

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RATLARDA FORMALDEHİT TOKSİKASYONU İLE İNDÜKLENEN
NEFROTOKSİSİTE VE HEPATOKSİSİTEYE BAĞLI OLUŞTURULAN
OKSİDATİF STRES ÜZERİNE KAFEİK ASİT FENETİL ESTER'İN
KORUYUCU ETKİLERİ**

Öğr. Gör. Handan AYDIN KAHRAMAN

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Gözde ATİLA USLU

KARS-2019

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Handan AYDIN KAHRAMAN tarafından hazırlanmış olan “Ratlarda Formaldehit Toksikasyonu İle İndüklenen Nefrotoksisite ve Hepatoksisiteye Bağlı Oluşturulan Oksidatif Stres Üzerine Kafeik Asit Fenetil Ester’in Koruyucu Etkileri” adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonucunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği uyarınca oyb. i. c. l. i. ğ. i...... ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 25.01.2019

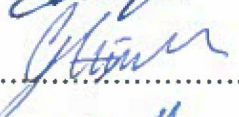
Adı Soyadı

İmza

Başkan : Prof. Dr. Ebru BARDAŞ

.....

Üye : Dr. Öğr. Üyesi GÖZDE ATILA USLU

.....

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Volkan GELEN

.....

Bu tezin kabulü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

Doç. Dr. Özgür ÇELEBİ

ÖNSÖZ

Bu araştırmanın her aşamasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım sayın danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Gözde ATILA USLU'ya saygı ve şükranlarımı sunarım.

Yüksek lisans eğitimime katkılarından dolayı Fizyoloji A.D tüm hocalarıma, tezimin deneysel kısmının laboratuvar çalışmalarında beni yalnız bırakmayan sayın Dr. Öğr. Üyesi Hamit USLU, Dr. Öğr. Üyesi Volkan GELEN, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa MAKAV, YL. Öğr. Rukiye ELMAS ve YL. Öğr. Ersin İNAN'na, tez aşamasında her türlü akademik desteğini hiç eksik etmeyen Sayın Hocam Prof. Dr. Ebru BARDAŞ'a, histopatolojik çalışmamda gerekli laboratuvar çalışması için yardımlarını esirgemeyen Kafkas Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Patoloji Anabilim Dalı doktorlarına ve Hatice BEŞEREN'e katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Her konuda desteğini esirgemeyen aileme, hayatımı güzelleştiren, hep arkamda durup gücüm, huzurum ve desteğim olmayı başarabilen sevgili eşim Öğr. Gör. Emrah KAHRAMAN'a, tezimi yazma aşamasında varlığını öğrendiğim ve küçük kıpırdanışlarıyla hazırlanma sürecinde bana keyif katan canım oğlum'a

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ	v
ŞEKİLLER	vii
RESİMLER	viii
TABLolar	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Formaldehit (FA)	5
2.1.1. FA Kullanım Alanları	5
2.1.2. FA Metabolizması	7
2.1.3. FA Toksikasyonu	8
2.1.3.1. Solunum Sistemi Üzerine Toksik Etkisi	9
2.1.3.2. Sindirim Sistemi Üzerine Toksik Etkisi	11
2.1.3.3. Sinir Sistemi Üzerine Toksik Etkisi	12
2.1.3.4. Ürogenital Sistem Üzerine Toksik Etkisi	13
2.1.3.5. Genotoksik ve Karsinojenik Etkileri	15
2.1.4. FA ve Oksidatif stres	16
2.2. Kafeik Asit Fenetil Ester (CAPE)	18
2.2.1. CAPE'nin Özellikleri	18
3. MATERYAL VE METOT	25
3.1. Materyal	25
3.1.1. Kullanılan Cihazlar	26
3.1.2. Kullanılan Diğer Malzemeler	27
3.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler	27
3.2. Metot	28
3.2.1. Çalışmada Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışları	28
3.2.1.1. Phosphate buffered saline (PBS) tamponu hazırlanması	28
3.2.1.2. Tiyobarbitürik asit (TBA) solüsyonu hazırlanması	28
3.2.1.3. Tris-buffer solüsyonu hazırlanması	28
3.2.1.4. Tris HCL buffer solüsyonu hazırlanması	29
3.2.1.5. Ditiobis-nitroblue-tetrazolium (DTNB) solüsyonu hazırlanması	29
3.2.1.6. Trichloric asit (TCA) solüsyonu hazırlanması	29
3.2.1.7. GSH solüsyonu hazırlanması	29
3.2.1.8. Cumene-hydroperoxide (CHPO) solüsyonu hazırlanması	29
3.2.2. Kan Örneklerinin alınması ve hazırlanması	29
3.2.3. Doku homojenatlarının hazırlanması	30
3.3. Biyokimyasal analizler	30
3.3.1. Kan numunelerinin biyokimyasal analizi	30

