

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

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ETİL ALKOL VE KARBON TETRAKLORÜRE MARUZ KALAN SIÇANLARA  
*Cylotrichium niveum* EKSTRAKTININ BAZI BİYOKİMYASAL  
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

**Kader UZUN**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**2014**

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

**ETİL ALKOL VE KARBONTETRAKLORÜRE MARUZ KALAN**  
**SIÇANLARA *Cyclotrichium niveum* EKSTRAKTININ BAZI**  
**BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ**

**Kader UZUN**  
**Yüksek Lisans Tezi**  
**Kimya Anabilim Dalı**

Bu tez 20/06/2014 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından  
oybirliği/Öyçokluğu ile kabul edilmiştir.

**Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÖZKAYA**  
**BAŞKAN (DANIŞMAN)**

**Yrd. Doç. Dr. Hasan KARADAĞ**  
**ÜYE**

**Yrd. Doç. Dr. Mehmet GÜVENÇ**  
**ÜYE**

**Doç. Dr. Mustafa ÖZDEN**  
**Enstitü Müdürü**

Bu çalışma Adıyaman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi  
tarafından desteklenmiştir.

**Proje No: FEFYL/2013-0013**

**Not:** Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirislerin, çizelge ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

## ÖZET

### Yüksek Lisans Tezi

#### ETİL ALKOL VE KARBON TETRAKLORÜRE MARUZ KALAN SIÇANLARA *Cyclotrichium niveum* EKSTARKTININ BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

Kader UZUN

Adıyaman Üniversitesi

Fen Bilimler Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç.Dr. Ahmet ÖZKAYA

Yıl:2014, Sayfa sayısı: 51

Jüri: Yrd. Doç. Dr. Hasan KARADAĞ

Yrd. Doç. Dr. Mehmet GÜVENÇ

Bu çalışmanın amacı, Karbon Tetraklorür (CCl<sub>4</sub>) ve Etil Alkol ile oluşturulan plazma, beyin ve karaciğer oksidatif stresine karşı *Cyclotrichium niveum*'un koruyucu etkileri araştırıldı. 56 erkek *Wistar albino* sıçan rastgele ayrıldı. Bu amaçla Etil alkol, CCl<sub>4</sub>, *Cyclotrichium niveum* ve bunların kombinasyonlu grupları kullanıldı.

Deneylerden elde edilen sonuçlara göre, CCl<sub>4</sub> ve Etil alkol grupların MDA düzeyleri Kontrol grubuna göre arttı (p<0.001). *Cyclotrichium niveum*'un etkisiyle kombinasyonlu grupların MDA düzeyleri CCl<sub>4</sub> ve Etil alkol gruplarına göre azaldı. CCl<sub>4</sub> ve Etil alkol gruplarının katalaz ve GSH-Px aktiviteleri Kontrol grubuna göre azaldı (p<0.01, p<0.001). *Cyclotrichium niveum*'un etkisiyle kombinasyonlu grupların karaciğer ve beyin dokuları katalaz ve GSH-Px enzim aktiviteleri CCl<sub>4</sub> ve Etil alkol gruplarına göre arttı (p<0.01, p<0.001). CCl<sub>4</sub> ve Etil alkol gruplarının GSH düzeyleri Kontrol grubuna göre azaldı (p<0.001). Tüm dokularda CCl<sub>4</sub> grubunun GSH düzeyleri *Cyclotrichium niveum*+CCl<sub>4</sub> grubuna göre azaldı. Karaciğer doku örneklerinde CCl<sub>4</sub> grubu 16:0, 24:0, 16:1 ve MUFA düzeyleri Kontrol grubuna göre düşük çıktı (p<0.01, p<0.001). CCl<sub>4</sub> grubu 18:0, 24:1, 18:2, 20:2, çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) ve W<sub>6</sub> yağ asidi düzeyleri Kontrol grubuna göre arttı. Beyin dokusunda Kontrol ve diğer gruplarını yağ asit düzeyleri arasında istatistiksel farklar gözlenmedi.

Deney sonuçlarımıza göre, *Cyclotrichium niveum*'un koruyucu bir ajan olarak kullanımını CCl<sub>4</sub> ve Etil alkolden dolayı oluşan oksidatif stresi sıçanlarda azaltabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Etil alkol, CCl<sub>4</sub>, *Cyclotrichium niveum*, Sıçan, Enzim, Oksidatif stres

## ABSTRACT

### Master Thesis

**THE EFFECT OF *Cyclotrichium niveum* EXTRACT ON THE SOME  
BIOCHEMICAL PARAMETERS OF RATS INDUCED ETHYL ALCOHOL  
AND CARBON TETRACHLORIDE**

Kader UZUN

Adiyaman University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Yrd. Doç.Dr. Ahmet ÖZKAYA

Year: 2014, Number of pages: 51

Jury: Yrd. Doç. Dr. Hasan KARADAĞ

Yrd. Doç. Dr. Mehmet GÜVENÇ

The aim of this study was to investigate the protective effect of *Cyclotrichium niveum* against to plasma, brain and liver oxidative stress induced by Carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) and Ethyl alcohol. Fifty-six male *Wistar albino* rats were divided randomly. For this aim, CCl<sub>4</sub>, Ethyl alcohol, *Cyclotrichium niveum* and their combination groups were used.

According to experimental results, the MDA levels in the groups of CCl<sub>4</sub> and Ethyl alcohol increased when compared to the Control group (p<0.001). By the effects of *Cyclotrichium niveum*, the MDA levels in the combination groups decreased when compared to the CCl<sub>4</sub> and Ethyl alcohol groups. The catalase and GSH-Px activities of CCl<sub>4</sub> and Ethyl alcohol groups decreased when compared to the Control group (p<0.01, p<0.001). By the effects of *Cyclotrichium niveum* in the brain and liver tissues, catalase and GSH-Px enzyme activities of combination groups increased when compared to the Ethyl alcohol groups (p<0.01, p<0.001). The GSH levels of CCl<sub>4</sub> and Ethyl alcohol groups decreased when compared to the Control group (p<0.001). In all tissues, the GSH levels of CCl<sub>4</sub> group decreased when compared to the *Cyclotrichium niveum*+CCl<sub>4</sub> group. In the liver tissues samples, 16:0, 24:0, 16:1 and MUFA levels of CCl<sub>4</sub> group was decreased than Control group (p<0.01, p<0.001). The 18:0, 24:1, 18:2, 20:2, polyunsaturated (PUFA) and W<sub>6</sub> fatty acid levels of CCl<sub>4</sub> group was increased when compared to the Control group. There were no statistically significant differences in fatty acid levels of Control and other groups in brain tissues.

According to our experimental results, using of *Cyclotrichium niveum* as a protective agent can reduce the oxidative stress occurring due to CCl<sub>4</sub> and Ethyl alcohol in rat.

**Anahtar Kelimeler:** Ethyl alcohol, CCl<sub>4</sub>, *Cyclotrichium niveum*, Rat, Enzyme, Oxidative stress

## **TEŐEKKÖR**

Lisans ve yüksek lisans eğitimlerin süresince tüm laboratuvar imkanlarını sunan Adıyaman Üniversitesi Kimya Bölümü Başkanlığına, Bölüm Hocalarıma ve ileriye dönük adımlar atmam için fırsat veren Değerli Hocam Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÖZKAYA'ya, arkadaşlarım Adil UMAZ, Cansu BAKIR, Yunus ŐAHİN'e ve eğitim hayatım boyunca bana her konuda destek olan sevgili aileme: Teőekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA

ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
KISALTMALAR .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ .....	xi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Oksidatif Stres.....	3
2.2.Serbest Radikaller .....	4
2.3. Etil Alkol.....	5
2.4. CCl <sub>4</sub> .....	7
2.5. Antioksidanlar .....	9
2.6. Cyclotrichium niveum.....	13
2.7. GSH, GSH-Px ve Katalaz Enzimleri .....	14
2.8. Malondialdehit .....	15
2.9. Yağ Asitleri .....	15
2.10. Çalışmanın Amacı.....	18
3. MATERYAL VE METOD .....	19
3.1. Kimyasal Maddeler ve Organik Çözücüler .....	19
3.2. İnceleme Materyali .....	19
3.3. Kullanılacak Yardımcı Aletler ve Cihazlar.....	19
3.4. Deney Hayvanları.....	19
3.5. Lipidlerin Ekstraksiyonu .....	21
3.6.Yağ Asidi Metil Esterlerinin Hazırlanması.....	21
3.7. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Gaz Kromatografik Analizi .....	22
3.8. Lipid Peroksidasyon Tayini .....	22
3.9. Doku Katalaz Enzim Aktivitesi Tayini .....	23
3.10 Doku GSH-Px Aktivitesi Tayini .....	23

3.11. Doku GSH Tayini .....	24
4. İSTATİKSEL ANALİZ .....	25
5. BULGULAR.....	26
6. TARTIŞMA .....	39
KAYNAKLAR .....	43
ÖZGEÇMİŞ .....	51

## KISALTMALAR

ALP	: Alkalen fosfataz
AST	: Aspartat aminotransferaz
CAT	: Katalaz
CCl <sub>3</sub> ·	: Triklorometil radikali
CCl <sub>3</sub> COO·	: Triklorometil peroksi
CCl <sub>4</sub>	: Karbon tetraklorür
GC	: Gaz kromatografisi
GR	: Glutasyon redüktaz
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrojen peroksit
LPO	: Lipid peroksidasyon
MDA	: Malondialdehit
MUFA	: Tekli doymamış yağ asitleri
P450 E1	: CYP2E1
PUFA	: Çoklu doymamış yağ asitleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
TCA	: Trikloroasetik asit
ΣSFA	: Total doymuş yağ asitleri
ΣUSFA	: Total doymamış yağ asitleri
16:0	: Palmitik asit
16:1n7	: Palmitoleik asit
18:0	: Stearik asit
18:1n9	: Oleik asit
18:2n6	: Linoleik asit
18:3n3	: α-linolenik asit
20:0	: Araşidik asit
20:3n6	: Eikosatrienoik asit
20:4n6	: Araşidonik asit



20:5n3 : Eikosapentaenoik asit  
22:6n3 : Dekosaheksaenoik asit

## ŞEKİLLER DİZİNİ

## SAYFA

Şekil 2.1.1. Oksidatif Stres .....	3
Şekil 2.9.1. Memelilerdeki Esansiyel Olmayan Yağ Asitlerinin Metabolik Yolu.....	16
Şekil 2.9.2. Memelilerdeki Esansiyel Yağ Asitlerinin Metabolik Yolu .....	18

**TABLULAR DİZİNİ****SAYFA**

<b>Tablo 2.5.1.</b> Ekzojen Antioksidanlar .....	11
<b>Tablo 2.5.2.</b> Endojen Antioksidanlar .....	12
<b>Tablo 5.1.</b> Karaciğer Dokusu K, C, R ve CR Gruplarının Biyokimyasal Parametreleri	26
<b>Tablo 5.2.</b> Karaciğer Dokusu K, C, E ve CE Gruplarının Biyokimyasal Parametreleri	27
<b>Tablo 5.3.</b> Beyin Dokusu K, C, R ve CR Gruplarının Biyokimyasal Parametreleri .....	27
<b>Tablo 5.4.</b> Beyin Dokusu K, C, E ve CE Gruplarının Biyokimyasal Parametreleri .....	28
<b>Tablo 5.5.</b> Plazma K, C, R ve CR Gruplarının Biyokimyasal Parametreleri .....	29
<b>Tablo 5.6.</b> Plazma K, C, E ve CE Gruplarının Biyokimyasal Parametreleri .....	30
<b>Tablo 5.7.</b> Beyin Dokusu K, C, R ve CR Grupları Yağ Asitleri .....	31
<b>Tablo 5.8.</b> Beyin Dokusu K, C, E ve CE Grupları Yağ Asitleri .....	33
<b>Tablo 5.9.</b> Karaciğer Dokusu K, C, E ve CE Grupları Yağ Asitleri .....	35
<b>Tablo 5.10.</b> Karaciğer Dokusu K, C, R ve CR Grupları Yağ Asitleri .....	37

## 1. GİRİŞ

Alkol yaygın olarak kullanılan bir maddedir. Ana bileşeni etil alkoldür. Bu maddenin yüksek miktarda tüketiminin etkilerini merkezi sinir sistemi yansıtmaktadır (Cheaha ve vd. 2014). Alkol bağımlılığı sağlık, sosyal ve ekonomik sorunların sorumlusu olarak gösterilmektedir (Moore ve vd. 2014). Alkol tüketimi hücrede antioksidanların azalmasına neden olur. Bu olay sonucunda oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu (LPO) artar. Ayrıca alkol tüketimi sinir hücrelerinin mitokondrial geçirgenlik geçişlerinde de değişiklikler meydana getirdiği bilinmektedir (Freitas ve vd. 2014). Etanol ve metabolitleri, insan vücudunda serbest radikallerin artmasını sağlar. Bunu bir prooksidan olarak, antioksidan seviyelerini azaltarak ve çeşitli kronik hastalıkların gelişimine katkıda bulunarak yapabilir. Alkol alımı serbest radikallerin ya da reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırır ve antioksidan savunma sistemini azaltarak oksidatif strese neden olur (Pandanaboina ve vd. 2012). Aşırı alkol alımı özellikle karaciğer, kalp ve pankreas gibi çeşitli organlarda hem histopatolojik hem de çoklu organ fonksiyonel değişikliklerine ve hatta ölümcül hastalılara neden olmaktadır (Hu ve vd. 2013).

Karbon Tetraklorür ( $CCl_4$ ), laboratuvar hayvanlarında akut karaciğer hasarını indüklemek için yaygın olarak kullanılan ve iyi bilinen bir hepatotoksikdir.  $CCl_4$ , lipid peroksidasyonunu başlatır. Bu olay reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi ve karaciğer yaralanmasıyla sonuçlanır (Ma ve vd. 2014).  $CCl_4$ , çevre kirleticisi olarak büyük endişe oluşturmaktadır (Hsouna ve vd. 2013). Ayrıca deney hayvanlarında ve insanlarda karaciğer hasarına neden olmaktadır. Etkilerini nitrozaminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonları serbest oksijen türleri içeren ROS'ne dönüştürerek gerçekleştirir (Karakus ve vd. 2011). Bu madde karaciğer ve böbrek başta olmak üzere pek çok dokuya zarar vermektedir. Karaciğerde siroza neden olur. Sonucunda da karaciğer kanserine neden olmaktadır.  $CCl_4$ 'un neden olduğu karaciğer hasarı üzerine yapılan çalışmalarda bazı bitki özütlerinin karaciğer hasarını önleyebileceği tespit edilmiştir (Opoku ve vd. 2007).

Tıbbi ve aromatik bitkiler üzerine yapılan pek çok çalışma, bu bitkilerin hem meyve hem de yapraklarının çok sayıda antioksidan aktiviteye sahip fitokimyasalları sentezleyebildiği ve serbest radikal süpürücü bileşiklerin doğal kaynağı olarak

kullanılabileceklerini göstermektedir. Bu özellikleri yapılarındaki vitamin, karotenoid, terpenoid, alkaloid, flavonoid, lignan ve fenolik asit gibi çeşitli aktif fitokimyasallardan kaynaklanmaktadır (Gülçin ve vd. 2008). *Cyclotrichium niveum*, Labiate ailesine üye bir bitki olup, Türkiye’de lezzet verici ajan olarak kullanılmaktadır (Emen ve vd.2009). *Cyclotrichium* türleri aromatik uçucu yağlar içermektedir. Bu özellikleri nedeniyle genellikle baharat olarak kullanılmaktadır. Türkiye’de bitkisel çay olarak tüketilmektedir. Bu bitkinin yerel adı “dağ nanesi” olarak bilinmektedir. *Cyclotrichium* türlerinin başlıca ikincil metabolitleri; izopinocamphone, terpinen-4-ol, spathulenol, menton, thimol, karvakrol ve pulegondur. *Cyclotrichium niveum* da pulegon en yüksek düzeyde ihtiva etmektedir (Dirmenci ve vd. 2010).

Bu tez çalışmasında etil alkol ve CCl<sub>4</sub> ile oksidatif stres oluşturulan rat dokularında *Cyclotrichium niveum*’ un biyokimyasal etkileri incelendi.

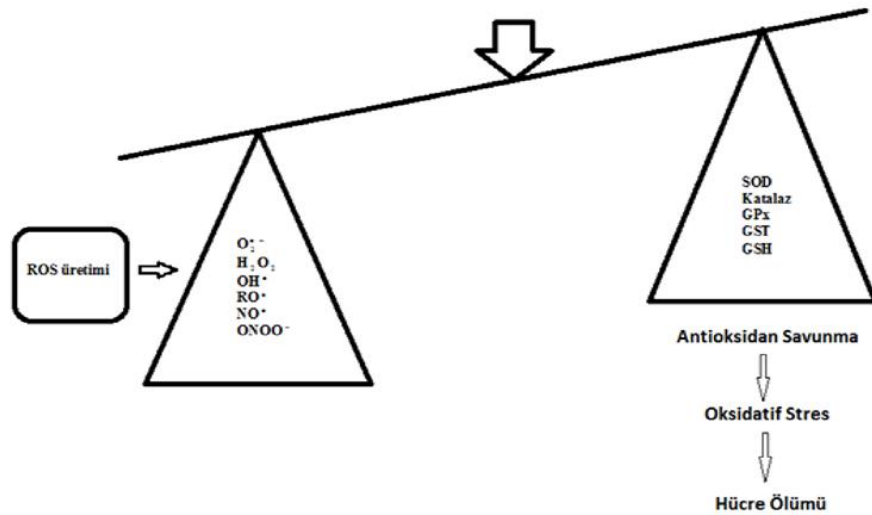
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, prooksidan ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik sonucu oluşur ve patogenizide pek çok ciddi dejeneratif hastalıklarda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Sowndhararajan ve vd. 2013). Biyolojik sistemler sürekli oksidatif strese maruz kalır (Brito ve vd. 2012).

