında incelenerek araştırılmıştır [90].

PARA grubu Mg, Zn, Cu ve Se düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Co ve Mn antioksidan sistemde sırasıyla B12 vitaminin ve SOD'un kofaktörü olmakla birlikte, Co ve Mn düzeylerinin herhangi bir grupta anlamlı fark oluşturmadıkları görülmüştür.

Düşük seviyedeki PARA grubu Mg seviyesini PARA+NAC grubu anlamlı derecede arttırmıştır. Aynı şekilde PARA+50 BA, PARA+100 BA ve PARA+200 BA grupları da Mg düzeylerini anlamlı derecede arttırdığı ve antioksidan sistemi olumlu etkilediği söylenebilir. Parasetamol indüklü hepatotoksisite modelinde borik asit verilen grupların Mg seviyelerindeki artışını antioksidan savunma sisteminde rol alan enzimlerin kofaktörü olarak işlev görmesine bağlanabilir.

Yapılan bir çalışmada tip 2 diyabetik bireylerde diyet Mg alımı ve serum Mg düzeyi ile metabolik kontrol parametreleri arasındaki ilişki incelenmiş ve 119 tip 2 diyabetik birey kronik komplikasyonları olup olamamasına göre iki gruba ayrılmıştır. Kronik komplikasyonları olan grubun Mg değerleri kronik komplikasyon olmayan gruba göre daha düşük düzeyde bulunmuştur [67]. Bulunan sonuçlar bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Yapılan başka bir çalışmada orta ve ağır bronşiyolit atağındaki hastalar ile kontrol grubu yoğunlaştırılmış ekspiryum havası Mg değerleri araştırılmış ve 2-24 aylık yaş grubundan üç grup orta bronşiyolit, ağır bronşiyolit ve kontrol olmak üzere oluşturulmuştur. Üç grubun karşılaştırılması sonucu istatistiksel bir farklılık bulunamamıştır.

Gruplar arası Se değerlerine bakılacak olursa düşük PARA grubu Se değerlerinin PARA+NAC, PARA+100 BA ve PARA+200 BA gruplarında belirgin bir şekilde arttığı gözlenmiştir. Selenyum serbest radikal kaynaklı hasarın önlenmesinde etkin rol alan glutatyon peroksidazın (GPx) yapısında yer alarak organizma için antioksidan özellik gösterir [59, 71]. Çalışmamızda borik asit verilen grupların Se değerlerini artırması, borun antioksidan özellik gösteren glutatyon seviyelerine etki etmesiyle ilişkilendirilebilir.

Yapılan bir tez çalışmasında selenyumun kırık iyileşmesi üzerine etkisi araştırılmış ve 42 rat düşük doz verilen selenyum grubu, yüksek doz verilen selenyum grubu ve kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Yüksek doz verilen selenyum grubunun kırık bölgenin kaynaması yönündeki etkisi, düşük doz verilen selenyum grubu ile kontrol grubuna yaptığı etkiden daha fazla olduğu görülmüştür [60].

Başka bir çalışmada down sendromlu (DS) 35 hasta grubunda serbest T₃, serbest T₄, TSH ve TAS değerleriyle birlikte plazma Zn, Mg ve Se düzeyleri de araştırılmış ve değerler 35 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. DS'lu grubun çinko ve selenyum değerleri kontrol grubuna göre düşük, Mg değerleri ise yüksek bulunmuştur[68].

Düşük PARA grubu Zn değerlerini istatistiksel açıdan anlamlı olarak sadece PARA+100 BA grubunda yükseldiği gözlemlendi. İstatistiksel açıdan anlamlı olmasa da PARA+50 BA grubu Zn değerleri PARA grubuna göre daha yüksektir. Zn antioksidan sistemin önemli enzimlerinden biri olan SOD'un kofaktörüdür ve çeşitli mekanizmalarla serbest radikallerin detoksifikasyonunda yer alır [46]. Borik asit verilen grupların Zn değerlerindeki artışa bakılarak borun antioksidan savunma sistemine olumlu etki ettiği söylenebilir. Yine Zn sülfhidril gruplarını oksidasyona karşı koruyarak da antioksidan sisteme etki ettiğinden borun, çinko değerlerini artırması anlamlı kabul edilebilir.