3.3.2. Doku numunelerinin biyokimyasal analizi	30
3.4. Histopatolojik Değerlendirme Yöntemi	31
3.5. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
4.1. Biyokimyasal Bulgular	32
4.1.1. Grupların MDA Düzeylerinin Karşılaştırılması	32
4.1.2. Grupların GSH Düzeylerinin Karşılaştırılması	34
4.1.3. Grupların GSH-Px Aktivitelerinin Karşılaştırılması	36
4.1.4. Grupların ALT, AST, LDH, Üre ve Kreatinin Düzeylerinin Karşılaştırılması	38
4.2.1. Karaciğer Dokusunun Histopatolojik Analizi	43
4.2.1. Böbrek Dokusunun Histopatolojik Analizi	44
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	45
6. KAYNAKLAR	51
7.ÖZGEÇMİŞ	65
8. EKLER	66

SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ

ADH	: Alkoldehidrogenaz
ALT	: Alaninaminotransferaz
AST	: Aspartataminotransferaz
CAPE	: Kaffeik Asit Fenetil Ester
CAT	: Katalaz
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
CK	: Kreatin Kinaz
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
FA	: Formaldehit
GSH	: Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GST	: Glutasyon S Transferaz
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırmaları
İNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit
İP	: İnter Peritoneal
KG	: Kilo Gram
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MDA	: Malondialdehit
MG	: Mili Gram
ML	: Mililitre
MPO	: Miyeloperoksidaz
NAD	: Nikotinamid Adenin Dinükleotide
NO	: Nitrik Oksit
OSHA	: Güvenlik ve Sağlık İdaresi
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
PON 1	: Paraoksonaz-1
PPM	: Parts Per Million
RNA	: Reoksiribonükleik asit

ROT : Reaktif Oksijen Türleri
SOD : Süperoksit Dismutaz
TAK : Total Antioksidan Kapasitesi
TOS : Total Oksidan Seviye
TSA : Total Sialik Asit



ŞEKİLLER

Şekil 1. Formaldehit metabolizması (Tulpule ve ark. 2013)	8
Şekil 2. Grupların Karaciğer dokusunda MDA düzeylerinin karşılaştırılması	32
Şekil 3. Grupların Böbrek dokusunda MDA düzeylerinin karşılaştırılması	33
Şekil 4. Grupların Karaciğer dokusunda GSH düzeylerinin karşılaştırılması	34
Şekil 5. Grupların Böbrek dokusunda GSH düzeylerinin karşılaştırılması	35
Şekil 6. Grupların Karaciğer dokusunda GSH-Px aktivitelerinin karşılaştırılması	36
Şekil 7. Grupların Böbrek dokusunda GSH-Px aktivitelerinin karşılaştırılması	37
Şekil 8. Grupların ALT düzeylerinin karşılaştırılması	38
Şekil 9. Grupların AST düzeylerinin karşılaştırılması	39
Şekil 10. Grupların LDH düzeylerinin karşılaştırılması	40
Şekil 11. Grupların üre düzeylerinin karşılaştırılması	41
Şekil 12. Grupların kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması	42

RESİMLER

Resim 1. Grupların Karaciğer Dokularının Histolojik Kesitleri 43

Resim 2. Grupların Böbrek Dokularının Histolojik Kesitleri 44



TABLÖLAR

Tablo 1. Sıçan Yemi Bileşimi

26



ÖZET

Ratlarda Formaldehit Toksikasyonu İle İndüklenen Nefrotoksisite ve Hepatoksisiteye Bağlı Oluşturulan Oksidatif Stres Üzerine Kafeik Asit Fenetil Ester'in Koruyucu Etkileri