Oksidatif stres, karakteristik bir hücrenin ROS'nin aşırı üretimi esnasındaki veya antioksidan savunma sistemi azalması sırasındaki durumunu ifade eder. ROS'ne karşı organizmalar bir dizi antioksidan savunma sistemine sahiptir. Bununla birlikte oksidatif stres aşırı ROS üretimine neden olur. Hücrede birçok molekülün zarar görmesine neden olur. Örneğin DNA, protein ve lipid gibi. Elde edilen kanıtlar, oksidatif stresin çeşitli karaciğer bozuklukları başlangıcında ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını ve bazı doğal antioksidanların bu hasarı önlemek için kullanıldığını belirtmiştir (Xie ve vd. 2012). ROS, organizmada enzimatik mekanizmaya etki eder. Örneğin, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz (GR), glutatyon (GSH), ürik asit, proteinler, mineraller gibi (Brito ve vd. 2012).

Alkole bağlı oluşan oksidatif stres sonucunda serbest radikal üretiminde artma olur (Maturua ve vd. 2012).



Şekil 2.1.1. Oksidatif stres (Dağ 2012)

Oksidatif stresi; besinsel oksidatif stres ve beslenmeden sonra görülen oksidatif stres olarak iki başlık altında incelemek mümkündür. Besinsel oksidatif stres; beslenme yetersizliği veya oksidatif yüklenme sonucu, antioksidan savunma ve prooksidan yüklenme arasındaki dengesizliktir. Besinsel antioksidanlar direk olarak serbest radikalleri tutan tokoferol, askorbat, karotenoidler, tiyoller, polifenoller ve selenyum içeren aminoasidi içine alır. Beslenmeden sonra görülen oksidatif stres ise lipit ile karbonhidrat yönünden zengin gıdaların tüketilmesinden sonra oksidatif hasara karşı organizmanın duyarlılığının artmasıdır (Somogyi ve vd. 2007). Oksidatif stresin kanser gibi birçok hastalığın başlangıcına ya da ilerlemesine katkıda bulunduğu şüphelenildiği ileri sürülmüş olup ayrıca nörodejeneratif hastalıklar, iskemi, travmatik beyin yaralanmaları, kanser, diabet, karaciğer hasarı, AIDS, down sendromu gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmektedir. Bunların yanı sıra Alzheimer ve parkinson hastalıklarının başlangıcı direk olarak beyindeki oksidatif stres artışı ile ilgilidir (Dağ 2012, Petitpasa ve vd. 2013). Ayrıca mide ülseri hastalığında ROS türlerinin etkileri vardır (Moutaerya ve vd. 2012).

## **2.2. Serbest Radikaller**

Serbest radikaller, en dış orbitalinde bir veya daha fazla sayıda ortaklaşmamış elektron taşıyan, atom, atom grupları veya moleküllerdir (Slater vd. 1987). Serbest radikaller, kısa ömürlü ve çok aktif yapıları moleküller olduklarından tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliğine sahiptirler. Ekzojen ve endojen kaynaklı olmak üzere iki etmene bağlı olarak oluşur. Çeşitli kimyasalların etkisinde kalma, CCl<sub>4</sub>, radyasyon, hava kirliliği, sigara dumanı, antineoplastik ajanlar, alkol ve uyuşturucu gibi maddeler ekzojen kaynaklı etmenler arasında yer almaktadır. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir (Mercan 2004).

LPO sağlayan serbest oksijen radikalleri, normal metabolizmanın ürünü olarak oluşabildiği gibi aynı zamanda organizmanın, radyasyon, oksitleyici ajanlar ve yabancı maddelere maruz kalması sonucunda da ortaya çıkabilmektedir (Göker ve vd. 2009).

ROS hücrede zar bütünlüğünü bozarak LPO etkileşimini başlatır. Hücre içerisinde yapı ve fonksiyonel değişiklere neden olur. Ancak hücre kendini serbest

radikal hasarından koruyacak enzimatik ve enzimatik olmayan metabolik yollardan oluşan ayrıntılı bir antioksidan savunma sistemine sahiptir (Maturua ve vd. 2012).

Serbest radikaller, nükleik asit, lipid, protein, çoklu doymamış yağ asitleri ve karbonhidratlar gibi önemli biyomoleküllere zarar verebilir. Ayrıca DNA hasarına yol açarak mutasyonlara neden olabilir (Sowndhararajan ve vd. 2013). Serbest radikaller karaciğer bozuklukları, akciğer, böbrek, katarakt, yaşlanma, kanser, kardiovasküler ve diyabet gibi çeşitli hastalıklarda önemli rol oynamaktadır (Khan ve vd. 2013). Ayrıca sinir sistemi hastalığı, Alzheimer, hafif bilişsel yetmezlik, Parkinson gibi pek çok hastalığa neden olmaktadır. Serbest radikallere karşı korunmak için bol miktarda antioksidan içerikli diyetler alınmalıdır (Alam ve vd. 2013).

Karaciğer siroz ve fibrozu kronik karaciğer hasarıdır. Artan serbest radikal üretiminin karaciğer fibrozunun patogeneğinde yer aldığı bildirilmektedir. LPO, membran fosfolipidlerinin yan zincirlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerine (PUFA) reaktif serbest radikallerin saldırması sonucunda oluşan oksidasyon reaksiyonunun bir ürünüdür. Enzimatik olmayan yollar PUFA'ni ve serbest radikal ara ürünlerini gerektiren bir reaksiyon süreci içerir. Reaksiyon sonucunda alkan, alken gibi çeşitli ürünler oluşur (Fang ve vd. 2008). Şizofreninin nedeni henüz tam olarak kesin olarak belirtilmemiş olmasına rağmen elde edilen pek çok kanıt serbest radikallerin şizofreni hastalığında rol oynadığını göstermiştir (Wu ve vd. 2013).

ROS karaciğer hastalıklarının başlamasında ve ilerlemesinde rol oynar. Bu hasarlara karşı antioksidan türevli maddeler kullanılmaktadır (Lima ve vd. 2007).

### **2.3. Etil Alkol**

Alkol kullanımı dünya çapında ciddi bir sağlık problemi olup yaklaşık olarak 2 milyar alkol tüketicisi olup alkol kullanımına bağlı olarak 76.3 milyon teşhis edilebilir hastalığın olduğu rapor edilmiştir (Zhang ve vd. 2012).

Alkol tüketiminden sonra ethanol, bütün vücuda dağılır. Mide mukoza hücreleri ve kırmızı kan hücreleri alkol tarafından etkilenen hücrelerdir. Alkol metabolizmasının en önemli kısmı karaciğerde oluşur. Bu yol kanda asetaldehitin yayılmasına, eritrositlerin anormalliğine ve kırılmağına neden olur (Alimi ve vd. 2012). Karaciğerdeki alkol başlıca karaciğer sitoplazmasında alkol dehidrogenaz enzimi



tarafından asetaldehite dönüştürülür (Freitas ve vd. 2014). Alkol ve sigara kullanımı üst solunum yolu ve sindirim sistemi kanserlerinin başlıca faktörlerindedir (Petitpasa ve vd. 2013). Alkol tüketimi hemen hemen bütün organlar üzerinde hasara neden olur ve zatüre gibi bulaşıcı hastalıklara yatkınlık, kronik tıkaçıcı akciğer hastalığına neden olur. Vücuda giren alkol esas olarak karaciğerde metabolize olmasına rağmen oldukça yüksek dozda solunum yoluna ulaşan alkol broşlarda oksidatif veya oksidatif olmayan yollarla metabolize edilir. Alkol, mikrozomal sitokrom P450 2E1 (CYP2E1)'de, karaciğer ve akciğerde metabolize edilebilir. CYP2E1, özellikle kronik alkol kullanımı sırasında meydana gelir ve ROS'nin üretiminden sorumludur (Kaphalia ve vd. 2013).

Kronik alkol tüketimi, biyolojik öneme sahip ve çeşitli patolojilerle ilişkili hastalıklara katkıda bulunarak redoks tiyol durumunu değiştirir. Alkol metabolizması sırasında üretilen serbest radikaller, proteinler, lipidler ve DNA ile etkileşim içinde olur. Sonuç olarak protein işlevine, fibrojeniz ve bağışıklık sisteminin indüksiyonunun uyarılmasına ve alkole bağlı karaciğer hastalıklarının ilerlemesine de katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Alkole bağlı oksidatif stres artan serbest radikal üretiminin ve azalan hücre antioksidan seviyelerinin başlıca sorumlusu olduğu bildirilmiştir (Reddy ve vd. 2014).

Alkol, hem insanlarda hem de laboratuvar hayvanlarında zihinsel ve davranışsal performansı değiştirir. Zihinsel etkilerinden biri öğrenme ve hafıza bozukluğudur. Alkol öğrenme görevlerini azaltır. Aşırı alkol uygulaması beyinde LPO üretir ve bu da oksidatif stresin bir göstergesidir. Alkol kan-beyin bariyerini de içeren ince hücre zarını kolayca geçebilir ve karaciğerde kapsamlı bir şekilde metabolize edilmesine rağmen beyinde toksik etkileri vardır. Alkol oksidasyonundan üretilen sytotoksik asetaldehit, asetatla beyinde bulunan ve ROS üretebilen asetaldehit dehidrogenaz enzimi tarafından oksitlenebilir (Gönenç ve vd. 2005).

Cederbaum ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma alkol kaynaklı oksidatif stresin tetiklenmesinde önemli rol oynayan pek çok yol rapor edilmiştir (Cederbaum ve vd. 2009).

Alkol, mikrozomal etanol oksitlenme sistemi aracılığıyla asetaldehide dönüşümü sırasında ROS'u direk etkileyebilir (Petitpasa ve vd. 2013). Kronik alkol alımı karaciğer yağlanması, alkolik hepatit, alkolik siroz gibi alkolik karaciğer hastalıklarına sebep olur (Zhang ve vd. 2012).

Metabolizmaya alkol girişi hücre zarındaki LPO'nu artırır ve glutatyon içeriğinin düşmesine neden olur. Eritrositlerde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ayrışmasına neden olan eritrosit CAT aktivitesinin azalmasına, Fenton reaksiyonu aracılığıyla hidroksil radikallerinin aşırı üretilmesine ve peroksinitrit üretiminin artmasına neden olur (Alimi ve vd. 2012).

Alkol ya da asetaldehit kaynaklı oksidatif stres, LPO'nun oldukça yükselmesine ve insan karaciğer hücrelerindeki GSH seviyesinin düşmesine sebep olur (Kumar ve vd. 2012). CAT, etanol oksidasyon metabolizmasında etanolün inhibisyonu için önemli bir enzimdir (Das ve vd.2010).

Yapılan çalışmalarda etanol, ROS oluşumuna neden olur. Ayrıca nitrik oksit ve lipid türevli radikallerin oluşumunu hızlandırır (Maturua ve vd. 2012).

Alkol kaynaklı olan tüm hastalıkların yaklaşık yarısı hepatit, fibroz ve sirozun gelişimine yol açar. Kronik alkole maruziyetin karaciğerde lipid hemoostazi üzerine, yağ asidi oksidasyonunu azaltmak ve yağ asidi sentezini arttırmak, bunun yanı sıra karaciğerde trigliserit geçişini engelleme gibi önemli etkileri vardır. Lipid metabolizmasındaki bu değişiklikler steatosis gelişmesi ile sonuçlanır. Ayrıca obezite ve viral hepatit gibi koşullar eşlik ederse etanol kaynaklı karaciğer hasarı artabilir (Cohen ve vd. 2011).

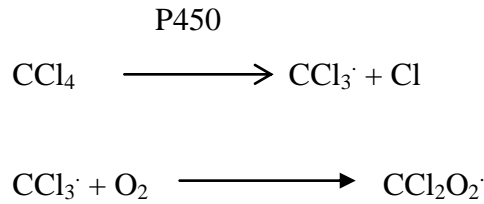
Diyetle alınan fitokimyasallar serbest radikal temizleme özelliğine sahiptir. Bunlar arasında, fenolik ve polifenolik bileşikler, flavonoidler ve tanen gibi bu tür yenilebilir meyve güçlü antioksidan aktivite gösterirler. Bu özellikleri sayesinde bitkisel ilaç olarak kullanılabilen maddelerin alkol toksikitesini önlemede kullanılabileceği rapor edilmiştir (Reddy ve vd. 2014).

#### **2.4. CCl<sub>4</sub>**

CCl<sub>4</sub>, renksiz, kokusuz, uçucu ve çok zehirli bir kimyasaldır. Solunum yolu, sindirim sistemi ve deri yoluyla insan vücuduna girer (Yang ve vd. 2013). Endüstride çözücü, temizleyici ve yağ sökücü olarak kullanılmaktadır. Yoğun olarak deney hayvanlarında kimyasal toksine bağlı karaciğer hasarı oluşturmada da kullanılmaktadır (Hermenean ve vd. 2013). CCl<sub>4</sub>, yaklaşık 40 yıllık tahmini ömrü ile stratosfer ozon incelmeye neden olabilir (Simmonds ve vd. 1998). Ayrıca hepatoprotektif maddeleri değerlendirmek için bir hepatoksin olarak kullanılmaktadır (Opoku ve vd. 2007).

CCl<sub>4</sub> zehirlenmesi sırasında ilk olarak sinir sistemi etkilenmektedir. Halsizlik, baş dönmesi, baş ağrısı, görme bozukluğu, hızlı koma ve ölüm gibi belirtiler ortaya çıkmaktadır (İliçin ve vd. 2005). CCl<sub>4</sub>, bütün doku ve organlara dağılır ve karaciğerin mikrozomal enzimlerinde değişime neden olarak amino asit salınımının bozulmasını sağlar. Böylece protein sentezi azalır (Üstündağ ve vd. 2005). CCl<sub>4</sub> sıklıkla karaciğer toksikitesine, yağ dejenerasyonuna, hücrel nekroz, fibrozis ve siroza neden olur. Ayrıca bu maddenin serbest radikal oluşumuna etki ettiğine inanılmaktadır (Zira ve vd. 2013). CCl<sub>4</sub> ve alkol gibi karaciğer hasarına neden olan maddeler varlığında infiltrate edilmemiş nötrafil, makrofajlar, Kuffer hücreleri, lenfositler ve doğal öldürücü hücrelerin sayısında önemli ölçüde artış gözlenir. Ölü hücre liganında aktif makrofajlar serbestleşir ve bu olay apoptosis de karaciğer fibrozuna ve yaralanmalara katkı sağlayabilir (Karakus ve vd. 2011).

Genellikle CCl<sub>4</sub> hepatoksikitesinin indirgeyici halojenasyon sonucu oluştuğu kabul edilmekte olup triklorometil radikali (CCl<sub>3</sub>·) ve triklorometil peroksi (CCl<sub>3</sub>OO·) radikalleri sitokrom P450 enzimi tarafından katalizlenmektedir (Cheng ve vd. 2013).



Karaciğerde bu olayları hücre düzeyinde yağ birikimi ve ardından hücre ölümü izlemektedir (Kitiz 2011).

Karaciğer hücreleri ve organellerin membranlarına zarar verir. Hepatositlerde şişme ve kan dolaşımı içindeki aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve alkalen fosfataz (ALP) gibi sitozilik enzimlerin salınımına neden olur (Yang 2013). AST ve ALT gibi serum enzimlerinin konsantrasyonlarındaki yükselme karaciğer hasarının belirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Opoku ve vd. 2007).

CCl<sub>4</sub>'ün oluşturduğu reaktif serbest radikaller, nükleik asit, protein ve lipid katılma ürünleri gibi hücrel makro moleküllere kovalent bağlanabilir. Böylece ribozomal RNA inihilyon yoluyla hipometillenir ve bu olay protein sentezinin inihilyonu ile sonuçlanır (Abeer ve vd. 2012). Tek başına CCl<sub>4</sub>'un karaciğer üzerinde

sitotoksik etkisi olmamasına rağmen metabolik ürünleri toksikite de sorumludur (Opoku ve vd. 2007).

CCl<sub>4</sub>, toksisitesinin ayırt edici bir özelliği karaciğerdeki trigliseritlerde hızlı bir şekilde birikmesidir. Trigliserit salınımı karaciğer tarafından apolipoprotein salınımını gerektirir. Bu endoplazmik retikulumun önemli bir fonksiyonudur (Lee ve vd. 2011). CCl<sub>4</sub>, antioksidan savunma sistemini azaltır ve çeşitli dokularda oksidatif hasara neden olmaktadır (Khan ve vd. 2013). Sıçanlara CCl<sub>4</sub> uygulanması, beyinde LPO'na ve oksidatif hasara neden olmaktadır. Ayrıca karaciğer, böbrek, kalp ve kan serumunda lipid peroksidasyon indeksinde artışa neden olur (Lavrentiadou ve vd. 2013). CCl<sub>4</sub> ile muamele edilen hayvanlarda insan sirozuna benzer semptomlar görülmüş ve bu sistem CCl<sub>4</sub>'ün karaciğer koruyucu etkisini değerlendirmek için mükemmel bir model oluşturmuştur (Mihailovic ve vd. 2013). CCl<sub>4</sub>'ün neden olduğu siroz deneysel modellere farklı doz, uygulama yolları ve zamanlar içerisinde farklılık göstermiştir. Kronik CCl<sub>4</sub> yönteminde yavaş yavaş artan dozların dekompanse siroza neden olmaktadır (Goldania ve vd. 2007). Doğal hidrofobik özelliği sayesinde CCl<sub>4</sub> böbrek, akciğer, testis, beyin ve bunların yanı sıra kanda serbest radikal üretimine neden olduğu rapor edilmiştir (Urrutia ve vd. 2012).