Gruplar arası Cu değerleri incelendiğinde PARA grubunda kontrol grubuna göre düşük olduğu gözlenmiştir. PARA grubu düşük Cu düzeylerini PARA+50 BA, PARA+100 BA ve PARA+200 BA grupları anlamlı derecede arttırmıştır. Cu da yine serbest radikallere karşı organizmayı korumaya yönelik fonksiyon gösteren bir eser elementtir [72, 76]. Borik asit verilen gruplardaki Cu düzeylerinin artışına bağlı olarak borun antioksidan sistemde protektif etkisinden bahsedilebilir.

Kıziler ve ark. yapmış olduğu çalışmada beta talasemi minörlü (BTM) hastaların eser element (Zn, Cu, Fe) düzeylerinin oksidatif hasar ile ilişkisi incelenmiştir. BTM hasta grubu ile kontrol

grubu karşılaştırıldığında hasta grubun Fe ve Zn değerlerinin düştüğü, Cu değerlerinin ise arttığı belirlenmiştir [90].

Günümüze kadar farklı birçok alanda kullanımı yaygınlaşmış olan borun sağlık alanında da etkileri oldukça önem arz etmektedir. Bor vücudumuzda çok çeşitli fonksiyonlara sahip ve SOD, CAT ve GSH-Px gibi enzim seviyelerinin artışında rol oynayarak antioksidan savunma mekanizmasını düzenlemede etkili olmuştur [26]. Bor NADPH seviyelerinin düzenlenmesine etki eder. NADPH ise glutatyon (GSH) düzeyine olumlu etki eden moleküldür. GSH, hücreleri oksidatif stres kaynaklı hasardan koruyan ve proteinlerin sülfidril gruplarının redükte kalmasını sağlayan bir antioksidandır [18,33]. Bu çalışmada borik asitin birçok antioksidan enzimin yapısında yer alan Mg, Se, Cu, Zn gibi eser element düzeyine olumlu etki ettiği, yüksek protein karbonil miktarını düşürmeye yardımcı olduğu ve düşük seviyedeki protein-SH düzeylerini yükselttiği gözlenmiştir. Sonuç olarak parasetamolün yüksek dozunun serbest radikal oluşumuna etki edip PCO seviyelerinin artışına, protein-SH düzeylerinin de düşüşüne neden olduğu söylenebilir. Borun ise, bu parametrelerin değerlerini normale yaklaştırmasına bağlı olarak antioksidan savunma sisteminde koruyucu etkisinin olduğu sonucuna ulaşılabilir.