Yapılan son çalışmalar bazı fenolik bileşiklerin antioksidan özelliklerinden dolayı CCl<sub>4</sub>'e bağlı karaciğer hasarını önleyebildiğini göstermiştir (Hung ve vd. 2006). Bazı yenilebilir ve şifalı bitkilerin yüksek antioksidan kapasite göstermesi bu bitkilerin CCl<sub>4</sub> kaynaklı karaciğer hasarına karşı direnç gösterebileceği belirtilmiştir (Wanga ve vd. 2014). Bunun nedeni yapısında fenolik asit ve flavonoid gibi serbest radikal süpürücü pek çok bileşik içermesidir (Cheng ve vd. 2013). CCl<sub>4</sub> tarafından uyarılan karaciğer hasarının etkilerini silymarin, flavonoidler, C ve E vitaminleri, besinsel fitokimyasallar ve antioksidanlar ile azaltılabileceği belirtilmiştir (Ramasamy ve vd. 2014).

## **2.5. Antioksidanlar**

Antioksidanlar, bir maddenin oksidasyonunu düşük konsantrasyonlarda bile önemli ölçüde azaltan veya geciktiren maddelerdir (Pandanaboina ve vd.2012). Bu maddeler, direk serbest radikallerle tepkimeye girme, dolaylı olarak aktivitelerini inhibe

etme, serbest radikal üreten enzimleri etkileme veya hücre içi antioksidan enzimleri ve etkilerini arttırma gibi yöntemlerle oksidatif hasarı azaltabilir (Lü ve vd. 2010). Antioksidanlar etki mekanizmalarına göre iki ana gruba ayrılır. Bunlar enzimatik antioksidanlar ve enzimatik olmayan antioksidanlardır. Enzimatik antioksidanlar birincil ve ikincil enzimatik savunma olarak ikiye ayrılır (Carocho ve vd. 2013). Birincil antioksidanlar (GSH-Px, CAT, SOD vb. gibi) oksidatif serbest radikal zincir reaksiyonunu elektron veya fenolik hidroksil gruplarını vererek bozarlar. Böylece başlangıç aşamasını ve otooksidasyonunun yayılama aşamasını inhibe ederek veya yavaşlatarak bozabilir. İkincil antioksidanlar singlet oksijeni devre dışı bırakır, şelatlanmış metal iyonlarını kararlı ürünlere (demir ve bakır gibi) dönüştürür, ultraviyole radyasyonu emer, oksijeni temizler ve birincil antioksidanlara yardım eder. Daha iyi etkinlik için birincil antioksidanlar genellikle ikincil antioksidanlar ile bir arada kullanılmaktadır (Carocho ve vd. 2013, Senanayake ve vd. 2013). Enzimatik olmayan antioksidanlar endojen ve ekzojen antioksidanlar olarak ikiye ayrılır (Carocho ve vd. 2013).

Aşağıda bazı ekzojen ve endojen kaynaklı antioksidanlar ve onların etki mekanizmaları gösterilmiştir:

**Tablo 2.5.1. Ekzojen kaynaklı antioksidanlar (Dündar ve vd. 2000)**

Antioksidan Sınıfı	Spesifik Tipi	İşlevi
<b>Ksantin oksidaz inhibitörleri</b>	Allopurinol, Oksipurinol, Pterin aldehit, Tungsten	Süperoksit üretimini inhibe eder
<b>Proteaz İnhibitörleri</b>	Soya tripsin inhibitör, Serin proteaz inhibitör	Ksantin dehidrogenazdan oksidaz oluşumunu bloke eder
<b>NADPH oksidaz inhibitörleri</b>	Fenilmetilsülfonil, Adenozin, Lokal anestezikler, Ca <sup>++</sup> kanal blokerleri, NSAID, Cetiedil	Makrofajlarda NADPH oksidaz ile süperoksit inhibisyonu
<b>SOD</b>	IgA bağımlı, Polietilen glikol SOD,	Süperoksitten hidrojen peroksit dismütasyonunu katalizler
<b>Katalazlar</b>	Polietilen glikol katalaz Lipozom kapsüllü katalaz	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 'nin oksijen ve suya indirgenmesi
<b>Nonenzimatik toplayıcılar</b>	Mannitol Albumin Dimetil sülfoksit 17-aminosteroid lazoritler Glutasyon Ürik asit Spin tuzakları	Hidroksil radikal giderici Geniş çaplı oksidan toplayıcı Fe, Süperoksit ve hidroksil toplayıcı H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ve hidroksil giderici Süperoksit giderici Süperoksit ve hidroksil giderici Tüm radikalleri toplar
<b>Demir redoks zinciri inhibitör</b>	Bilirubin Desferoksamin, Apotransferrin, Seruloplazmin	Peroksidasyon zincirini bozar ve Serbest Fe <sup>+3</sup> atomlarını bağlayarak radikal reaksiyonları önler
<b>Endojen savunma artırıcı ajan</b>	Antinötrofil serumu Monoklonal antibodiler Trombosit aktive edici faktör	Hücrel glutasyon peroksidaz enzim aktivitesini artırır Nötrofillerin endotele adezyonunu inhibe eder Nötrofillerin adezyonunu inhibe eder

**Tablo 2.5.2. Endojen antioksidanlar (Dündar ve vd. 2000)**

<b>Antioksidanlar</b>	<b>Yapısı</b>	<b>Bulunduğu Yer</b>	<b>İşlevi</b>
<b>Sitokrom oksidaz</b>	Tetramerik Protein	Plazma	Süperoksit nötralizanı
<b>SOD</b>	CuZn, Mn SOD	Mitokondri, serum	Süperoksiti H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 'ye çevirir.
<b>Katalaz</b>	Hemoprotein	Peroksizomlar	Peroksit nötralizanı
<b>GPx</b>	Selonoprotein	Sitosol, mitokondri	Lipit peroksidasyon ürünlerini indirger
<b>GSH-redüktaz</b>	Dimerik protein	Sitosol, mitokondri	Disülfidleri indirger
<b>α-tokoferol</b>	Yağda çözünen Vitamin	Membranlar, Ekstrasellüler ortam	Peroksidasyonu azaltır
<b>β-karoten</b>	Vit-A prekürsörü	Hücre membranları	Peroksil temizleyicisi
<b>Glutasyon</b>	Tripeptit	İntrasellüler ortam, Alveoller	Redoks substratı
<b>Ürik asit</b>	Okside pürin bazı	Geniş bir dağılım gösterir	Hidroksil toplar, Vitamin C'yi korur
<b>Sistein</b>	Amino asit	Geniş bir dağılım gösterir	Organik bileşikleri İndirger
<b>Albumin</b>	Protein	Plazma, serum	Serbest radikal giderici
<b>Bilirubin</b>	Hemoprotein Ürün	Dolaşım kanı, dokular	Zincir kırıcı antioksidan
<b>Seruloplazmin</b>	Protein	Dolaşım kanı, dokular	Süperoksiti H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 'ye çevirir
<b>Transferrin</b>	Glikoprotein	Plazma	Demir iyonlarını bağlar
<b>Laktoferrin</b>	Protein	Plazma	Demir iyonlarını bağlar
<b>Ferritin</b>	Glikoprotein	Dolaşım kanı, dokular	Doku demiri bağlayıcı
<b>Askorbik asit</b>	Suda çözülen Vitamin	Hücre içi ve dışı sıvıları	Vitamin E'yi rejenere eder

Antioksidanlar yaşam kalitesinin artırılmasında veya dejeneratif hastalıkların başlamasının ertelenmesi gibi büyük faydalar sağlamaktadır (Alam ve vd. 2013). Ayrıca patolojik durumlara neden olabilecek serbest radikallerin saldırılarına karşı insan vücudunu korur. Serbest radikallerin neden olduğu zarar derecesini bir veya daha fazla antioksidan takviyesi yoluyla azaltabilir. Antioksidan özelliklere sahip çeşitli çiçekli bitkilerin tedavi edici etkileri bulanmaktadır. Serbest radikal kaynaklı oksidatif stres için çeşitli şifalı bitkiler üzerine araştırmalar yapılmıştır. Birçok bitkilerin antioksidan özellikleri içerisindeki vitaminler, karotenoidler, flavonoidler ve tanenler gibi bileşiklerden kaynaklanmaktadır. Bu sayede serbest radikal süpürücü olarak görev yaparlar (Khan ve vd. 2012). Ayrıca antioksidanlar ilave yağ ve yağ içeren gıdaların oksidasyonunu geciktirmede etkilidir. Antioksidanlar diyetle mevcut olan makro bileşenleri oksitleyici zincir reaksiyonları inhibisyonunun başlaması ve yayılması ile lipid oksidasyonunu geciktirebilir veya engelleyebilir. Bitki kaynaklı antioksidanlar ve bu antioksidanların potansiyelleri, oksidatif stresin neden olduğu hastalık riskini azaltmakta özel bir önem taşımaktadır (Sowndhararajan ve vd. 2013).

## 2.6. *Cyclotrichium Niveum*

*Cyclotrichium*, Labiatae ailesine üye bir bitkidir. Türkiye florasında beş türü bulunmakta olup bunlar; *Cyclotrichium niveum*, *Cyclotrichium origanifolium*, *Cyclotrichium leucotrichum*, *Cyclotrichium stamineum* ve *Cyclotrichium glabrescens*'dir. *Cyclotrichium niveum* ve *Cyclotrichium origanifolium* Türkiye'ye özgü endemik türlerdir. *Cyclotrichium niveum*, halk arasında 'dağ nanesi' olarak bilinmektedir (Gulcin ve vd. 2008). *Cyclotrichium niveum*, yıllık bir bitki olup Sivas ve çevresinde geleneksel tıpta, grip, mide bulantısında ve düzensiz kas ağrılarının tedavisinde kullanılmaktadır. Nane kokusuna sahip olan bitki çorba yapımında, şifalı çay olarak ve Türk yemeklerinde baharat olarak kullanılmaktadır (Çetinus ve vd. 2007). Son yıllarda *Cyclotrichium niveum*'in kimyasal bileşimi üzerine çalışmalar yapılmıştır. *Cyclotrichium niveum*'in ana maddelerinde pulegon ve izomentol esas maddeleri olarak kabul edilmiştir. Ayrıca diğer *Cyclotrichium niveum* türlerinde flavonoidler ve triterpenoidlerin tespiti yapılmıştır (Gulcin ve vd. 2008). Baser vd. (1994) tarafından yapılan çalışmada *Cyclotrichium niveum*'un ilk kez esansiyel yağları tespit edilmiştir



(Başer ve vd. 1994). *Cyclotrichium niveum*'un esansiyel yağının içinde ana madde olarak 32.5–56.1 g/100 pulegon ve 33.8–35.4 g/100 oranında izomentol bulunmaktadır (Gulcin ve vd. 2008). *Cyclotrichium niveum*'in kimyasal bileşenleri ve antioksidan anktiviteleri üzerine araştırmalar yapılmıştır (Alim ve vd. 2009).

## 2.6. GSH, GSH-Px ve Katalaz Enzimleri

GSH, önemli bir antioksidan olup protein tiyollerini korur ve serbest oksijen radikalleri nedeniyle oluşan hücresel hasarı inhibe eder. Ayrıca antioksidan savunmasında, besin metabolizmasında ve hücresel olayların düzenlenmesinde önemli rol oynar. GSH'ın eksikliği oksidatif stres ve patogenizde pek çok hastalığa katkıda bulunur. GSH, hem insan hem de hayvanlarda mide-bağırsak sisteminin mukoza hücreleride bol miktarda dağılmaktadır. GSH ile ilgili metabolizmalar, oksidatif stres oluşturan ajanlara karşı hücreleri korumak için önemli bir mekanizmadır (Moutaerya ve vd. 2012).

Glutasyon karaciğerde glisin, glutamin ve sistein olmak üzere 3 amino asitten oluşur. Sistein, etkin glutasyon şeklinde, GSH sentezinin sınırlandırıcı adımındır. Glutasyonun 3 ana işlevi bulunmaktadır; Bunlardan birincisi; Glutasyon güçlü bir antioksidan olup hücreleri serbest radikallerin oluşturacağı hasara karşı korur ve vitamin E ve C'nin yenilenmesini sağlar. Böylece antioksidan süreçlerinde kullanılmış antioksidanlar tekrar aktif hale gelir. İkincisi; Glutasyon, lenfoproliferasyon için beyaz kan hücreleri tarafından enerji kaynağı olarak kullanılır. Bu sayede glutasyon, bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı gösterilen direncin artmasına yardımcı olur. Üçüncüsü; GSH doğal bir temizleyici olup karaciğerde yüksek konsantrasyonda bulunur. 1934'ün başlarında temel psikiyatrik bozuklukların kandaki GSH konsantrasyonunun azalmasına neden olduğu belgelenmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda depresif kadınların kanında GSH konsantrasyonunun önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur (Maes ve vd. 2011).

GSH-Px, serbest radikal süpürücü enzimlerden biridir. GSH-Px'in farklı formları mevcut olup bunlardan 2 tanesi kanda yüksek konsantrasyonda bulunur. GSH-Px aktivitesinin, duygu durumu bozukluğu olan hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük çıktığını bildirmiştir. Ayrıca normal kontrol grubuna kıyasla majör

depresyonlu hastalarda tüm kandaki GSH-Px aktivitesinin önemli ölçüde düşük olduğunu tespit edildi. Düşük GSH-Px aktivitesi, bozulmuş antioksidan koruma ve bunu takiben oksidatif ve nitrozofik strese bağlı membran yağ asitleri ve işlevsel protein hasarına, nörotoksik hasara dolayısıyla neuroprogresyon sürecinde ağır ve kalıcı hastalıklara zemin hazırlar (Maes ve vd. 2011).

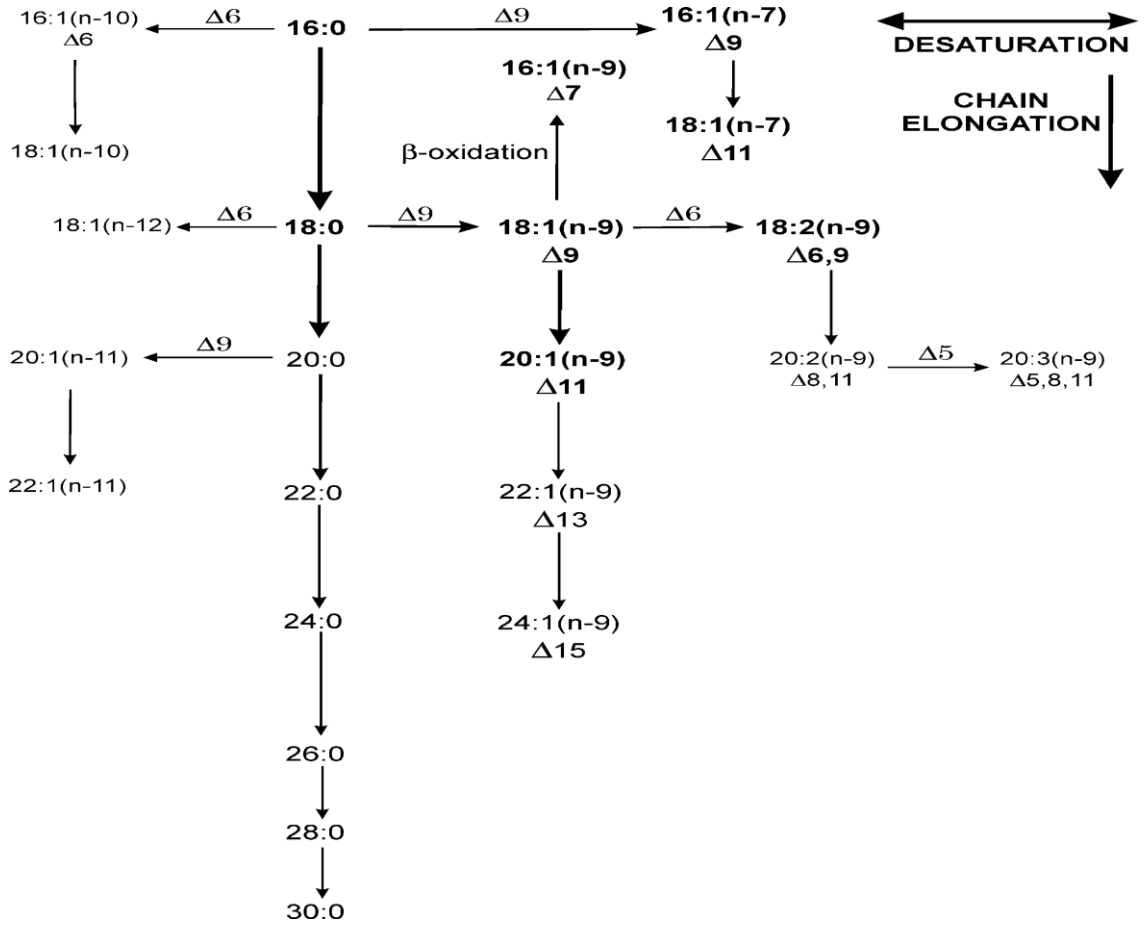
CAT, hidrojen peroksidi su ve oksijene katalize eden çok yaygın bir enzimdir. Hücre çoğalması, karbonhidrat metabolizması ve trombosit aktivasyonunu belirtmeye aracılık eder. İnsanlarda düşük CAT düzeyleri, diabetes mellitus riskini artırır (Maes ve vd. 2011).

## **2.8. MDA**

MDA, çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna yol açan büyük zincir dağılımı reaksiyonu ürünüdür olup bu sayede oksidatif stresin güvenilir bir göstergesi olarak görev yapar (Ceylen ve vd. 2010).