6. KAYNAKLAR

- [1] Yayla, M., 2012, “Bosentanın parasetamolle indüklenen akut karaciğer toksisitesi üzerine etkilerinin araştırılması”, Yüksek Lisans Tezi, *Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Erzurum, 1-64.
- [2] Kartal, N. T., 2013, “Agomelatin’in parasetamolle indüklenen akut böbrek toksisitesi üzerine etkilerinin araştırılması”, Yüksek Lisans Tezi, *Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Erzurum, 4-19.
- [3] Özalın, S., 2015, “Bosentanın parasetamolle indüklenen akut böbrek toksisitesi üzerine etkilerinin araştırılması”, Yüksek Lisans Tezi, *Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Erzurum, 6-9.
- [4] Özbek-Bilgin, A., 2015, “Farelerde parasetamolle indüklenen akut böbrek toksisitesi üzerine 5-HT₇ agonist ve antagonistlerinin etkilerinin araştırılması”, Doktora Tezi, *Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Erzurum, 6-14.
- [5] Doğan, N., 2014, “Ratlarda parasetamole bağlı akut karaciğer toksisitesinde *Capparis ovata*’nın koruyucu etkisi”, Tıpta Uzmanlık Tezi, *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi*, Isparta, 2-21.
- [6] Liu, ZX., Han, D., Gunawan, B., Kaplowitz, N., 2006, “Neutrophil depletion protects against murine acetaminophen hepatotoxicity”, *Hepatology*, 43:1220-1230.
- [7] Polat, M., 2013, “Parasetamol zehirlenmesi ile oluşturulan karaciğer hasarında Leptin’in karaciğer hasarı üzerine etkisinin değerlendirilmesi”, Uzmanlık Tezi, *Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi*, Erzurum, 6-14.
- [8] Erfidan, M. A., 2016, “Farelerde parasetamol ile indüklenen akut karaciğer hasarı üzerine narın (*Punica Granatum L.*) etkileri”, Yüksek Lisans Tezi, *Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Afyonkarahisar, 1-10.
- [9] Bozoğluer, E., 2009, “Ratlarda oluşturulan parasetamol hepatotoksitesisi üzerine flumazenilin terapotik etkinliğinin araştırılması”, Tıpta Uzmanlık Tezi, *Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi*, Kayseri, 5-20.
- [10] Çalışkan, D., 2014, “Ratlarda parasetamole bağlı akut karaciğer toksisitesinde nar suyunun koruyucu etkisi”, Uzmanlık Tezi, *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi*, Isparta, 1-18.
- [11] Yayla, N., 2014, “Ratlarda parasetamolle indüklenen akut karaciğer toksisitesi üzerine *Nigella sativa L.* etanol ekstresinin etkilerinin araştırılması”, Yüksek Lisans Tezi, *Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Erzurum, 10-29.
- [12] Ghanem, I. C., María, j. P., Manautou, J. E., Mottino, D. A., 2016, “Acetaminophen; from liver to brain: new insights into drug pharmacological action and toxicity”, *Pharmacol Res.* 109: 119-131.

- [13] Mert, B., 2013, "Boraks dekahidreatın bazı biyokimyasal parametreler üzerine akut etkisinin araştırılması", Yüksek Lisans Tezi, *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kars, 3-6.
- [14] Çongaralı, S., 2013, "Borun endotoksin aracılı inflamasyonda lökosit fonksiyonlarına ve oluşan serbest radikal durumuna etkisinin araştırılması", Yüksek Lisans Tezi, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 29-38.
- [15] Müezzinoğlu, T., Korkmaz, M., Neşe, N., Bakırdere, S., Arslan, Y., Ataman, O. Y., Lekili, M., 2011, "Prevalence of prostate cancer in high boron-exposed population: A community-based study", *Biol. Trace Elem. Res.*, 144: 49-57.
- [16] Sağkan Öztürk, A., 2008, "Boraks'ın karaciğer yağlanması yol açan patojenik mekanizmalara etkileri", Doktora Tezi, *Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Konya, 23-26.
- [17] Kuru, R., Yarat, A., 2017, "Bor ve sağlığımıza olan etkilerine güncel bir bakış", *Clinical and Experimental Health Sciences*, 1-9.
- [18] Karabağ Çoban, F., İnce, S., Küçükkurt, İ., Demirel, H. H., Hazman, O., 2014, "Boron attenuates malathion-induced oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in rats", *Drug and Chemical Toxicology*, 1-9.
- [19] Uçkun, Z., 2006, "Bor maruziyetinin insanlar üzerindeki genotoksik etkilerinin araştırılması", Yüksek Lisans Tezi, *Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 5-13.
- [20] Dal, G., 2016, "Ratlarda borun gebe hayvanlarda karaciğer NF-KB TNF- α ve IL-6 mRNA ekspresyonları üzerine etkileri", Yüksek Lisans Tezi, *Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Afyonkarahisar, 2-11.
- [21] Üstündağ, A., Behm, C., Föllmann, W., Duydu, Y., H. Değen, G., 2014, "Protective effect of boric acid on lead- and cadmium-induced genotoxicity in V79 cells", *Genotoxicity and Carcinogenicity*, 88: 1281-1289.
- [22] Çamaş, M., 2006, "Borun genotoksik etkilerinin *Hordeum vulgare L.* üzerinde incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, *Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü*, Gebze, 5-13.
- [23] Turkez, H., 2007, "Effects of boric acid and borax on titanium dioxide genotoxicity", *Journal of Applied Toxicology*, 28: 658-664.
- [24] Fakıoğlu, K., 2015, "Baş boyun kanseri hücre hatlarında borik asitin tümör supressör gen ekspresyonlarına etkisinin incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, *Turgut Özal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 9-24.
- [25] Yakıncı, Z. D., Kök, M., 2016, "Borun sağlık alanında kullanımı", *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*, 4(1): 36-44.
- [26] Yılmaz, S., 2014, "Borik asitin antioksidan aktivitesinin hücre kültüründe araştırılması", Yüksek Lisans Tezi, *Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 6-15.
- [27] Şahin, B., 2012, "Borik asitin *Bacillus thuringiensis* insektisidal kristal protein üretimi biyoaktivitesi üzerinde etkilerinin incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Muğla, 18-21.