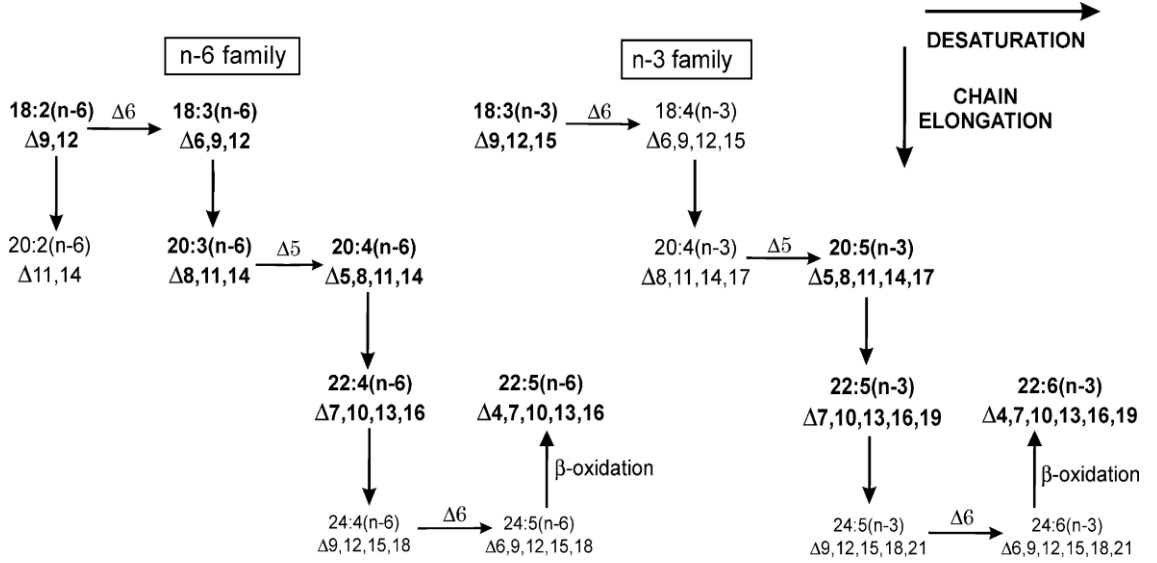
## **2.9. Yağ Asitleri**

Yağlar, birim ağırlıkta en yüksek enerjiyi veren, insan ve hayvan diyetlerinde önemli yer tutan bir bileşendir. Yağlar, çoğu organda toplam hücre kütlelerinin %2'sini oluşturmaktadır. Bununla birlikte yağlar beyinde önemli yapısal bileşenleri olan yağ asitleri ile nöral membranın toplam kütlelerinin yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır (Elsherbiny 2013). GS-MS ile insan plazma ve dokuların yaklaşık 60 adet yağ asidi tespiti yapılmıştır. Tekli doymamış yağ asitleri  $\Delta 9$  pozisyonunda çift bağdan oluşan yağ asitleridir. Bu mekanizma ile oluşan yağ asitleri palmitoleik asit (16:1n7) ve oleik asit (18:1n9)'dir. 20-24 karbon numaralı ve n-9 ailesinde bulunan tekli doymamış yağ asidi 18:1n9 yağ asitlerinin uzama reaksiyonunun ürünleri olup, n-11 ailesindeki yağ asitleri de araşidik asit (20:0) yağ asitlerinin desaturasyon ve uzama reaksiyonlarının ürünleridir (Tvrzicka ve vd. 2002).



**Şekil 2.9.1.** Memelilerdeki esansiyel olmayan yağ asitlerinin metabolik yolu (Tvrzicka ve vd. 2002).

18:1n9 yağ asitlerinin desaturasyonu ( $\Delta 6$ ,  $\Delta 5$ ) ve uzama reaksiyonları ile 20:3n9 yağ asidi üretilmekte olup bu esansiyel çoklu doymamış yağ asitleri, insan vücudunda üretilmeyip dışarıdan alınması gereken yağ asitleridir. PUFA'nin iki temel öncüsü vardır. Bunlar n-6 için linoleik asit (18:2n6) ve n-3 için  $\alpha$ -linolenik asit (18:3n3)'tür (Tvrzicka ve vd. 2002).



**Şekil 2.9.2.** Memelilerdeki esansiyel yağ asitlerinin metabolik yolu (Tvrzicka ve vd. 2002).

Yağ asitleri, tüm biyolojik süreçlerde depolama ve enerjinin aktarılması, yalıtım ve mekanik koruma gibi önemli etkilere sahiptir. Biyolojik membrandaki yağ asitlerinin bileşimi, özellikle yağ asidi içeriği, akışkanlık, membran kalınlığı ve membranla ilişkili proteinlerin fonksiyonu (iyon kanalları, reseptörler, enzimler, taşıyıcılar) gibi membran özelliklerini de etkilemektedir. 20 karbonlu eikosatrienoik asit (20:3n6), arasidonik asit (20:4n6), eikosapentaenoik asit (20:5n3) gibi yağ asitleri eikosanoid sentezi için substrat oluşturmaktadır. Plazma lipoproteinlerinin başlıca lipid sınıflandırılması, yağ asidi sentezinin oranı, diyetle alınan yağ asitleri, metabolik organizmanın talepleri ve onların bir dizi enzimatik olmayan yıkımların sayısı gibi çeşitli metabolik işlemlerden etkilenmektedir (Tvrzicka ve vd. 2002).

Yağ asitleri, böbrek korteksi, karaciğer ve miyokard, dinlenme sırasındaki iskelet kasları gibi vücuttaki birçok dokular için başlıca enerji kaynağıdır. Kronik yüksek plazma yağ asit düzeyleri kanser, diyabet ve obezite gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilidir (Barnett ve vd. 2013).

## 2.10. Çalışmanın Amacı

Sunulan çalışmada Adıyaman bölgesinde yetişen ve endemik tür olan *Cyclotrichium niveum* bitki ekstraktının CCl<sub>4</sub> ve etil alkol verilen rat dokuları üzerine biyokimyasal etkileri araştırıldı. CCl<sub>4</sub> ve etil alkolün metabolizma üzerinde olumsuz etkileri bilinmektedir. *Cyclotrichium niveum* bitkisi içeriğinde terpenoid ve polifenol yapıları yoğun olarak bulunmaktadır. Çalışmamızda CCl<sub>4</sub> ve etil alkol ile oluşturulan oksidatif strese karşı *Cyclotrichium niveum* bitki ekstraktının koruyucu etkileri araştırıldı. Yapılan literatür araştırmalarında bu bitkinin in vivo şartlarda çalışmaların olmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada rat dokularında oksidatif stres parametrelerinden MDA, GSH ve yağ asitleri düzeyleri ile CAT ve GSH-Px enzim aktiviteleri çalışıldı.

### **3. MATERYAL ve METOD**

#### **3.1. Kimyasal Maddeler ve Organik Çözücüler**

Asetonitril, metanol, n-hekzan, izopropanol, etil alkol, potasyum bikarbonat, sülfürik asit, hidroklorik asit, tiobarbiturik asit, trikloroasetik asit (TCA), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, fosfat tamponu, EDTA-Na<sub>2</sub>, redükte GSH, Tris-EDTA tamponu, 5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoik asit, CCl<sub>4</sub>, fizyolojik su.

#### **3.2. İnceleme Materyali**

Deneysel uygulamada ağırlıkları birbirine yakın erkek *Wistar albino* sıçanların plazma, karaciğer, beyin dokuları incelendi.

#### **3.3. Kullanılan Yardımcı Aletler ve Cihazlar**

Santrifüj, homojenizatör, gaz kromatografi (SHIMADZU/ GC 2025), UV spektrofotometre (Perkin Elmer precisely Lambda 25 UV/VIS), vorteks (VEIP SCIENTIFICA), otomatik pipetler, derin dondurucu (-50 °C), vida kapaklı deney tüpleri ve santrifüj tüpleri.

#### **3.4. Deney Hayvanları**

Deneysel çalışmada kullanılan erkek *Wistar albino* cinsi sıçanlar, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi (FÜTDAM)'nden temin edilip aynı yerde deneysel uygulama gerçekleştirildi. Sıçanlar havalandırma sistemi bulunan bir ortamda özel olarak hazırlanmış ve her gün altları temizlenen kafeslerde beslendi. Sıçanlara yemler özel çelik kaplarda ve su ise paslanmaz çelik bilyeli biberonlarda normal çeşme suyu olarak verilmiş olup deney hayvanları Elazığ Yem Fabrikası'nda özel olarak hazırlanan pelletler halindeki sıçan yemleriyle beslendi. Sıçanların deneysel uygulama yapılacak safhaya kadar bakımlarına bu şekilde devam edildi. Çalışmanın etik kurulu

Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 12.06.2013 tarihli ve 2013/5-76 karar no ile alındı.

Deneysel çalışmalara başlamadan önce çıkabilecek aksaklıkların minimuma indirmek amacıyla ön çalışma yapıldı. Deney hayvanlarının buldukları ortamın sıcaklığı 22 - 25 °C arasında sabit tutulup hayvanlar 12 saat ışık altında ve 12 saat karanlıkta takip edildi. Deneysel çalışmalarda ortalama ağırlıkları 200-250 gr ağırlığında olan toplam 56 adet 4 aylık *Wistar albino* cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Çalışma uygulanacak maddelerin veriliş şekli ve uygulama sürelerinin farklı olmasından dolayı iki farklı protokolde (Etanol ve CCl<sub>4</sub>) ve her grupta 7 sıçan kullanarak gerçekleştirildi. Ayrıca her protokole ayrı bir kontrol grubu oluşturuldu.

### **1. Protokol (21 + 21 gün)**

- 1.1. Kontrol grubu (K) 1ml NaCl
- 1.2. Etanol grubu (E) 5g/kg/gün
- 1.3. *Cyclotrichium niveum* ekstraktı grubu (C) 4 ml/kg (Grup 3)
- 1.4. *Cyclotrichium niveum* ekstraktı + Etanol (CE)

### **2. Protokol (6 + 4 hafta)**

- 2.1. Kontrol grubu (K)
- 2.2. CCl<sub>4</sub> grubu 0,2 ml/100 gram (R)
- 2.3. *Cyclotrichium niveum* ekstraktı grubu (C)
- 2.4. *Cyclotrichium niveum* ekstraktı + CCl<sub>4</sub> (CR)

*Cyclotrichium niveum* bitkisinin ekstraktı Pandanaboina ve arkadaşlarının belirttiği metoda benzer şekilde hazırlandı (Pandanaboina ve vd. 2012). Bu bitki ülkemizde dağ nanesi olarak bilinmekte olup yerel halk tarafından çay olarak da tüketilmektedir. Bu nedenle sıcak suda (100 ml), kurutulmuş 100 gr *Cyclotrichium niveum* bitkisi yaprağı demlemeye bırakıldı. Karışım soğuduktan sonra süzülerek elde edilen CN ekstraktı 4 °C'de kapalı kaplarda saklanarak 4 ml/kg olarak oragastrik yolu ile verildi.

CCl<sub>4</sub> uygulaması Iredale ve arkadaşlarının ortaya koyduğu metoda göre yapıldı (Iredale ve vd. 1998). Buna göre, uygulama grubuna %50'lik CCl<sub>4</sub> zeytinyağında

hazırlanarak intraperitoneal olarak 0,2 ml/100 gram dozda haftada iki kez olmak üzere 6 hafta boyunca enjekte edildi.

Sağlıklı ve normal beslenen sıçanlara 2 g/kg/gün veya daha aşağı dozlarda etanol verilirse sabit ve sınırlı bir hızda okside edilmektedir. Fakat 3 g/kg/gün ve daha yukarı dozda verilen etanol ile kronik etil alkol etkisi oluşturulabilmektedir (Lieber ve vd. 1989). Bu nedenle 21 gün süre ile oral yolla 5g/kg/gün dozda %50'lik etanol, kontrol grubundakilere ise 1 ml %0,9'luk NaCl uygulandı. Etil alkol ve *Cyclotrichium niveum*'un kombinasyonlu grubuna sonraki 21 gün boyunca orogastirik sonda ile uygulama yapıldı.

### **3.5. Lipidlerin Ekstraksiyonu**

Doku örneklerinden 0,5 g alınarak, Hara ve Radin metoduyla, 3:2 (v/v) hekzan-izopropanol karışımı kullanılarak yapıldı (Hara 1978). Bunun için; 0.5 g doku örneği 3:2 (v/v) oranında 6 ml hekzan-izopropanol karışımı içinde 30 sn süreyle homojenize edildi. Homojenizasyon kabı 2 ml parçalama çözültisi ile yıkandı. Santrifüj tüplerine alınıp 4500 rpm'de 10 dk süreyle santrifüj edilen doku örneklerin süpernatant kısmı alınarak ağzı kapaklı deney tüplerine konuldu.

### **3.6. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Hazırlanması**

Lipitler içinde bulunan yağ asitlerinin gaz kromatografik analizinin yapılabilmesi için polar olmayan uçucu ve kararlı yapıya sahip olan metil esterleri gibi türevlerine dönüştürülmesi gerekir (Christie ve vd. 1972).

Metil esteri hazırlamak için hekzan/izopropanol fazı içindeki lipid ekstraktı 30 ml'lik sızdırma yapmayan deney tüplerine alındı. Üzerine %2'lik metanolik sülfirik asitten 5 ml ilave edildi, vorteks ile iyice karışmaları sağlandı. Bu karışım 50 °C lik su banyosunda 15 saat süre ile metilleşmeye bırakıldı. Tüpler su banyosundan çıkarılarak oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve 5 ml %5 lik sodyum klorür ilave edilerek iyice karıştırıldı. Tüpler içinde oluşan yağ asidi metil esterleri 5 ml hekzan ile ekstrakte edildi. Hekzan fazı pipetle alınarak, 5 ml %2 lik KHCO<sub>3</sub> ile muamele edildi. Fazların ayrılması için 4 saat bekletildi. Daha sonra metil esterlerini içeren karışım, 45 °C de ve



azot akımı altında çözücüsü uçuruldu, 1 ml hekzan ile çözülerek 2 ml'lik ağzı kapaklı otosampler vialleri içine alınarak gaz kromatografisinde analiz edildi.

### **3.7. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Gaz Kromatografik Analizi**

Lipit ekstraktı içindeki yağ asitleri metil esterlerine dönüştürüldükten sonra SHIMADZU GC 2025 gaz kromatografisi ile analiz edildi. Bu analiz için 60 m uzunluğunda, 0,20 mm iç çapında ve 25 mikron film kalınlığına sahip tekno-kroma kapiller TRCN 100 kolon kullanıldı. Analiz sırasında kolon sıcaklığı 80- 240 °C, enjeksiyon sıcaklığı 240 °C ve dedektör sıcaklığı 250 °C olarak tutuldu. Kolon sıcaklık programı 80 °C'den 140 °C'ye kadar 3 °C/dk ayarlandı. 1 dakika beklendi. 140°C dan 240 °C ye 3 °C/dk ile ısıtıldı. 5 dakika bekletilerek sonlandırıldı. Toplam süresi 60 dakika olacak şekilde metot oluşturuldu. Taşıyıcı gaz olarak helyum gazı kullanıldı. Analiz sırasında örneklere ait yağ asidi metil esterlerinin analizinden önce, standart yağ asidi metil esterlerine ait karışımlar enjekte edilerek, her bir yağ asidinin alıkonma süreleri belirlendi. Bu işlemden sonra gerekli programlama yapılarak örneklere ait yağ asidi metil esterleri karışımlarının analizi yapıldı. Örneklerin yağ asit analizleri, ÜSKİM (Üniversite Sanayi Kamu İşbirliği Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi/Kahramanmaraş-Türkiye) tarafından yapıldı.

Sonuçlar toplam yağ asitleri içinde her bir yağ asidi için % miktar olarak belirlendi. Hesaplamalar GC Solution 2.3 programı kullanılarak yapıldı.

### **3.8. Lipit Peroksidasyon Tayini**

Lipit Peroksidasyon miktarı, thiobarbiturik asit reaktif türlerinin konsantrasyonuna göre ölçüldü (Placer 1966). MDA miktarı, lipit peroksidasyonunun göstergesi olarak belirtilmektedir. Örnek numuneden bir hacim ve stok çözeltilerden iki hacim (0,25 N HCl içerisinde %0,375 thiobarbiturik asit ve %15 trikloroasetik asit) santrifüj tüpünde karıştırıldı. Çözelti 15 dakika kaynar suda ısıtıldı ve daha sonra soğutuldu. Çökelti 2500 rpm'de 10 dakika santrifüjlenerek ayırım sağlandı. Sonra 532 nm' de test örnekleri okundu. Lipit peroksidasyon miktarı nmol/gr olarak

belirtilmektedir. Deneysel çalışmada Perkin Elmer Precisely, Lambda 25, UV/VIS Spectrometer cihazı kullanıldı.

### **3.9. Doku ve Plazma Katalaz Enzim Aktivitesi Tayini**

Katalaz enzim aktivitesi Aebi, H. (1974) tarafından önerilen Lartillot, S. ve arkadaşları (1988) tarafından geliştirilmiş metoda göre yapıldı (Aebi ve vd. 1974). Enzimatik aktivite tayini, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in 240 nm'deki absorbansının enzim ile etkileşmesinden sonra zamanla azalmasına bağlı olarak yapıldı. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> için molar ekstinksiyon katsayısı 0,0396 cm<sup>2</sup>/μmol' dur. Yöntemde 50 mmol/L test edilecek enzim çözeltisi üzerine 2,5 ml substrat çözeltisi eklenir ve 37 °C' de 2 dakika bekletilir. Reaksiyonu durdurmak için ortama 0,5 ml 1M HCl çözeltisi ilave edilir. 240 nm' deki absorbansı ölçülür. Kör olarak 2,5 ml 50 mmol/L fosfat tamponu (pH=6,8) ve 0,5 ml 1M HCl içeren çözelti kullanılır. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin başlangıçtaki absorbansını belirlemek için 2,5 ml substrat ve 0,5 ml 1M HCl içeren çözeltinin absorbansı ölçülür. Proteinin neden olacağı absorbansı belirlemek için 20 μL enzim çözeltisi, 2,5 ml fosfat tamponu ve 0,5 ml 1 M HCl içeren çözeltinin absorbansı ölçülür. Deneysel çalışmada Perkin Elmer Precisely, Lambda 25, UV/VIS Spectrometer cihazı kullanıldı.

### **3.10. Doku ve Plazma GSH-Px Enzim Aktivitesi Tayini**

GSH-Px enzim aktivitesi ölçümü Lawrence ve Burk metoduna göre yapıldı (Lawrence ve vd. 1976). Reaksiyon karışımı 50 mM potasyum fosfat tamponu (pH=7,6), 1 mM EDTA, 1 mM sodyum azide, 0,2 mM redükte NADPH, 1 EU/ml GSSG, 1 mM GSH, 0,2 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> içermektedir. Enzim kaynağından 0,1 ml alınarak 0,8 ml yukarıdaki karışımdan ilave edildi. Bu ilave karışıma 0,1 mL peroksit solüsyonu ilave edilerek reaksiyon başlatılmadan önce 25 °C' de inkübe edildi. 5 dakika içerisinde 340 nm' de absorbansları ölçülerek alındı. Sonuçlar U/mg protein olarak ifade edildi. Protein miktarı da Lowry metoduna göre ölçüldü (Lowry 1951). Deneysel çalışmada Perkin Elmer Precisely, Lambda 25, UV/VIS Spectrometer cihazı kullanıldı.

### 3.11. Doku ve Plazma GSH Tayini

Örnek GSH miktarı Sedlak ve Lindsay metodu kullanılarak 412 nm'de ölçümü yapıldı (Sedlak 1968). Örnekler %50 TCA ile çöktürüldü ve 5 dakika 1000xg' de santrifüj edildi. Çöktürülen örneğin üst fazından 0,5 ml alınarak 2 ml Tris-EDTA tamponu (0,2 M, pH=8,9) ve 0,1 ml 0,01 M 5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoik asit ilave edildi. Bu karışım oda sıcaklığında 5 dakika bekletildi ve spektrofotometre' de 412 nm'de absorbansları ölçülerek alındı. Deneysel çalışmada Perkin Elmer Precisely, Lambda 25, UV/VIS Spectrometer cihazı kullanıldı.

#### **4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

İstatistiksel değerlendirme SPSS 10,0 programı ile yapılmış olup gruplar arasındaki karşılaştırma Varyans analizi (ANOVA) yapıldı. Gruplar arasındaki farklılıklar LSD testinin uygulanması ile bulunup standart sapma olarak standart error alındı.

## 5. BULGULAR

**Tablo5.1. Karaciğer dokusu K, C, R veCR gruplarının biyokimyasal parametreleri**

Gruplar	MDA (nmol/gr)	GSH ( $\mu$ mol/gr)	GSH-Px (U/mg protein)	Katalaz (IU/ml)
K	55,13 $\pm$ 1,39	218,04 $\pm$ 3,58	19,71 $\pm$ 0,59	929,22 $\pm$ 17,70
C	48,67 $\pm$ 1,73 <sup>z</sup>	224,21 $\pm$ 8,97 <sup>z</sup>	37,17 $\pm$ 3,1 <sup>dz</sup>	966,47 $\pm$ 15,12 <sup>z</sup>
R	98,11 $\pm$ 5,08 <sup>d</sup>	163,92 $\pm$ 3,18 <sup>d</sup>	9,34 $\pm$ 0,93 <sup>d</sup>	789,70 $\pm$ 25,13 <sup>d</sup>
CR	61,64 $\pm$ 0,87 <sup>z</sup>	212,88 $\pm$ 1,80 <sup>z</sup>	20,72 $\pm$ 1,13 <sup>z</sup>	964,40 $\pm$ 21,11 <sup>z</sup>

K grubuna göre diğer grupların istatistiksel farklılıkları a: p>0.05, b: p<0.05, c: p<0.01, d: p<0.001

R grubuna göre diğer grupların istatistiksel farklılıkları x: p<0.05, y: p<0.01, z: p<0.001

Karaciğer dokusu MDA düzeyleri incelendiğinde; K grubu MDA düzeyine göre R grubunun arttığı gözlemlendi (p<0.001). CR grubu MDA düzeyi R grubuna göre azalttığı tespit edildi (p<0.001). K, C ve CR grupları GSH düzeyleri arasında istatistiksel fark olmadığı saptanırken (p>0.05), bu üç gruba göre R grubunun GSH düzeyi önemli düzeyde azaldığı gözlemlendi (p<0.001). K grubu GSH-Px ve katalaz enzim aktivite düzeylerine göre R grubunda önemli düzeyde azaldığı tespit edildi (p<0.001). CR grubu GSH-Px ve katalaz enzim aktiviteleri R grubuna göre arttığı saptandı (p<0.001). K grubu GSH-Px ve katalaz enzim aktivitelerine göre C grubunda önemli düzeyde arttığı tespit edildi (p<0.001).

**Tablo5.2.Karaciğer dokusu K, C, E ve CE gruplarının biyokimyasal parametreleri**

Gruplar	MDA (nmol/gr)	GSH (µmol/gr)	GSH-Px (U/mg protein)	Katalaz (IU/ml)
K	41,07±0,86	536,37±33,19	4,17±0,40	641,59±24,71
C	43,69±2,31 <sup>z</sup>	440,45±27,47 <sup>by</sup>	4,01±0,93 <sup>x</sup>	641,58±46,53 <sup>y</sup>
E	64,16±1,71 <sup>d</sup>	319,86±21,64 <sup>d</sup>	1,74±0,33 <sup>c</sup>	493,74±22,90 <sup>c</sup>
CE	45,50±1,28 <sup>z</sup>	314,45±16,72 <sup>d</sup>	4,18±0,54 <sup>y</sup>	577,13±22,30

K grubuna göre diğer grupların istatistiksel farklılıkları a:p>0.05, b: p<0.05, c: p<0.01, d: p<0.001

E grubuna göre diğer grupların istatistiksel farklılıkları x: p<0.05, y: p<0.01, z: p<0.001

Karaciğer dokusu MDA düzeyleri incelendiğinde; K grubu MDA düzeyine göre E grubunda artış tespit edildi (p<0.001). CR grubu MDA düzeyi E grubuna göre azaldığı gözlemlendi (p<0.001). K grubu GSH, GSH-Px ve katalaz enzim aktivite düzeylerine göre E grubunda azalmalar saptandı (p<0.01, p<0.001). E grubu GSH, GSH-Px ve katalaz enzim aktivite düzeylerine göre CE grubunda artışlar gözlemlendi (p<0.05, p<0.01).

**Tablo 5.3. Beyin dokusu K, C, R ve CR gruplarının biyokimyasal parametreler**

Gruplar	MDA (nmol/gr)	GSH (µmol/gr)	GSH-Px (U/mg protein)	KATALAZ (IU/ml)
K	198,31±4,16	182,76±1,69	18,76±0,78	170,90±8,90
C	194,26±5,63 <sup>z</sup>	188,93±2,89 <sup>b</sup>	19,20±0,83 <sup>z</sup>	174,36±14,14 <sup>z</sup>
R	266,08±10,44 <sup>d</sup>	139,12±1,92 <sup>d</sup>	14,05±1,30 <sup>d</sup>	115,44±4,09 <sup>d</sup>
CR	242,60±8,56 <sup>dx</sup>	183,43±1,53 <sup>z</sup>	18,24±0,48 <sup>y</sup>	145,24±2,78 <sup>bx</sup>

K grubuna göre diğer grupların istatistiksel farklılıkları a:p>0.05, b: p<0.05, c: p<0.01, d: p<0.001

R grubuna göre diğer grupların istatistiksel farklılıkları x: p<0.05, y: p<0.01, z: p<0.001

Beyin dokusu MDA düzeyleri incelendiğinde; K grubu MDA düzeyine göre R grubunda önemli düzeyde artış gözlemlendi ( $p<0.001$ ). CR grubu MDA düzeyi R grubuna göre azaldığı tespit edildi ( $p<0.05$ ). K grubu GSH düzeyine göre R grubunda azalma saptanırken ( $p<0.001$ ), CR grubu GSH düzeyi R grubuna göre arttığı tespit edildi ( $p<0.001$ ). R grubu GSH-Px ve katalaz enzim aktivite düzeyleri K grubuna göre azaldığı gözlemlenirken ( $p<0.001$ ), CR grubu bu enzim aktivitelerini R grubuna göre arttırdığı tespit edildi ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ).

**Tablo 5.4. Beyin dokusu K, C, E ve CE gruplarının biyokimyasal parametreleri**

Gruplar	MDA (nmol/gr)	GSH ( $\mu$ mol/gr)	GSH-Px (U/mg protein)	KATALAZ (IU/ml)
K	160,94 $\pm$ 12,25	258,65 $\pm$ 5,46	11,75 $\pm$ 1,32	350,96 $\pm$ 2,81
C	200,12 $\pm$ 4,50 <sup>bz</sup>	222,02 $\pm$ 3,34 <sup>d</sup>	12,80 $\pm$ 1,43 <sup>z</sup>	351,96 $\pm$ 9,59 <sup>z</sup>
E	268,21 $\pm$ 14,39 <sup>d</sup>	215,50 $\pm$ 2,54 <sup>d</sup>	1,61 $\pm$ 0,18 <sup>d</sup>	256,13 $\pm$ 5,54 <sup>d</sup>
CE	202,91 $\pm$ 2,83 <sup>cz</sup>	216,64 $\pm$ 3,47 <sup>d</sup>	14,22 $\pm$ 0,95 <sup>z</sup>	324,84 $\pm$ 5,17 <sup>cz</sup>

K grubuna göre diğer grupların istatistiksel farklılıkları a: $p>0.05$ , b:  $p<0.05$ , c:  $p<0.01$ , d:  $p<0.001$

E grubuna göre diğer grupların istatistiksel farklılıkları x:  $p<0.05$ , y:  $p<0.01$ , z:  $p<0.001$

Beyin dokusu MDA düzeyleri incelendiğinde; K grubu MDA düzeyine göre E grubunda önemli düzeyde arttığı tespit edildi ( $p<0.001$ ). K grubu MDA düzeyine göre C grubunda da artış saptandı ( $p<0.05$ ). K grubu GSH düzeyine göre C, E ve CE gruplarında azalmalar tespit edildi ( $p<0.001$ ). K grubu GSH-Px ve katalaz enzim aktivitelerine göre E grubunda önemli düzeyde azalmalar gözlemlendi ( $p<0.001$ ). E grubu GSH-Px ve katalaz enzim aktivitelerine göre CE grubunda artışlar tespit edildi ( $p<0.001$ ).

**Tablo 5.5. Plazma K, C, R ve CR gruplarının biyokimyasal parametreler**

Gruplar	MDA (nmol/gr)	GSH ( $\mu$ mol/gr)	GSH-Px (U/mg protein)	KATALAZ (IU/ml)
K	7,96 $\pm$ 0,47	134,42 $\pm$ 1,20	6,98 $\pm$ 4,08	270,53 $\pm$ 21,18
C	7,26 $\pm$ 0,41 <sup>z</sup>	131,81 $\pm$ 1,14 <sup>y</sup>	15,73 $\pm$ 0,55 <sup>dz</sup>	284,43 $\pm$ 1,51 <sup>z</sup>
R	10,54 $\pm$ 0,36 <sup>d</sup>	123,96 $\pm$ 2,08 <sup>d</sup>	4,99 $\pm$ 0,27 <sup>c</sup>	380,75 $\pm$ 7,15 <sup>d</sup>
CR	8,48 $\pm$ 0,45 <sup>y</sup>	141,81 $\pm$ 1,47 <sup>cz</sup>	11,64 $\pm$ 0,57 <sup>dz</sup>	250,70 $\pm$ 6,10 <sup>z</sup>

K grubuna göre diğer grupların istatistiksel farklılıkları a: p>0.05, b: p<0.05, c: p<0.01, d: p<0.001

R grubuna göre diğer grupların istatistiksel farklılıkları x: p<0.05, y: p<0.01, z: p<0.001

Plazma MDA düzeyleri incelendiğinde; K grubu MDA düzeyine göre R grubunda artış gözlemlendi (p<0.001). R grubu MDA düzeyine göre CR grubunda azalış tespit edildi (p<0.01). K grubu GSH düzeyine göre R grubunda azalış saptandı (p<0.001). CR grubu GSH düzeyi R grubuna göre yüksek çıktığı gözlemlendi (p<0.001). K grubunda GSH-Px enzim aktivitesi R grubuna göre yüksek çıktığı tespit edilirken (p<0.01), C ve CR grubu GSH-Px enzim aktivite düzeyi K grubuna göre yüksek çıktığı gözlemlendi (p<0.001). R grubu katalaz enzim aktivite düzeyi K, C ve CR gruplarına göre yüksek çıktığı saptandı (p<0.001).



**Tablo 5.6. Plazma K, C, E ve CE gruplarının biyokimyasal parametreler**

Gruplar	MDA (nmol/gr)	GSH ( $\mu$ mol/gr)	GSH-Px (U/mg protein)	KATALAZ (IU/ml)
K	5,83 $\pm$ 0,64	230,89 $\pm$ 7,30	3,92 $\pm$ 0,42	237,98 $\pm$ 6,87
C	7,85 $\pm$ 0,27 <sup>x</sup>	166,50 $\pm$ 3,99 <sup>d</sup>	9,74 $\pm$ 1,21 <sup>dx</sup>	298,74 $\pm$ 3,75 <sup>d</sup>
E	10,33 $\pm$ 0,88 <sup>d</sup>	152,91 $\pm$ 6,25 <sup>d</sup>	7,44 $\pm$ 0,35 <sup>c</sup>	308,59 $\pm$ 7,10 <sup>d</sup>
CE	8,56 $\pm$ 1,03 <sup>b</sup>	169,07 $\pm$ 5,08 <sup>d</sup>	4,29 $\pm$ 0,35 <sup>y</sup>	293,70 $\pm$ 3,97 <sup>d</sup>

K grubuna göre diğer grupların istatistiksel farklılıkları a: p>0.05, b: p<0.05, c: p<0.01, d: p<0.001

E grubuna göre diğer grupların istatistiksel farklılıkları x: p<0.05, y: p<0.01, z: p<0.001

Plazma MDA düzeyleri incelendiğinde; E grubu MDA düzeyi K grubuna göre yüksek çıktığı saptanırken (p<0.001), CE grubu MDA düzeyi E grubuna göre nispi bir azalma tespit edildi (p<0.05). C, CE ve E grup GSH düzeyleri K grubuna göre düşük çıktığı saptandı (p<0.001). K grubu GSH-Px enzim aktivitesine göre C ve E gruplarında artış gözlendi (p<0.01, p<0.001). K grubu katalaz enzim aktivitelerine göre tüm grupların katalaz enzim aktivitelerinin arttığı saptandı (p<0.001).

**Tablo 5.7. Beyin dokusu K, C, R ve CR grupları yağ asitleri**

Gruplar	K	C	R	CR
14:0	0,0988±0,003	0,0913±0,002	0,1157±0,02	0,0891±0,002
15:0	0,0956±0,003	0,0931±0,004	0,2169±0,07 <sup>b</sup>	0,1981±0,03
16:0	18,4871±0,24	18,1121±0,39	18,2368±0,28	18,3406±0,17
17:0	0,36741±0,03	0,3572±0,02	0,6723±0,44	0,7122±0,08
18:0	19,5868±0,31	19,6221±0,12	20,0444±0,20	19,4411±0,12
20:0	1,3318±0,06	1,5692±0,20	1,3718±0,11	1,2625±0,06
24:0	3,2907±0,04	3,2423±0,02	3,2629±0,03	3,489±0,07 <sup>cy</sup>
∑SFA	43,25821±0,23	43,0873±0,19 <sup>x</sup>	43,9208±0,18 <sup>b</sup>	43,5326±0,14
16:1n7	3,9866±0,04	3,8299±0,01 <sup>x</sup>	3,4048±0,12 <sup>b</sup>	3,8098±0,01 <sup>x</sup>
18:1n9	24,8449±0,25	25,1930±0,26	24,6961±0,33	24,3505±0,33
20:1	0,1806±0,01	0,1823±0,01	0,1963±0,007	0,1815±0,01
24:1n9	0,1806±0,01	0,1823±0,01	0,1963±0,007	0,1815±0,01
MUFA	29,1927±0,17	29,3875±0,27 <sup>x</sup>	28,4935±0,28 <sup>b</sup>	28,5233±0,14 <sup>b</sup>
18:2n6	1,01505±0,04	0,9151±0,01	0,8702±0,01 <sup>b</sup>	0,9218±0,01 <sup>b</sup>
18:3n6	0,2864±0,01	0,3286±0,03	0,3005±0,02	0,2690±0,01
18:3n3	0,1345±0,03	0,2154±0,01 <sup>b</sup>	0,1711±0,02	0,2330±0,01 <sup>c</sup>
20:2n6	0,2571±0,007	0,2513±0,008 <sup>z</sup>	0,3084±0,01 <sup>d</sup>	0,2783±0,005 <sup>x</sup>
20:3n6	0,8045±0,08	0,6950±0,01	0,7742±0,05	0,7169±0,01
20:4n6	11,2688±0,11	11,5983±0,11 <sup>b</sup>	11,1721±0,08	11,3128±0,13
20:5n3	0,3832±0,01	0,3964±0,03	0,3596±0,02	0,3317±0,01
22:6n3	13,3996±0,25	13,1251±0,25	13,6296±0,16	13,8806±0,09
PUFA	27,5491±0,23	27,5252±0,31	27,5857±0,16	27,9441±0,23
∑USFA	56,7418±0,23	56,9127±0,19	56,0792±0,17 <sup>b</sup>	56,4674±0,15
18:2n6	1,01505±0,14	0,9151±0,01	0,8702±0,01 <sup>b</sup>	0,9218±0,01
18:3n6	0,2864±0,01	0,3286±0,03	0,3005±0,02	0,2690±0,01
20:2n6	0,2571±0,007	0,2513±0,008 <sup>z</sup>	0,3084±0,01 <sup>d</sup>	0,2783±0,005 <sup>x</sup>
20:3n6	0,8045±0,08	0,6950±0,01	0,7742±0,05	0,7169±0,01
20:4n6	11,2688±0,11	11,5983±0,11 <sup>b</sup>	11,1721±0,08	11,3128±0,13
W <sub>6</sub>	13,6319±0,23	13,7889±0,10	13,4254±0,11	13,4988±0,14
18:3n3	0,1345±0,03	0,2154±0,01 <sup>b</sup>	0,1711±0,02	0,2330±0,01 <sup>c</sup>
20:5n3	0,3832±0,01	0,3964±0,03	0,3596±0,02	0,3317±0,01
22:6n3	13,3996±0,25	13,1251±0,25	13,6296±0,16	13,8806±0,09 <sup>b</sup>
W <sub>3</sub>	13,9173±0,23	13,7369±0,23	14,1603±0,10	14,4453±0,10