- [28] Kaya, R., 2014, “Yağlı diyetle beslenen ratlarda borik asitin paraoksanaz aktivitesi, trigliserid, total protein, glukoz, albümin, HDL, LDL düzeyleri ile canlı ağırlıklar üzerine kronik etkisinin araştırılması”, Yüksek Lisans Tezi, *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kars, 16-22.
- [29] Emeksiz Ayrancı, D. F., 2005, “Akut borik asit uygulanan sıçanlarda testis, karaciğer, böbrek ve beyin dokuları üzerinde gözlenen histopatolojik değişimler”, Doktora Tezi, *Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Eskişehir, 4-19
- [30] Yaren, B., 2011, “Borik asit uygulanan ratlarda diyetteki borun öğrenme ve davranış üzerine etkisi”, Yüksek Lisans Tezi, *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Van, 3-12.
- [31] Kalaçay, D., 2013, “Yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda borik asitin total oksidan kapasite total antioksidan kapasite ve paraoksanaz aktivitesine etkisi”, Yüksek Lisans Tezi, *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kars, 1-3.
- [32] Güneş, E., 2013, “Borik asitin *Drosophila Melanogaster*’in bazı biyolojik özellikleri ve antioksidan enzim aktiviteleri üzerine etkisi”, Doktora Tezi, *Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Zonguldak, 11-19.
- [33] Koçak, A., 2011, “Bor türevlerinin serviks kanseri hücrelerinin büyümesi üzerine etkilerinin araştırılması”, Yüksek Lisans Tezi, *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Manisa, 3-11.
- [34] Ferah, I., 2012, “İnflksimabın parasetamolle indüklenen akut karaciğer toksisitesi üzerine etkilerinin araştırılması”, Yüksek Lisans Tezi, *Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Erzurum, 7-72.
- [35] Egemen, K., 2009, “Parasetamol toksisitesi ile karaciğer hasarı oluşturulan ratlarda Caffeic Acid Phenethyl Ester’in tedavi edici etkisi”, Tıpta Uzmanlık Tezi, *Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi*, Afyonkarahisar, 1-6.
- [36] Havare, P., 2011, “Parasetamol kullanımının rat karaciğer serbest radikal metabolizması ile ilişkisi: N-asetilsistein’in etkisi”, Yüksek Lisans Tezi, *Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 24-46.
- [37] Aktaş, E., 2014, “Ratlarda parasetamol ile oluşturulan hepatotoksisite üzerine taraxacum officinale etanol ekstraktının etkisi”, Yüksek Lisans Tezi, *Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Erzurum, 15-64.
- [38] Bektur, N. E., 2012, “Silymarin’in asetaminofen (parasetamol) kaynaklı karaciğer ve böbrek toksisitesi üzerine iyileştirici etkisi”, Yüksek Lisans Tezi, *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Eskişehir, 41-49.
- [39] Karcioğlu, S. S., Palabiyik, S. S., Bayir, Y., Karakus, E., Mercantepe, T., Halici, Z., Albayrak, A., 2015, “The role of RAAS inhibition by aliskiren on paracetamol-induced hepatotoxicity model in rats”, *Journal of Cellular Biochemistry*, 9999: 1-9.
- [40] Yetkin, İ., 2013, “Febril konvulsiyonla başvuran çocuklarda serum S100B düzeyi ve oksidatif durumun ilişkisinin araştırılması”, Uzmanlık Tezi, *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi*, Şanlıurfa, 28-41.
- [41] Yıldırım, H., 2016, “Süleymanşah konaklama tesislerinde Leishmaniazis (şark çıbanı) olan çocuk hastalarda adenzin deaminaz (ADA) ve oksidatif stres parametrelerinin araştırılması”, Yüksek Lisans Tezi, *Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Şanlıurfa, 13-20.