K grubuna göre diğer grupların istatistiksel farklılıkları a:p>0.05, b: p<0.05, c: p<0.01, d: p<0.001

R grubuna göre diğer grupların istatistiksel farklılıkları x: p<0.05, y: p<0.01, z: p<0.001

Beyin dokusu yağ asitleri düzeyleri incelendiğinde; K grubu  $\Sigma$ SFA düzeyine göre R grubunda artış gözlemlendi ( $p < 0.05$ ). K grubu 16:1n7 yağ asidi düzeyine göre R grubunda azalış saptanırken ( $p < 0.005$ ), diğer gruplarda istatistiksel fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). K grubu MUFA düzeyine göre R ve CR gruplarında azalma tespit edildi ( $p < 0.05$ ). Tüm grupların PUFA düzeyleri arasında istatistiksel fark gözlemlenmedi ( $p > 0.05$ ). R grubu 18:2n6 yağ asit düzeyi K grubuna göre azaldı ( $p < 0.05$ ). R grubu  $\Sigma$ USFA düzeyi K grubuna göre azaldı ( $p < 0.05$ ).  $W_6$  ve  $W_3$  yağ asit düzeyleri tüm gruplar arasında istatistiksel fark gözlemlenmedi ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 5.8. Beyin dokusu K, C, E ve CE grupları yağ asitleri**

Gruplar	K	C	E	CE
14:0	0,0899±0,003	0,0089±0,003	0,0826±0,003	0,0891±0,002
15:0	0,1180±0,01	0,1149±0,006	0,1163±0,01	0,1032±0,005
16:0	17,0180±0,29	17,2240±0,50	16,4030±0,47	17,8920±0,25 <sup>x</sup>
17:0	0,4333±0,04	0,4568±0,01	0,4753±0,03	0,4033±0,01
18:0	18,7190±0,19	18,8120±0,15	18,3610±0,21	18,9950±0,07 <sup>x</sup>
20:0	2,3593±0,16	1,6009±0,07 <sup>cz</sup>	2,5780±0,29	1,6336±0,17 <sup>cz</sup>
24:0	3,3041±0,05	3,2756±0,04 <sup>x</sup>	3,1024±0,05 <sup>b</sup>	3,1855±0,05
ΣSFA	42,0416±0,24	41,4931±0,26	41,1186±0,23	42,3017±0,15 <sup>y</sup>
16:1n7	3,7295±0,02	3,5594±0,02 <sup>bx</sup>	3,7229±0,01	3,7672±0,02
18:1n9	27,6614±0,20	27,8085±0,22 <sup>y</sup>	29,0958±0,25 <sup>b</sup>	26,5043±0,15 <sup>by</sup>
20:1	0,2679±0,01	0,2506±0,02	0,2758±0,02	0,1965±0,01 <sup>bx</sup>
24:1n9	0,7366±0,02	0,7006±0,04	0,7104±0,01	0,7832±0,01
MUFA	32,3954±0,17	32,3191±0,23	33,8049±0,19 <sup>b</sup>	31,2512±0,21 <sup>bz</sup>
18:2n6	1,0393±0,02	0,8877±0,04 <sup>c</sup>	0,9162±0,04 <sup>b</sup>	0,8519±0,01 <sup>c</sup>
18:3n6	0,4807±0,03	0,4508±0,07	0,5192±0,05	0,3317±0,02 <sup>bx</sup>
18:3n3	0,2094±0,02	0,1905±0,02	0,2553±0,02	0,2243±0,01
20:2n6	0,3497±0,01	0,3327±0,01	0,3494±0,01	0,2994±0,01 <sup>bx</sup>
20:3n6	0,7300±0,08	0,6856±0,07	0,7720±0,11	0,6688±0,02
20:4n6	10,0410±0,22	10,4040±0,28	9,7577±0,27	10,7600±0,12 <sup>bx</sup>
20:5n3	0,5328±0,03	0,5196±0,05	0,5758±0,04	0,3638±0,01 <sup>cy</sup>
22:2	0,0774±0,006	0,0583±0,006 <sup>y</sup>	0,0925±0,01	0,0444±0,007 <sup>bz</sup>
22:6n3	12,1027±0,10	12,6586±0,11	11,8384±0,09	12,9028±0,08 <sup>cz</sup>
PUFA	25,5630±0,23	26,1878±0,20 <sup>x</sup>	25,0765±0,26	26,4471±0,25 <sup>y</sup>
ΣUSFA	57,9584±0,23	58,5069±0,27	58,8814±0,22	57,6983±0,16 <sup>y</sup>
18:2n6	1,0393±0,02	0,8877±0,04 <sup>c</sup>	0,9162±0,04 <sup>b</sup>	0,8519±0,01 <sup>c</sup>
18:3n6	0,4807±0,03	0,4508±0,07	0,5192±0,05	0,3317±0,02 <sup>bx</sup>
20:2n6	0,3497±0,01	0,3327±0,01	0,3494±0,01	0,2994±0,01 <sup>bx</sup>
20:3n6	0,7300±0,08	0,6856±0,07	0,7720±0,11	0,6688±0,02
20:4n6	10,0410±0,22	10,4040±0,28	9,7577±0,27	10,7600±0,12 <sup>bx</sup>
W <sub>6</sub>	12,6407±0,19	12,7608±0,22	12,3145±0,18	12,9118±0,11 <sup>x</sup>
18:3n3	0,2094±0,02	0,1905±0,02	0,2553±0,02	0,2243±0,01
20:5n3	0,5328±0,03	0,5196±0,05	0,5758±0,04	0,3638±0,01 <sup>cy</sup>
22:6n3	12,1027±0,26	12,6586±0,40	11,8384±0,43	12,9028±0,23 <sup>cz</sup>
W <sub>3</sub>	12,8449±0,20	12,3687±0,22	12,6695±0,20	13,4909±0,20 <sup>bx</sup>

K grubuna göre diğer grupların istatistiksel farklılıkları a:p>0.05, b: p<0.05, c: p<0.01, d: p<0.001

E grubuna göre diğer grupların istatistiksel farklılıkları x: p<0.05, y: p<0.01, z: p<0.001

Beyin dokusu yağ asitleri düzeyleri incelendiğinde; K grubu ile diğer grupların  $\Sigma$ SFA düzeyleri arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edildi ( $p>0.05$ ). K grubu 18:1n9 yağ asidi düzeyi E grubuna göre azaldı ( $p<0.05$ ). CE grubu 18:1n9 düzeyi E grubuna göre azaldığı tespit edildi ( $p<0.05$ ). K grubu MUFA düzeyi E grubunda artarken ( $p<0.05$ ), CE grubunda azaldığı gözlemlendi ( $p<0.05$ ). K grubu 18:2n6 yağ asidi düzeyi tüm gruplarda azaldığı gözlemlendi ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). K grubu 22:6n3 düzeyine göre C grubunda nispi artış gözlenirken ( $p>0.05$ ), E grubunda nispi azalış tespit edildi ( $p>0.05$ ). K grubu 22:6n3 yağ asidine göre CE grubunda artış tespit edildi ( $p<0.01$ ). K grubu PUFA yağ asitlerine göre C ve CE gruplarında artış gözlenirken ( $p>0.05$ ), E grubunda nispi azalış gözlemlendi ( $p>0.05$ ). CE grubunda  $W_6$  düzeyi E grubuna göre arttığı saptandı ( $p<0.05$ ). K grubu  $W_3$  düzeyi CE grubunda artarken ( $p<0.05$ ), E grubunda  $W_3$  düzeyi CE grubuna göre azaldı ( $p<0.05$ ).

**Tablo 5.9. Karaciğer dokusu K, C, E ve CE grupları yağ asitleri**

Gruplar	K	C	E	CE
14:0	0,1512±0,01	0,1631±0,01	0,1550±0,02	0,2636±0,12
15:0	0,5245±0,02	0,4667±0,01	0,4851±0,07	0,3740±0,03 <sup>b</sup>
16:0	17,8870±0,10	16,9310±0,18 <sup>bx</sup>	17,7630±0,39	16,7140±0,22 <sup>cy</sup>
17:0	1,4358±0,05	1,3469±0,05	1,4671±0,14	1,2855±0,08
18:0	16,5530±0,25	18,0169±0,42 <sup>b</sup>	17,9190±0,22 <sup>b</sup>	19,7520±0,55 <sup>dy</sup>
20:0	0,2166±0,006	0,2362±0,04	0,2163±0,01	0,2318±0,03
24:0	1,6583±0,04	1,5157±0,02 <sup>c</sup>	1,2821±0,04	1,2069±0,04 <sup>c</sup>
ΣSFA	38,4264±0,27	38,6765±0,20 <sup>x</sup>	39,2876±0,19 <sup>b</sup>	39,8278±0,25 <sup>c</sup>
16:1n7	1,4091±0,02	1,4885±0,07	1,4416±0,07	1,4209±0,08
18:1n9	8,0152±0,27	6,8250±0,19 <sup>d</sup>	6,9178±0,22 <sup>d</sup>	7,9156±0,18 <sup>cx</sup>
24:1n9	0,8443±0,04	0,7129±0,03 <sup>b</sup>	0,7392±0,02 <sup>b</sup>	0,7092±0,04 <sup>b</sup>
MUFA	10,2686±0,16	9,0264±0,13 <sup>d</sup>	9,0986±0,19 <sup>d</sup>	10,0457±0,18 <sup>z</sup>
18:2n6	19,0910±0,22	17,5450±0,37 <sup>bx</sup>	18,6080±0,25	15,7280±0,23 <sup>dz</sup>
18:3n6	0,1714±0,01	0,1753±0,007	0,1846±0,01	0,1476±0,01
18:3n3	0,2041±0,02	0,1400±0,01 <sup>b</sup>	0,1376±0,01 <sup>b</sup>	0,1449±0,01 <sup>b</sup>
20:2n6	0,5722±0,02	0,4746±0,02	0,6592±0,05	0,6885±0,07
20:3n6	1,5793±0,09	1,5903±0,06	1,5132±0,06	1,6736±0,03
20:4n6	24,6240±0,30	26,6430±0,33 <sup>cx</sup>	25,0200±0,24	26,3510±0,28 <sup>bx</sup>
20:5n3	0,4526±0,02	0,4254±0,01	0,4195±0,01	0,4906±0,03
22:2	0,1543±0,008	0,1346±0,007	0,1589±0,01	0,1590±0,01
22:6n3	4,4561±0,05	5,1689±0,04 <sup>c</sup>	4,9128±0,04 <sup>b</sup>	4,9454±0,06 <sup>b</sup>
PUFA	51,3050±0,22	52,2971±0,29 <sup>dx</sup>	51,6138±0,25	50,3286±0,15 <sup>cy</sup>
ΣUSFA	61,5736±0,26	61,3235±0,21 <sup>x</sup>	60,7124±0,20 <sup>b</sup>	60,3743±0,27 <sup>c</sup>
18:2n6	19,0910±0,22	17,5450±0,37 <sup>bx</sup>	18,6080±0,25	15,7280±0,23 <sup>dz</sup>
18:3n6	0,1714±0,01	0,1753±0,007	0,1846±0,01	0,1476±0,01
20:2n6	0,5722±0,02	0,4746±0,02	0,6592±0,05	0,6885±0,07
20:3n6	1,5793±0,09	1,5903±0,06	1,5132±0,06	1,6736±0,03
20:4n6	24,6240±0,30	26,6430±0,33 <sup>cx</sup>	25,0200±0,24	26,3510±0,28 <sup>bx</sup>
W <sub>6</sub>	46,0379±0,23	46,4283±0,26	45,985±0,22	44,5887±0,14 <sup>dz</sup>
18:3n3	0,2041±0,02	0,1400±0,01 <sup>b</sup>	0,1376±0,01 <sup>b</sup>	0,1449±0,01 <sup>b</sup>
20:5n3	0,4526±0,02	0,4254±0,01	0,4195±0,01	0,4906±0,03
22:6n3	4,4561±0,05	5,1689±0,04 <sup>c</sup>	4,9128±0,04 <sup>b</sup>	4,9454±0,06 <sup>b</sup>
W <sub>3</sub>	5,1128±0,15	5,7343±0,15 <sup>b</sup>	5,4699±0,14	5,5809±0,16

K grubuna göre diğer grupların istatistiksel farklılıkları a: p>0.05, b: p<0.05, c: p<0.01, d: p<0.001

E grubuna göre diğer grupların istatistiksel farklılıkları x: p<0.05, y: p<0.01, z: p<0.001

Karaciğer dokusu yağ asitleri düzeyleri incelendiğinde; K grubu 16:0 yağ asit düzeyine göre C ve CE gruplarında azalma tespit edildi ( $p<0.05$ ). K grubu 18:0 yağ asit düzeyine göre diğer grupların seviyelerinde artış gözlemlendi ( $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ). E ve CE grupları  $\Sigma$ SFA düzeyleri K grubundan yüksek çıktığı saptandı ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). K grubu 18:1n9 düzeyine göre diğer grupların seviyelerinde azalma tespit edildi ( $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ). E ve C gruplarının MUFA düzeyleri K grubuna göre azaldığı gözlemlendi ( $p<0.001$ ). C ve CE grupları 18:2n6 yağ asidi düzeyi K grubuna göre azaldığı tespit edildi ( $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ). K grubu 18:3n3 düzeyine göre diğer gruplarda azalma gözlemlendi ( $p<0.05$ ). C ve CE grupları 20:4n6 düzeyleri K grubuna göre yüksek çıktığı saptandı ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). K grubu 22:6n3 düzeyine göre diğer grupların yağ asit düzeyleri arttığı gözlemlendi ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). K grubu  $\Sigma$ USFA düzeyine göre E ve CE gruplarında azalma tespit edildi ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). C grubu PUFA düzeyi K grubuna yüksek çıktığı saptandı ( $p<0.001$ ). C grubu  $W_3$  düzeyi K grubuna göre yüksek çıktığı saptandı ( $p<0.05$ ).

**Tablo 5.10. Karaciğer dokusu K, C, R ve CR grupları yağ asitleri**

Gruplar	K	C	R	CR
14:0	0,2321±0,02	0,2555±0,01 <sup>d</sup>	0,1350±0,007 <sup>c</sup>	0,2222±0,01 <sup>c</sup>
15:0	0,5720±0,05	0,5465±0,04	0,6236±0,05	0,7707±0,03 <sup>bx</sup>
16:0	17,0210±0,35	17,2290±0,35 <sup>c</sup>	15,3120±0,36 <sup>c</sup>	15,8170±0,35 <sup>b</sup>
17:0	1,2701±0,04	1,2108±0,06	1,4215±0,09	1,5580±0,04
18:0	15,9660±0,52	15,2290±0,23 <sup>z</sup>	18,2190±0,50 <sup>d</sup>	15,6217±0,15 <sup>b</sup>
20:0	0,3316±0,03	0,3456±0,03	0,2753±0,01	0,2548±0,01 <sup>b</sup>
24:0	1,8457±0,07	1,6161±0,03 <sup>bx</sup>	1,3081±0,03 <sup>c</sup>	1,3798±0,03 <sup>b</sup>
ΣSFA	37,2385±0,23	36,4325±0,26 <sup>bx</sup>	37,2945±0,23	35,6242±0,25 <sup>dz</sup>
16:1n7	1,3627±0,02	1,6638±0,08 <sup>bz</sup>	0,5349±0,02 <sup>d</sup>	1,5518±0,06 <sup>bz</sup>
17:1	0,7374±0,01	0,6461±0,02 <sup>cz</sup>	0,4215±0,01 <sup>d</sup>	0,7123±0,01 <sup>z</sup>
18:1n9	8,8510±0,46	8,8619±0,14 <sup>x</sup>	7,1068±0,45 <sup>b</sup>	8,0829±0,73
24:1n9	0,5724±0,07	0,7006±0,02 <sup>y</sup>	1,0618±0,06 <sup>d</sup>	1,2266±0,08 <sup>d</sup>
MUFA	11,5235±0,19	11,8724±0,23 <sup>z</sup>	9,1250±0,27 <sup>d</sup>	11,5736±0,25 <sup>z</sup>
18:2n6	17,5180±0,23	18,5700±0,20 <sup>c</sup>	18,1550±0,26 <sup>b</sup>	18,0730±0,28
18:3n6	0,1768±0,01	0,2284±0,01 <sup>bx</sup>	0,1807±0,01	0,2351±0,01 <sup>cy</sup>
18:3n3	0,2030±0,05	0,2905±0,10	0,3270±0,04	0,1086±0,007
20:2n6	0,4907±0,01	0,5182±0,03 <sup>x</sup>	0,6696±0,05 <sup>c</sup>	0,6704±0,04 <sup>c</sup>
20:3n6	1,4738±0,04	1,6679±0,10 <sup>b</sup>	1,5075±0,04	1,5392±0,04
20:4n6	25,799±0,30	24,922±0,30 <sup>x</sup>	25,982±0,46	25,629±0,34
20:5n3	0,3636±0,02	0,4664±0,01 <sup>bx</sup>	0,4355±0,02	0,4723±0,02
22:2	0,1455±0,01	0,2120±0,01 <sup>c</sup>	0,1949±0,02 <sup>b</sup>	0,1901±0,01
22:6n3	5,0676±0,13	4,8197±0,16 <sup>c</sup>	6,1283±0,40 <sup>b</sup>	5,8845±0,29 <sup>b</sup>
PUFA	51,2380±0,20	51,6951±0,23 <sup>z</sup>	53,5805±0,24 <sup>d</sup>	52,8022±0,18 <sup>cy</sup>
ΣUSFA	62,7615±0,22	63,5675±0,25 <sup>bx</sup>	62,7055±0,24	64,3758±0,27 <sup>dz</sup>
18:2n6	17,5180±0,53	18,5700±0,40	18,1550±0,32	18,0730±0,36
18:3n6	0,1768±0,01	0,2284±0,01 <sup>bx</sup>	0,1807±0,01	0,2351±0,01 <sup>cy</sup>
20:2n6	0,4907±0,01	0,5182±0,03 <sup>x</sup>	0,6696±0,05 <sup>c</sup>	0,6704±0,04 <sup>c</sup>
20:3n6	1,4738±0,04	1,6679±0,10 <sup>b</sup>	1,5075±0,04	1,5392±0,04
20:4n6	25,799±0,30	24,922±0,30 <sup>x</sup>	25,982±0,46	25,629±0,34
W <sub>6</sub>	45,4583±0,18	45,9065±0,21 <sup>x</sup>	46,4948±0,24 <sup>d</sup>	46,1467±0,23 <sup>c</sup>
18:3n3	0,2030±0,05	0,2905±0,10	0,3270±0,04	0,1086±0,007
20:5n3	0,3636±0,02	0,4664±0,01 <sup>bx</sup>	0,4355±0,02	0,4723±0,02
22:6n3	5,0676±0,13	4,8197±0,16 <sup>c</sup>	6,1283±0,40 <sup>b</sup>	5,8845±0,29 <sup>b</sup>
W <sub>3</sub>	5,6342±0,14	5,5766±0,18 <sup>z</sup>	6,8908±0,14 <sup>d</sup>	6,4654±0,20 <sup>dz</sup>

K grubuna göre diğer grupların istatistiksel farklılıkları a: p>0.05, b: p<0.05, c: p<0.01, d: p<0.001

R grubuna göre diğer grupların istatistiksel farklılıkları x: p<0.05, y: p<0.01, z: p<0.001



Karaciğer dokusu yağ asitleri düzeyleri incelendiğinde; K grubu 16:0 yağ asit düzeyine göre R ve CR gruplarında azalma gözlemlendi ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). K grubu 18:0 yağ asidine göre R grubunda önemli düzeyde artış gözlemlendi ( $p<0.001$ ). C ve CR grubu 18:0 düzeyi R grubuna göre önemli düzeyde azaldığı tespit edildi ( $p<0.001$ ). R ve K grupları  $\Sigma$ SFA düzeyine göre CR grubunda azalma gözlemlendi ( $p<0.001$ ). K grubu 16:1n7 yağ asidi düzeyine göre C ve CR gruplarında artış tespit edilirken ( $p<0.05$ ), R grubunda önemli düzeyde azalma gözlemlendi ( $p<0.001$ ). K grubu 18:1n9 düzeyine göre R grubunda azalma saptandı ( $p<0.05$ ). K grubu 18:2n6 yağ asidi düzeyine göre C ve R gruplarında artış gözlemlendi ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). R ve CR grubu PUFA düzeyi K grubuna göre artarken ( $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ), K ve C grupları arasında istatistiksel fark gözlemlenmedi ( $p>0.05$ ). K grubu  $\Sigma$ USFA düzeyine göre C ve CR gruplarında artış gözlemlendi ( $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ). K grubu  $W_6$  ve  $W_3$  düzeylerine göre R ve CR gruplarında artış tespit edildi ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ).

## 6. TARTIŞMA

Bu çalışmada CCl<sub>4</sub> ve Etil alkol verilmiş sıçanlarda *Cyclotrichium niveum*'ün plazma, karaciğer ve beyin dokularındaki MDA, GSH, katalaz, GSH-Px ve yağ asitleri düzeylerine etkisi incelendi.

CCl<sub>4</sub> mağruziyeti sonucunda üretilen reaktif oksijen türlerinin lipid peroksidasyona neden olduğu bilinmektedir. Üretilen reaktif oksijen türleri hücrenin fosfolipid zarı ile tepkimeye girer. MDA, lipid peroksidasyon ürünüdür (Raj ve vd. 2014). Çalışmamızda, incelenen tüm doku örneklerinde Kontrol grubuna göre CCl<sub>4</sub>'ün MDA düzeylerinde önemli artışlar gözlemlendi. CCl<sub>4</sub> verilen sıçan dokularında MDA düzeylerindeki artışlar bu maddenin oksidatif stresi arttırdığını göstermektedir. Ayrıca CCl<sub>4</sub> verilen rat dokularında genel olarak GSH, GSH-Px ve CAT enzim aktivitelerinde de Kontrol grubuna göre azalmalar gözlemlendi. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada CCl<sub>4</sub> verilen fare ve sıçan dokularında yüksek MDA düzeyleri tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda antioksidan enzim sistemindeki enzim aktivitelerinde azalmalar rapor edildi. Zhang vd. (2013) yaptıkları çalışmada, CCl<sub>4</sub> uygulanan fare karaciğer dokusunda AST, ALT ve MDA düzeylerini arttırdığı, CAT, GSH-Px, GSH ve SOD düzeylerini ise azalttığı bildirmiştir. Bu çalışmada CCl<sub>4</sub>'ün oluşturduğu karaciğer hasarına karşı *Rosa laevigata* bitkisinin düzeltici etkileri tespit edildi. Bu bitki içerisinde ise polifenol, terpen türevli maddelerin olduğu bildirilmiştir (Zhang ve vd. 2013). Yu vd. (2014) tarafından yapılan çalışmada CCl<sub>4</sub> verilen fare karaciğer dokularında AST, ALT ve MDA düzeylerinde artışlar olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca CCl<sub>4</sub>'ün GSH, GSH-Px ve SOD düzeylerini azalttığı bildirildi. CCl<sub>4</sub>'ün oluşturduğu karaciğer hasarına karşı geleneksel tıpta kullanılan *Dioscorea nipponica* bitkisinin bu parametrelere olumlu etkileri belirtilmiştir. Bu bitki içerisindeki biyokimyasal maddelerin antioksidan, antivirüs, antiinflamatuvar ve antikanser aktiviteleri olduğu rapor edildi (Yu ve vd. 2014). *Actinopteris radiata* (Sw). bitkisi geleneksel tıpta kullanılmaktadır. CCl<sub>4</sub> uygulanan rat dokularında yüksek MDA düzeyi ve düşük SOD, CAT, GSH-Px ve GSH düzeylerini bu bitki ekstraktının düzeltici yönde etkileri bildirilmiştir (Manubolu ve vd. 2014). CCl<sub>4</sub> ile yapılan başka bir çalışmada, CCl<sub>4</sub> verilen fare karaciğerlerinde oluşan toksikiteye karşı *Schisandra chinensis* polen ekstraktının etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada CCl<sub>4</sub> serumda AST ve ALT düzeylerinin yüksek çıktığı bulunmuştur. Karaciğer dokusunda

artan MDA düzeyi ile azalan SOD ve GSH-Px enzim aktiviteleri tespit edildi. Bu bitki ekstraktının ise olumsuz parametreleri düzeltici yönde etkileri tespit edilmiştir (Cheng ve vd. 2013).

Çalışmamızda CCl<sub>4</sub>'ün oluşturduğu olumsuz etkileri *Cyclotrichium niveum* bitki ekstraktının uygulanması sonucunda birçok biyokimyasal parametrelerde etkilerini olumlu yönde görmekteyiz. CCl<sub>4</sub>'ün dokularda oluşturduğu yüksek MDA düzeyini azaltması, azalan GSH, GSH-Px ve CAT enzim aktivitelerini arttırması bu sonucu desteklemektedir. *Cyclotrichium niveum* içerisinde birçok biyokimyasal parametreler tespit edilmiştir. Bu bitki yaprağı içerisinde flavonoid ve triterpenoidlerin olduğu tespit edildi. Ayrıca yoğun olarak esansiyel yağlar tespit edilmiştir. Bunlar içerisinde plügenon ve izomentol olduğu rapor edilmiştir (Gülçin ve vd. 2008). Son yıllarda yapılan önemli çalışmalar bu bitkinin güçlü antioksidan kapasiteye sahip olduğu bildirildi (Emen ve vd. 2009). Ayrıca Gülçin vd. (2008) tarafından yapılan çalışmada bu bitkinin ekstraktlarının antioksidan ve antimikrobiyal etkilerinin olduğu rapor edilmiştir (Gülçin ve vd. 2008). CCl<sub>4</sub>'ün oluşturduğu oksidatif stresi *Cyclotrichium niveum* bitki ekstraktının azalttığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, etil alkol verilen sıçan dokularında lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeylerinde artış gözlemlendi. Özellikle karaciğer ve beyin dokularında etil alkol verilen grupların GSH düzeyi ile GSH-Px ve CAT enzim aktivitelerini azalttığı gözlemlendi. Genel olarak kombinasyonlu gruplarda *Cyclotrichium niveum*'ün etkisiyle GSH düzeyi ile GSH-Px ve katalaz enzim aktivitelerini arttırdığı tespit edildi. Etil alkol alan sıçan, fare ve insan dokularında bu maddelerin birçok olumsuz etkileri olduğu rapor edilmiştir. Etil alkol uygulaması sonucunda sıçan karaciğer ve böbrek dokularında yüksek MDA düzeyi ve düşük SOD, CAT, GSH-Px enzim aktivitesi tespit edilmiştir (Pandaboina ve vd. 2012). Kronik alkol uygulaması yapılan farelerde karaciğer hasarı tespit edildi. Bu çalışmada etil alkol grubunda MDA düzeyinin oldukça yüksek çıktığı, GSH düzeyi ile GSH-Px enzim aktivite düzeyinin düşük çıktığı belirtilmiştir (Rong ve vd. 2012). *Thespesia populnea* ve *Curcuma Longa* geleneksel tıpta kullanılan bitkilerdendir. *Thespesia populnea* ekstraktının etil alkol uygulanan sıçanlarda, etil alkolün olumsuz biyokimyasal parametrelerini düzeltici yönde etki ettiği rapor edilmiştir (Pandaboina ve vd. 2012). *Curcuma Longa* içeriğinde yoğun olarak

bulunan curcumin maddesinin ise etil alkol uygulanan fareler üzerine olumlu biyokimyasal etkileri açıklandı (Rong ve vd. 2012). Etil elkolün oluşturduğu oksidatif strese karşı *Cyclotrichium niveum* bitki ekstraktının lipid peroksidasyonunu azalttığı ve antioksidan sistem üzerine olumlu etkileri olduğunu düşünmekteyiz.

Karaciğer dokusu CCl<sub>4</sub> verilen grubun yağ asit değişimleri incelendiğinde, 16:0 grubuna göre C grubunda artış, R ve CR gruplarında azalma gözlemlendi. Özellikle 18:0 yağ asidinin Kontrol grubuna göre R grubunda önemli düzeyde arttığı tespit edildi. Kontrol grubu 16:1n7 yağ asidi düzeyine göre R grubunda azalırken, R grubuna göre CR grubunda önemli düzeyde artış olduğu saptandı. R grubu 22:6 yağ asidi düzeyi Kontrol grubuna göre yüksek çıktığı gözlenirken, MUFA düzeyinin azaldığı tespit edildi. C grubunun ΣUSFA düzeyi Kontrol grubuna göre arttığı gözlemlendi. Karaciğer dokusu Etil alkol verilen grubun yağ asit düzeyler değişimi incelendiğinde, C grubu 16:0, 18:1, 24:1, 18:2, 18:3n3, PUFA ve ΣUSFA düzeyleri Kontrol grubuna göre azaldığı tespit edildi.

Sonuçlarımıza göre karaciğer dokusu üzerine CCl<sub>4</sub> ve Etil alkolün yağ asit metabolizmasına etki edildiği düşünülmektedir. Steroil CoA desaturaz enziminin, 16:0 ve 18:0 substrat olarak kullanıldığı bilinmektedir. Bu yağ asitleri 16:1n7 ve 18:1n9 gibi yağ asitlerinin oluşumunu gerçekleştirir. Özellikle Etil alkol verilen grubun 18:0 düzeyinin Kontrol grubuna göre artması ve 18:1n9 yağ asidin düşmesi bu enzimin olumsuz yönde etkilediğini düşünmekteyiz. *Cyclotrichium niveum* da bu enzimi benzer tarzda etkilemesine rağmen kombinasyonlu grupta 18:1n9 yağ asidi düzeyinin Etil alkol grubuna göre artması bu enzimi olumlu yönde etkilediğini düşünmekteyiz. *Cyclotrichium niveum* PUFA düzeylerini Kontrol grubuna göre artmasını bu bitki içeriğinde bulunan maddelerin PUFA üzerine olumlu etkileri olduğunu düşünmekteyiz. Özellikle ΣUSFA düzeyinin Etil alkol grubunda Kontrol grubuna göre azalması bu maddenin doymamış yağ asitlerini oksidasyona uğratarak yağ asit metabolizmasını olumsuz yönde etkilediğini düşünmekteyiz. Karaciğer dokusu CCl<sub>4</sub> verilen grupların yağ asit düzeylerinde ise *Cyclotrichium niveum*'un ΣUSFA, MUFA, 18:2n6, 18:3n6, 20:3n6 ve 16:1n9 düzeylerini Kontrol grubuna göre arttırması steroil CoA ve Δ desaturaz enzim aktivitelerini arttırdığını düşünmekteyiz. Özellikle CCl<sub>4</sub> verilen bireysel grupta 18:0'ın artması ve 18:1n9 düzeyini azaltması steroil CoA enziminin aktivitelerini

azalttığı düşünölmektedir. Ayrıca MUFA düzeyini de azalttığı görölmektedir. *Cyclotrichium niveum*'un etkisiyle kombinasyonlu grupta  $\Sigma$ USFA ve MUFA düzeylerinin R grubuna göre arttırması bu bitkilerin içinde bulunan biyokimyasal maddelerin olumlu yönde oksidasyonu engelleyebileceğini düşöndürmektedir.

Beyin dokusunda ise, Kontrol grubuna göre diğer gruplarını bireysel ve total yağ asitleri arasında önemli istatistiksel farkların olmayışı zararlı maddelerin ve *Cyclotrichium niveum*'un bu dokularda fazla düzeyde etkilerinin olmadığını düşönmekteyiz (Tvrzicka ve vd 2002, Özkaya 2007).

Sonuç olarak sıçanlarda diyetle *Cyclotrichium niveum*'un verilmesiyle incelenen dokularda, antioksidan sistemde etkili olan GSH, GSH-Px ve katalaz sistemine olumlu yönde etkileri görölmüştür. Ayrıca CCl<sub>4</sub> ve Etil alkolün oluşturduğu yüksek lipid peroksidasyonunu da engellediği göröldü. Özellikle karaciğer dokusunda bu bitki ekstraktının bireysel yağ asit düzeylerini de etkilediği gözlenmiştir. Bu çalışmanın, *Cyclotrichium niveum* ile ilgili yapılacak ileriki metabolizma çalışmaları için ışık tutacağını düşönmekteyiz.

## KAYNAKLAR

Abeer, M., Al-Dbass, Soad, K., Al- Daihan, Bhat, R.S., (2012). Agaricus blazei murill as an efficient hepatoprotective and antioxidant agent against CCl<sub>4</sub>-induced liver injury in rats, Saudi Journal of Biological Sciences, 19:303-309.

Aebi, H. (1974). Catalase. In methods of enzymatic analysis. Bergmeyer HU (ed.). Academic Press: New York, 673-677.

Alam, M.N., Bristi, N.J., Rafiquzzaman, M., (2013). Review on in vivo and in vitro methods evaluation of antioxidant activity, Saudi Pharmaceutical Journal, 21:143-152.

Alim, A., Goze, I., Cetin, A., Atas, A.D., Vural, N., Donmez, E., (2009). Antimicrobial activity of the essential oil of *Cyclotrichium niveum* (Boiss.) Manden. Et Scheng, African Journal of Microbiology Research, 3 8:422-425.

Alimi, H., Hfaeidh, N., Bouoni, Z., Sakly, Rhouma, M.K.B., (2012). Protective effect of *Opuntia ficus indica* f. *inermis* prickly pear juice upon ethanol-induced damages in rat erythrocytes, Alcohol, 46:235-243.

Barnett, J.P., Blindauer, C.A., Kassar, O., Khazaipoul, S., Martin, E.M., Sadler, P.J., Stewart, A.J., (2013). Allosteric modulation of zinc speciation by fatty acids, Biochimica et Biophysica Acta, 1830:5456–5464.

Baser, K.H.C., Sarikardaoglu, S., Tümen, G., (1994). The essential oil of *Cyclotrichium niveum* (Boiss.) Manden & Scheng, Journal of Essential Oil Research, 6:9-12.

Brito, N.J.N., Lopez, J.A., Nascimento, M.A.D., Macedo, J.B.M., et al. (2012). Antioxidant activity and protective effect of *Turnera ulmifolia* Linn. var. *Elegans* against carbon tetrachloride-induced oxidative damage in rats, Food and Chemical Toxicology, 50:4340–4347.

Carocho, M., Ferreira, I.C.F.R., (2013). A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives, Food and Chemical Toxicology, 51:15-25.

Cederbaum, A., Lu, Y., Wu, D., (2009). Role of oxidative stress in alcohol-induced liver injury, Arch Toxicol, 83:519–48.

Ceylan, M., Sener, S., Bayraktar, A.C., Kavutcu, M., (2010). Oxidative imbalance in child and adolescent patients with attention-deficit/hyperactivity disorder, Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 34:1491-1494.

Cheaha, D., Sawangjaroen, K., Kumarnsit, E., (2014). Characterization of fluoxetine effects on ethanol withdrawal-induced cortical hyperexcitability by EEG spectral power in rats, Neuropharmacology, 77:49-56.

Cheng, N., Ren, N., Gao, H., Lei, X., Zheng, J., Cao, W., (2013). Antioxidant and hepatoprotective effects of Schisandra chinensis pollen extract on CCl<sub>4</sub>-induced acute liver damage in mice, *Food and Chemical Toxicology*, 55 : 234-240.

Christie, W.W., (1992). *Gas Chromatography and Lipids*The Oil Press, Glaskow, 302.