- [42] Ecevit, H., 2013, "Orak hücreli anemili hastalarda, oksidatif stres belirteci olarak 8-hidroksi deoksi guanozin, malonil dialdehit ve protein karbonil düzeylerinin araştırılması", Yüksek Lisans Tezi, *Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Hatay, 22-47.
- [43] Kartal, Ş., 2013, "Karbonmonoksit zehirlenmesi hastalarda oksidan/antioksidan ve oksidatif stres indeks seviyelerinin değerlendirilmesi", Uzmanlık Tezi, *Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi*, Gaziantep, 14-20.
- [44] Çobanoğlu, S., 2011, "Deneyisel ateroskleroz oluşturulmuş sıçanlarda L-arjinin, TAS, TOS ve oksidatif stres indeksine etkisi", Yüksek Lisans Tezi, *Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Edirne, 16-18.
- [45] Karacan, N., 2016, "Epilepsi tanısı olan olgularda oksidatif stres düzeyi ve serum prolidaz aktivitesinin değerlendirilmesi", Uzmanlık Tezi, *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi*, Şanlıurfa, 32-43.
- [46] Özalp, C., 2013, "Ekstrakorporal dolaşımda venöz kandaki eser elementlerin T.A.S (total antioksidan seviyesi) T.O.S (total oksidan seviyesi) O.S.İ (oksidatif stres indeksi) ile ilişkisi", Yüksek Lisans Tezi, *Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Şanlıurfa, 57-75.
- [47] Ceylan, E., Erel, Ö., 2014, "The effect of bronchoscopy on oxidative and antioxidative status", *Eastern journal of medicine* 19: 84-89.
- [48] Koksall, H., Kurban, S., 2010, "Total oxidant status, total antioxidant status and paraoxonase and arylesterase activities during laparoscopic cholecystectomy", *Clinical Science*, 65(3): 285-90.
- [49] Erel, O., 2005, "A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status", *Clinical Biochemistry*, 38: 1103-1111.
- [50] Erel, O., 2004, "A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation", *Clinical Science*, 37: 277-285.
- [51] Emen, S., 2006, "Cyclotrichium niveum, bitkisinin farklı polariteye sahip çözücüler ile hazırlanan ekstraktlarının antioksidan ve DNA'yı serbest radikallerden koruma etkilerinin araştırılması", Yüksek Lisans Tezi, *Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Diyarbakır, 11-30.
- [52] Teke, H., 2018, "Otizm spektrum bozukluğu olan olgularda dinamik tiyol/disülfid dengesi ve oksidatif parametreler", Uzmanlık Tezi, *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi*, Mersin, 20-28.
- [53] Chauhan, A., Chauhan, V., Brown, W. T., Cohen, I., 2004, "Oxidative stress in autism: increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin – the antioxidant proteins", *Life Sciences*, 75: 2539-2549.
- [54] Abuja, P. M., Albertini, R., 2001, "Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation oxidation resistance of lipoproteins", *Elsevier*, 306: 1-17.
- [55] Velioğlu, Y. S., Mazza, G., Gao, L., Oomah, B. D., 1998, "Antioxidant activity and total phenolics in selected fruits, vegetables and grain products", *J. Agric. Food Chem.*, 46: 4113-4117.
- [56] Davies, K. J. A., 2000, "oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems", *IUBMB Life*, 50: 279-289.