Cohen, J., Nagy, L.E., (2011). Pathogenesis of alcoholic liver disease: interactions between parenchymal and non-parenchymal cells, *Journal of Digestive Diseases*, 12:3-9.

Çetinus, Ş.A., Göze, İ., Saraç, B., Vural, N., (2007). Scavenging effect and antispasmodic activity of the essential oil of *Cyclotrichium niveum*, *Fitoterapia*, 78:129-133.

Dağ, Ü., (2012). Kursun asetat ile oksidatif strese mağruz bırakılan siçan dokularında bazı biyokimyasal parametreler üzerine Naringenin'in etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Adıyaman.

Das, S.K., Mukherjee, S., (2010). Long-term ethanol consumption leads to lung tissue oxidative stress and injury, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 3: 414-420.

Dirmenci, T., Dundar, E., Deniz, G., Arabacı, T., Martin, E., Jamzad, Z., (2010). Morphological, karyological and phylogenetic evaluation of *Cyclotrichium*: a piece in the tribe Mentheae puzzle, *Turk J Bot*, TUBİTAK, 34; 159-170.

Dundar, Y., Aslan, R., (2000). Hekimlikte Oksidatif Stres ve Antioksidanlar, A.K.U. Yayın no: 29. Uyum Ajans Ankara, 1. Basım.

Elsherbiny, M.E., Emara, M., Godbout, R., (2013). Interaction of brain fatty acid-binding protein with the polyunsaturated fatty acid environment as a potential determinant of poor prognosis in malignant glioma, *Progress in Lipid Research*, 52:562-570.

Emen, S., Ceken, B., Kızıl, G., Kızıl, M., (2009). DNA damage protecting activity and in vitro antioxidant potential of the methanol extract of *Cyclotrichium niveum*, *Pharmaceutical biology*, 47:3, 219-229.

Fang, H., Lin, W., (2008). Corn oil enhancing hepatic lipid peroxidation induced by CCl<sub>4</sub> does not aggravate liver fibrosis in rats, *Food and Chemical Toxicology*, 46:6, 2267-2273.

Freitas, M.B., Moreira, E.A. M., Filho, D.W., Faccin, G.L., Trindade, E.B.S.M., Batista, S.M.M., Fagundes, R. L. M., (2014). Ethanol in lactation promotes oxidative stress in different phases of rat offspring, *e-SPEN Journal*:1-6.

Goldania, H.A.S., Matheb, U.S., Ramosa, A. R.L., Costaa, T.G., Winkelmann, L. V., Meurer, V., Vieira, L., S. M.G., Kielinga, C. O., Silveira, T.R., (2007). The role of food restriction on CCl<sub>4</sub>-induced cirrhosis model in rats, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 58:331-337.

Göker, B., Özmen, R., (2009). Sıçanlarda ısırgan otu (*Urtica Dioica L.*) yaprağı ile beslenmenin akut karbon tetraklorür uygulamasına bağlı gelişen karaciğer hasarı üzerine koruyucu etkisi, *F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg*, 23, 2:77-80.

Gönenç, S., Uysal, N., Açıkgöz, O., Kayatekin, B. M., Sönmez, A., Kıray, M., Aksu, İ., Güleçer, B., Topçu, A., Şemin, İ., (2005). Effects of melatonin on oxidative stress and spatial memory impairment induced by acute ethanol treatment in rats, *Physiol. Res.*, 54: 341-348.

Gulcin, I., Tel, A. Z., Kirecci, E., (2008). Antioxidant, antimicrobial, antifungal, and antiradical activities of *Cyclotrichium Niveum* (BOISS.) Manden and Scheng, *International Journal of Food Properties*, 11: 450–471.

Hara, A., Radin, NS, (1978). Lipid extraction of tissues with a low-toxicity solvent, *Analytical Biochemistry*, 90:420-426.

Hermenean, A., Ardelean, A., Stan, M., Herman, H., Mihali, C.V., Costache, M., Dinischiotu, A., (2013). Protective effects of naringenin on carbon tetrachloride-induced acute nephrotoxicity in mouse kidney, *Chemico-Biological Interactions*, 205 :138–147.

Hsouna, A.B., Saoudi, M., Trigui, M., Jamoussi, K., Boudawara, T., Jaoua, S., Feki, A.E., (2013). Characterization of bioactive compounds and ameliorative effects of *Ceratonia siliqua* leaf extract against CCl<sub>4</sub> induced hepatic oxidative damage and renal failure in rats, *Food and Chemical Toxicology*, 49:3183–3191.

Hu, C., Ge, F., Hyodo, E., Arai, K., Iwata, S., Lobdell, H., Walewski, J.L., Zhou, S., Clugston, R.D., Jiang, H., Zizola, C.P., Bharadwaj, K.,G., Blaner, W.S., Homma, S., Schulze, P.C., Goldberg, I. J., Berk, P.D., (2013). Chronic ethanol consumption increases cardiomyocyte fatty acid uptake and decreases ventricular contractile function in C57BL/6J mice, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 59:30-40.

Hung, M.Y., Fu, T.Y., Shih, P.H., Lee, C.P., Yen, G.C., ( 2006). Du-Zhong (*Eucommia ulmoides* Oliv.) leaves inhibits CCl<sub>4</sub>-induced hepatic damage in rats, *Food Chem. Toxicol*, 44:1424–1431.

Iredale, J.P., Benyon, R.C., Pickering, J., (1998). Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. *J Clin Invest.*, 102:538–549.

İliçin, G., Biberöglü, K., Süleymanlar, G., Ünal, S., (2005). İç Hastalıklar, Güneş Kitapevi, Ankara.



Kaphalia, L., Calhoun, W.J., (2013). Alcoholic lung injury: Metabolic, biochemical and immunological Aspects, *Toxicology Letters*, 222 171-179.

Karaca, E., Aytac, S., (2007). Yağ bitkilerinde yağ asitleri kompozisyonu üzerine etki eden Faktörler, *OMÜ Zir. Fak. Dergisi*, 22(1): 123–31.

Karakus, E., Karadeniz, A., Simsek, N., Can, I., Karac, A., Yildirim, S., Kalkane, Y., Kisaa, F., (2011). Protective effect of *Panax ginseng* against serum biochemical changes and apoptosis in liver of rats treated with carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>), *Journal of Hazardous Materials*, 19 :208-213.

Khan, M. R., Zehra, H.,(2013). Amelioration of CCl<sub>4</sub>-induced nephrotoxicity by *Oxalis corniculata* in rat, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 65:327– 334.

Khan, M.R., Siddique, F., (2012). Antioxidant effects of *Citharexylum spinosum* in CCl<sub>4</sub> induced nephrotoxicity in rat, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64:349–355.

Khan, R.A., Khan, M.R.,, Sahreen, S., (2013). Attenuation of CCl<sub>4</sub>-induced hepatic oxidative stress in rat by *Launaea procumbens*, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 65: 319-326.

Kitiz, B., (2011). Karbon Tetraklorür (CCl<sub>4</sub>) Verilen Rat Böbrek Dokularında Oksidan/Antioksidan Sistemlerin Araştırılması, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara.

Kumar, K.J. S., Liao, J., Xiao, J., Vani, M.G., Wang, S., (2012). Hepatoprotective effect of lucidone against alcohol-induced oxidative stress in human hepatic HepG2 cells through the up-regulation of HO-1/Nrf-2 antioxidant genes, *Toxicology in Vitro*, 26: 700–708.

Lartillot, S., Kadziora, P., Athios, A. (1988). Purification and Characterization of New Fungal Catalase, *Preparative Biochemistry*, 18(3):241-246.

Lavrentiadou, S.N., Tsantarliotou, M.P., Zervos, I. A., Nikolaidis, E., Georgiadis, M. P., Taitzoglou, I.A., (2013). CCl<sub>4</sub> induces tissue-type plasminogen activator in rat brain; protective effects of oregano, rosemary or vitamin E, *Food and Chemical Toxicology*.

Lawrence, R.A., Burk, R.F., (1976). Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. *Bioch Bioph Res Commun*. 71(4):952-958.

Lee, G., Bhandarya, B., Lee, E., Park, J., Jeong, K., Kim, I., (2011). The roles of ER stress and P450 2E1 in CCl<sub>4</sub>-induced steatosis, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 43:1469–1482.

Lieber, C.S., DeCarli, L.M., and Sorrel, M.F., (1989). Experimental methods of ethanol administration, *Hepatology*, 10(4):501-51.

Lima, C.F., Fernandes-Ferreira, M., Pereira-Wilson, C., (2007). Drinking of *Salvia officinalis* tea increases CCl<sub>4</sub>-induced hepatotoxicity in mice, *Food and Chemical Toxicology*, 45:456–464.

Lowry, O.H., Rosenbrough, N.J., Farr, A.L., Randall, R.J., (1951). Protein measurement with folin phenol reagent. *J Biol Chem.*, 193(1), 265-275.

Lü, J., Lin, P., Yao, Q., Chen, C., (2010). Chemical and molecular mechanisms of antioxidants, Experimental approaches and model systems: *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 14(4):840-860.

Ma, J., Ding, J., Zhang, L., Liu, C., (2014). Hepatoprotective properties of sesamin against CCl<sub>4</sub> induced oxidative stress-mediated apoptosis in mice via JNK pathway, *Food and Chemical Toxicology*, 64: 41–48.

Maes, M., Galecki, P., Chang, Y. S., Berk, M., (2011). A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35:676–692.

Manubolu, M., Goodla, L., Ravilla, S., Thanasekaran, J., Dutta, P., Malmlöf, K., Obulum, V. R., (2014). Protective effect of *Actinopterys radiata* (Sw.) Link. against CCl<sub>4</sub> induced Oxidative stress in albino rats, *Journal of Ethnopharmacology*.

Maturua, P., Reddy, V. D., Padmavathia, P., Varadacharyulu, N., (2012). Ethanol induced adaptive changes in blood for the pathological and toxicological effects of chronic ethanol consumption in humans, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64: 697–703.

Mercan, U., (2004). Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi, *Y.Y.U. Vet. Fak. Derg.*, 15 1,2:91-96.

Mihailovic, V., Mihailovic, M., Uskokovic, A., Arambasic, J., Misic, D., Stankovic, V., Katanic, J., Mladenovic, M., Solujic, S., Matic S., (2013). Hepatoprotective effects of *Gentiana asclepiadea* L. extracts against carbon tetrachloride induced liver injury in rats, *Food and Chemical Toxicology*, 52:83-90.

Moore, C.F., Protzuk, O.A., Johnson, B.A., Lynch, W.J., (2014). The efficacy of a low dose combination of topiramate and naltrexone on ethanol reinforcement and consumption in rat models, *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 116:107–115.

Moutaerya, M., A., Rayesb, H. A., Swailamb, R. Al., Elfaki, I., Khand, H. A., Arshaduddinc, M., Tariqc, M., (2012). Protective effect of a cysteine prodrug and antioxidant, L-2-oxothiazolidine-4-carboxylate, against ethanol-induced gastric lesions in rats, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64:233– 237.

Opoku, A.R., Ndlovu, I.M., Terblanche, S.E., Hutchings, A.H., (2007). In vivo hepatoprotective effects of *Rhoicissus tridentata* subsp. *cuneifolia*, a traditional Zulu medicinal plant, against CCl<sub>4</sub>-induced acute liver injury in rats, *South African Journal of Botany*, 7:372–377.

Özkaya, A., (2007). Oksidatif Strese Maruz Kalan Ratların Bazı Biyokimyasal Parametrelerine Hesperetin Ve Ellagik Asidin Etkisi, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Elazığ.

Pandanaboina, S.C., Kondeti, S. R., Rajbanshi, S. L., Kunala, P. N., Pandanaboina, S., Pandanaboina, M. M., Wudayagiri, R., (2012). Alterations in antioxidant enzyme activities and oxidative damage in alcoholic rat tissues: Protective role of *Thespesia populnea*, *Food Chemistry*, 132:150–159.

Petitpasa, F., Sichelb, F., Hébertb, B., Lagadub, S., Beljeand, M., Pottier, D., Laurentiea, M., Prevostb, V., (2013). Effects of alcohol consumption on biomarkers of oxidative damage to DNA and lipids in ethanol-fed pigs, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 65:263– 269.

Placer, Z.A., Cushman, L.L., Johnson, B.C., (1966). Estimation of product of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biochemical systems. *Anal Biochem.*, 16(2):359-364.

Raj, S., Gothandam, K.M., (2014). Hepatoprotective effect of polyphenols rich methanolic extract of *Amorphophallus commutatus* var. *wayanadensis* against CCl<sub>4</sub> induced hepatic injury in swiss albino mice, *Food and Chemical Toxicology* 67:105-112.

Ramasamy, P., Subhapradha, N., Shanmugam, V., Shanmugam, A., (2014). Protective effect of chitosan from *Sepia kobeensis* (Hoyle 1885) cuttlebone against CCl<sub>4</sub> induced hepatic injury Pasiyappazham, *International Journal of Biological Macromolecules*, 65:559–563.

Reddy, V.D., Padmavathi, P., Hymavathi, R., Maturu, P., Varadacharyulu, N.Ch., (2014). Alcohol-induced oxidative stress in rat liver microsomes: Protective effect of *Emblca officinalis*, *Pathophysiology*.

Rong, S., Zhao, Y., Bao, W., Xiao, X., Wang, D., Nussler, A. K., Yan, H., Yao, P., Liu, L., (2012). Curcumin prevents chronic alcohol-induced liver disease involving decreasing ROS generation and enhancing antioxidative capacity, *Phytomedicine*, 19:545-550.

Sedlak, J., Lindsay, R.H. (1968). Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal. Biochem*, 25(1):192-205.

Senanayake, S.P.J. N., (2013). Green tea extract: Chemistry, antioxidant properties and food applications A review, *Journal Of Functional Foods*.

Simmonds, P.G., Cunnold, D.M., Weiss, R.F., Prinn, R.G., Fraser, P.J., McCulloch, A., Alyea, F.N., Doherty, S. O', (1998). Global trends and emission of CCl<sub>4</sub> from in situ background observations from July 1978 to June 1996, *J. Geophys. Res.*, 103:16017-16027.

Slater, T.F., Cheeseman, K.H., Davie, M.J., Proudfoot, K., Xin W. (1987). Free radical mechanisms in relation to tissue injury, *Proc. Nutr. Soc.*, 46:1-12.

Somogyi, A, Rosta, K, Pusztai, P, et al. (2007). Antioxidant measurements, *Physiol Meas*; 28:41-15.

Sowndhararajan, K., Joseph, J. M., Manian, S., (2013). Antioxidant and free radical scavenging activities of indian acacias: *Acacia Leucophloea* (Roxb.) Willd., *Acacia Ferruginea* Dc., *Acacia Dealbata* Link. and *Acacia Pennata* (L.) Willd, *International Journal of Food Properties*, 16:1717 -1729.

Tvrzicka E., Vecka M., Stankova B., Zak A., (2002). Analysis of fatty acids in plasma lipoproteins by gas chromatography-flame ionization detection Quantitative aspects, *Analytica Chimica Acta*, 465:337–50.

Urrutia, E.C., Chaverri, J. P., Rodríguez, N.C., (2012). Acetonic and methanolic extracts of *Heterotheca inuloides*, and Quercetin, Decrease CCl<sub>4</sub>-Oxidative Stress in Several Rat Tissues, *Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 659165, 13.

Üstündag, B., Bahçecioglu, İ., H., Sahin, K., Gülcü, F., Düzgün, S., Özercan, İ., H., Gürsu, M.F., (2005). *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4,:263-271.

Wanga, D., Zhao, Y., Sun, Y., Yang, X., (2014). Protective effects of Ziyang tea polysaccharides on CCl<sub>4</sub>-induced oxidative liver damage in mice, *Food Chemistry*, 143:371–378.

Wu, J., Q., Kosten, T.R., Zhang, X.Y., (2013). Free radicals, antioxidant defense systems, and schizophrenia, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 46:200–206.

Xie, Q., Guo, F., Zhou, W.,(2012). Protective effects of cassia seed ethanol extract against carbon tetrachloride-induced liver injury in mice, *ABP*, 59: 265–270.

Yang, C., Fang, J., Hong, T., Wang, T., Zhou, Y., Lin, T., (2013). Potential antioxidant properties and hepatoprotective effects of an aqueous extract formula derived from three Chinese medicinal herbs against CCl<sub>4</sub>-induced liver injury in rats, *International Immunopharmacology*, 15:106–113.

Yu, H., Zheng, L., Yin, L., Xu, L., Qi, Y., Han, X., Xu, Y., Liu, K., Peng, J., (2014). Protective effects of the total saponins from *Dioscorea nipponica* Makino against carbon tetrachloride-induced liver injury in mice through suppression of apoptosis and inflammation, *International Immunopharmacology*, 19:233–244.

Zhang, F., Zhang, J., Li, Y., (2012). Corn oligopeptides protect against early alcoholic liver injury in rats, *Food and Chemical Toxicology*, 50 :2149–2154.

Zhang, S., Lu, B., Han, X., Xu, L., Qi, Y., Yin, L., Xu, Y., Zhao, Y., Liu, K., Peng, J., (2013). Protection of the flavonoid fraction from *Rosa laevigata* Michx fruit against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice, *Food and Chemical Toxicology*, 55:60–69.

Zira, A., Kostidis, S., Theodoridis, S., Sigalac, F., Engelsend, S.B., Andreadou, I., Mikrosa, E., (2013). <sup>1</sup>H NMR-based metabonomics approach in a rat model of acute liver injury and regeneration induced by CCl<sub>4</sub> administration, *Toxicology*, 303:115–124.

## **ÖZGEÇMİŞ**

Adı Soyadı : Kader UZUN  
Doğum Yeri: : Dereli/Giresun  
Doğum Tarihi: : 09.01.1989  
Medeni Hali: : Bekâr  
Yabancı Dili: : İngilizce

### **Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)**

Lise : İhsaniye Yabancı Ağırlıklı Lise  
Lisans : Adıyaman Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü  
(2008-2012)  
Yüksek Lisans : Adıyaman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim  
Dalı (2012-2014)