- [57] Moron, M. S., Depierre, J. W., Mannervik, B., 1979, "Levels of glutathione, glutathione reductase and glutathione S-transferase activities in rat lung and liver", *Biochimica et Biophysica Acta*, 582: 67-78.
- [58] Antmen, Ş. E., 2005, "Beta talasemide oksidatif stres", Yüksek Lisans Tezi, *Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Adana, 16-22.
- [59] Başardı, A., 2012, "Akrolein ve selenyum verilmiş ratlarda (*Wistar albino*) karaciğerde meydana gelen histolojik değişikliklerin ışık ve elektron mikroskobu düzeyinde araştırılması", Doktora Tezi, *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Samsun, 53-59.
- [60] Burgucu, F., 2016, "Selenyumun kırık iyileşmesi üzerine etkisi", Uzmanlık Tezi, *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi*, Bursa, 19-20.
- [61] Escamilla Jiménez, C. I., Cuevas Martínez, E. Y., Guevara Fonseca, J., 2009, "Flavonoides y sus acciones antioxidantes", *Medigraphic Artemisa*, 52(2): 73-75.
- [62] Torel, J., Cillard, J., Cillard, P., 1986, "Antioxidant activity of flavonoids and reactivity with peroxy radical", *Phytochemistry*, 25(2): 383-385.
- [63] Ehrenwald, E., Chisolm, G. M., Fox, P. L., 1994, "Intact human ceruloplasmin oxidatively modifies low density lipoprotein", *JCI The Journal of Clinical Investigation*, 93(4): 1493-1501.
- [64] Demirkan, F. G., 2016, "Hışıltılı çocuklarda magnezyum düzeyi", Tıpta Uzmanlık Tezi, *Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi*, Kayseri, 15-39.
- [65] Büyükgedikli, F., 2016, "Plazma magnezyum düzeyleri ile infantil kolik arasındaki ilişki", Tıpta Uzmanlık Tezi, *Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi*, Kayseri, 11-12.
- [66] Solak Görmüş, I. Z., Ergene, N., 2003, "Magnezyumun klinik önemi", *Genel Tıp Dergisi*, 12(2): 69-75.
- [67] Özçalışkan, H., 2015, "Tip 2 diyabetik bireylerde diyet magnezyum alımı ve serum magnezyum düzeyi ile metabolik kontrol parametreleri arasındaki ilişkinin araştırılması", Yüksek Lisans Tezi, *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 18-32.
- [68] Başkol, G., 2001, "Down sendromlularında plazma çinko, selenyum, magnezyum, serum serbest T₃, serbest T₄, TSH ve plazma total antioksidan kapasitenin incelenmesi", Uzmanlık Tezi, *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi*, Samsun, 4-30.
- [69] Arslan, A., 2012, "Karaciğer primer ve metastaz kanserli hastalarda katalaz ve karbonik anhidraz enzim aktiviteleri ve bazı mineral, eser element ve ağır metal düzeylerinin araştırılması", Doktora Tezi, *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Van, 4-12.
- [70] Ateş Alkan, F., 2014, "Akut böbrek hasarlı hastalarda farklı hemofiltrasyon modellerinin eser elementler üzerine etkilerinin araştırılması", Doktora Tezi, *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, 23-34.
- [71] Şahin, E., 2014, "Eser element (selenyum ve çinko) ve antioksidan enzim (glutasyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz) düzeylerinin diabetes mellitus gelişimi ve komplikasyonlarının belirlenmesindeki rolünün araştırılması", Uzmanlık Tezi, *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi*, Kahramanmaraş, 14-19.
- [72] Bray, T. M., Bettger W. J., 1990, "The physiological role of zinc as an antioxidant", *Free Radical Biology & Medicine*, 8: 281-291.

- [73] Akdeniz, V., Kınık, Ö., Yerlikaya, O., Akan, E., 2016, “İnsan sağlığı ve beslenme fizyolojisi açısından çinkonun önemi”, *Sidas Medya Akademik Gıda*, 14(3): 307-314.
- [74] Araz, Ö., 2017, “Doğumsal aminoasit metabolizması bozukluğuna bağlı düşük proteinli beslenme tedavisi alan çocuklarda plazma eser element düzeylerinin belirlenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, 23-33.
- [75] Kam, K., 2016, “Kist hidatidli koyunlarda serum ve kist sıvısının mineral içeriğinin araştırılması”, Yüksek Lisans Tezi, *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Van, 18-31.
- [76] Canbey, Ö., 2014, “Mesane tümürlü hastalarda ve normal mesane dokularında eser element düzeylerinin karşılaştırılması”, Uzmanlık Tezi, *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi*, Van, 34-45.
- [77] Gaetke, L. M., Chow, C. K., 2003, “Copper toxicity, oxidative stress and antioxidant nutrients”, *Elsevier Toxicology*, 189: 147-163.
- [78] Mira, L., Fernandez, M. T., Santos, M., Rocha, R., Florencio M. H., Jennings, K. R., 2002, “Interactions of flavonoids with iron and copper ions: A mechanism for their antioxidant activity”, *Free Radical Research*, 36(11): 1199-1208.
- [79] Altın, P., 2013, “Eser elementlerin yol açtığı DNA hasarlarının seminal plazma ve sperm kromatin yapısı üzerine etkisinin tek hücre jel elektroforez (COMET ASSAY) yöntemi ile analizi”, Yüksek Lisans Tezi, *İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, 16-19.
- [80] Rayman, M. P., 2012, “Selenium and human health”, *Lancet*, 379: 1256-68.
- [81] Battin, E. E., Perron, N. R., Brumaghim, J. L., 2006, “The central role of metal coordination in selenium antioxidant activity”, *Inorganic Chemistry Communication*, 45: 499-501.
- [82] Venardos, K. M., Kaye, D. M., 2007, “Myocardial ischemia-reperfusion injury, antioxidant enzyme systems and selenium : A review”, *Current Medicinal Chemistry*, 14: 1539-1549.
- [83] Sunay, M., 2010, “Selenyum ve vitamin E'nin prostat kanseri riski üzerine etkileri”, *Türk Üroloji Seminerleri*, 1: 164-167.
- [84] Akan, T., 2007, “Hemodiyaliz süresinin kan eser element düzeyleri üzerine etkisi”, Yüksek Lisans Tezi, *Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Afyonkarahisar, 36-41.
- [85] Kırış, A., 2014, “Akut gelişen hipotiroidide oksidatif stresin araştırılması”, Tıpta Uzmanlık Tezi, *Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi*, Kayseri, 21-32.
- [86] Alyar, G., 2015, “Adenotonsiller hipertrofisi olan hastalarda oksidatif stres belirteci olarak 8-hidroksi-2-deoksiguanozin, malondialdehit ve protein karbonil düzeylerinin belirlenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Erzurum, 11-17.
- [87] Yılmaz, A., 2009, “Asetik asit ile kolit geliştirilmiş sıçanlarda N-asetilsisteinin protein oksidasyonu üzerine etkileri”, Yüksek Lisans Tezi, *Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Edirne, 10-15.
- [88] Özşahin Delibaş, E. A., 2011, “Ratlarda karbon tetraklorür toksisitesi üzerine N-asetilsistein ile taurinin etkisi”, Doktora Tezi, *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Kayseri, 26-37.

- [89] Tanbek, K., 2011, "Ratlarda tiyoasetamidle indüklenen karaciğer hasarına karşı *Nigella sativa* (Çörek otu) yağının etkisi", Yüksek Lisans Tezi, *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Malatya, 23-38.
- [90] Kızıler, A. R., Aydemir, B., Kurtoğlu, E., Uğur, A., 2009, "Beta talasemi minörlü hastalarda eser element ve oksidatif hasar ilişkisi", *Fırat Tıp Dergisi*, 14(1): 28-32.
- [91] Ercan, M., Köksal, C., Kazımoğlu, K., Arslan, C., Konukoğlu, D., Bozkurt, K., Sayın, A. G., 2001, "Varis etiolojisinde eser elementlerin rolü", *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 9: 168-170.
- [92] Levine, R.L., Garland, D., Oliver, C.N., 1990, "Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins", *Method Enzymol*, 186: 464-478.
- [93] Koster, J.F., Biemond, P., Swaak, J.G., 1986, "Intracellüler and extracellüler sılfhidryl levels in romatoid arthritis", *Annals of The Rheumatic Disease*, 45: 44-46.
- [94] Karabağ Çoban, F., Liman, R., Ciğerci, İ. H., İnce, S., Hazman, O., Bozkurt, M. F., 2015, "The antioxidant effect of boron on oxidative stress and DNA damage in diabetic rats", *Fresenius Environmental Bulletin*, 24(11): 4059-4066.
- [95] Gezmen Karadağ, M., Türközü, D., 2014, "Diyetle bor alımının sağlık ile etkileşimi: güncel bakış", *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(2): 770-785.
- [96] Karabağ, S. F., 2006, "Hipertiroidizm ve hipotiroidizm olgularında oksidatif stres parametrelerinin değerlendirilmesi", Yüksek Lisans Tezi, *Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Afyon, 34-46.
- [97] Fedakar, Ö., 2010, "Karzonin ve melatoninin asetaminofen aracılı akut karaciğer toksisitesi üzerine olan etkilerinin araştırılması", Uzmanlık Tezi, *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi*, Isparta, 36-42.
- [98] Gündüz, E., Dursun, R., Zengin, Y., İçer, M., Durgun, H. M., Kancı, A., Kaplan, İ., Alabalık, U., Gürbüz, H., Güloğlu, C., 2015, "Lycium barbarum extract provides effective protection against paracetamol-induced acute hepatotoxicity in rats", *Int J Clin Exp Med*, 8(5): 7898-7905.
- [99] Nur Azlına, M. F., Qodriyah, H. M. S., Hamizah, A. H., Kamisah, Y., 2014, "Effects of methanolic extract of *piper of sarmentosum* on paracetmol-induced hepatic oxidative injury in rats", *Sains Malaysiana*, 43(3): 415-421.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : KURU, Binnaz

Uyruğu : T.C.

Doğum tarihi ve yeri : 08.08.1989 Uşak

Medeni hali : Evli

Öğrenim Durumu : Yüksek Lisans Öğrencisi

Telefon : 0530 430 01 85

E-mail : canturkbinnaz@gmail.com

Eğitim

<u>Derece</u>	<u>Eğitim Birimi</u>	<u>Mezuniyet Tarihi</u>
Yüksek Lisans	Uşak Üniversitesi / Moleküler Biyoloji ve Genetik	-
Lisans	Uşak Üniversitesi / Moleküler Biyoloji ve Genetik	2016
Lise	Açık Öğretim Lisesi	2012

İş Deneyimi

<u>Yıl</u>	<u>Yer</u>	<u>Görev</u>
30.06.2016 – 25.09.2016	CBS-KNAW fungal biodiversity center	Stajyer
26.01.2015 – 11.02.2015	Selçuk Üni. Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Lab.	Stajyer
15.07.2014 – 15.08.2014	Uşak Üni. Eğitim ve Araştırma H. Patoloji Lab.	Stajyer

Yabancı Dil

İngilizce

Hobiler

Doğa yürüyüşü yapmak, Müzik dinlemek, Kitap okumak, Yüzmek