Bu çalışmada, formaldehit (CH₂O) ile oluşturulan hepatotoksisite ve nefrotoksisiteye bağlı gelişen oksidatif stres üzerine, Kafeik Asit Fenetil Ester (CAPE)'in koruyucu etkilerini belirlemek amaçlanmıştır. Çalışmada 2-3 aylık 40 adet erkek *Wistar Albino* türü sıçan kullanıldı. Sıçanlar her grupta 10 hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna (K) 20 gün oral yolla 10 mg/kg Dimetil sülfoksit (DMSO) ve son 10 gün boyunca intraperitoneal (ip.) olarak serum fizyolojik uygulandı. CAPE grubuna oral yolla 10 mg/kg CAPE ve son 10 gün boyunca ip. olarak serum fizyolojik uygulandı. CH₂O grubundaki hayvanlara oral yolla 10 mg/kg DMSO ile son 10 gün ip. yolla 10 mg/kg dozundaki FA uygulandı. CH₂O+CAPE grubuna ise oral yolla 10 mg/kg CAPE'nin yanı sıra, son 10 gün boyunca ip. olarak 10 mg/kg dozunda FA enjekte edildi. Çalışma sonunda elde edilen karaciğer ve böbrek hemojenatlarında glutasyon (GSH), malondialdehit (MDA) düzeylerine ve glutasyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitelerine bakıldı. Serum örneklerinde ise alaninaminotransferaz (ALT), aspartataminotransferaz (AST), laktat dehidrogenaz (LDH), üre ve kreatinin aktiviteleri ölçüldü. CH₂O grubunda karaciğer-böbrek MDA (sırasıyla p<0.05, p<0.001), serum ALT (p<0.001), AST (p<0.001), LDH (p<0.05), üre (p<0.001) düzeylerinde önemli ölçüde artış ve karaciğer-böbrek GSH (sırasıyla p<0.05, p<0.01) düzeylerinde ise K grubuna kıyasla azalış olduğu belirlendi. Karaciğer ve böbrek MDA düzeylerinde CH₂O+CAPE grubunda CH₂O grubuna kıyasla önemli azalmalar olduğu saptandı (sırasıyla p<0.05, p<0.01). Bununla birlikte karaciğer, böbrek GSH düzeylerinde CH₂O+CAPE grubunda CH₂O grubuna kıyasla önemli düzeyde artışlar belirlendi (p<0.01). Karaciğer ve böbrek GSH-Px aktivitesi CH₂O+CAPE grubunda CH₂O grubuna göre artış göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi. CH₂O+CAPE grubu CH₂O grubu ile karşılaştırıldığında ise serum ALT, AST ve LDH seviyelerinde önemli azalmalar olduğu tespit edildi (sırasıyla p<0.001, p<0.01, p<0.001). CH₂O+CAPE grubu CH₂O grubu ile karşılaştırıldığında üre ve kreatinin düzeylerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Histopatolojik incelemelerde, CH₂O grubunda sıçanların karaciğer ve böbrek doku numunelerinde hasar olduğu ve hücre bütünlüğünün bozulduğu gözlemlendi. CH₂O+CAPE grubunda karaciğer ve böbrek dokularında oluşan bozuklukların belli bölgelerde azaldığı veya kaybolduğu belirlendi. Sonuç olarak, çalışmamızla, sıçanlarda ip. olarak uygulanan FA toksikasyonunun karaciğer ve böbrek dokusunda oksidatif stres oluşturduğu, oluşan bu oksidatif stresin ise CAPE uygulaması ile belirgin şekilde azaldığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kafeik Asit Fenetil Ester, formaldehit, nefrotoksisite, hepatoksisite, oksidatif stres

ABSTRACT

Protective Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester on Oxidative Stress Due to Formaldehyde-Induced Nephrotoxicity and Hepatotoxicity in Rats

This study aimed to determine protective effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on oxidative stress caused by formaldehyde (CH₂O)-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity. Forty male Wistar albino rats aged 2–3 months were used. Rats were divided into four groups, with 10 animals in each group, as follows: The control group (C) treated with 10 mg/kg dimethyl sulfoxide (DMSO) orally for 20 days and normal saline intraperitoneally (ip.) for the last 10 days. The CAPE group treated with 10 mg/kg CAPE orally for 20 days and normal saline ip. for the last 10 days. The CH₂O group treated with 10 mg/kg DMSO orally and 10 mg/kg FA ip. for the last 10 days and the CH₂O+CAPE group treated with 10 mg/kg CAPE orally and 10 mg/kg FA ip. for the last 10 days. Glutathione (GSH) and malondialdehyde (MDA) levels and GSH peroxidase (GSH-Px) activities were investigated in the liver and kidney homogenates obtained at the end of the study. Alaninaminotransferase (ALT), aspartataminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), urea and creatinine activities were measured in serum samples. Liver and kidney MDA (p<0.05 and p<0.001, respectively), serum ALT (p<0.001), AST (p<0.001), LDH (p<0.05) and urea (p<0.001) levels were significantly increased and liver and kidney GSH (p<0.05 and p<0.01, respectively) levels decreased in the CH₂O group compared with those in the C group. Liver and kidney MDA levels decreased more significantly in the CH₂O+CAPE group than in the CH₂O group (p<0.05 and p<0.01, respectively). However, significantly greater increases in liver and kidney GSH levels were found in the CH₂O+CAPE group than in the CH₂O group (p<0.01). Liver and kidney GSH-Px activities were higher in the CH₂O+CAPE group than in the CH₂O group, but the difference was not statistically significant. Significant decreases were found in serum ALT, AST and LDH levels in the CH₂O+CAPE group than in the CH₂O group (p<0.001, p<0.01 and p<0.001, respectively). When the CH₂O+CAPE group was compared with the CH₂O group, decreases in urea and creatinine levels were not statistically significant. Histopathological examinations revealed damage to the liver and kidney tissue samples and deteriorated cell integrity in the CH₂O group. In the CH₂O+CAPE group, deteriorations in the liver and kidney tissues decreased or disappeared in certain regions. In conclusion, toxicity caused by intraperitoneal administration of FA in rats induced oxidative stress in the liver and kidney tissues, and this oxidative stress was significantly reduced by CAPE application.

Key Words: Caffeic Acid Phenethyl Ester, formaldehyde, nephrotoxicity, hepatotoxicity, oxidative stress

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Evrende yaşamın devam edebilmesi için canlılar, doğada bulunan her maddeyle ihtiyacı olsun veya olmasın karşı karşıya kalmaktadır. Bazı maddeler birçok alanda kullanılarak yaşamı kolaylaştırdığı gibi sağlığı da olumsuz etkileyebilmektedir. Hayatın birçok alanında ekonomik olarak kolay elde edilebildiği için sık kullanılan, kimyasal özelliği yüksek olan formaldehit de bu maddelerden birisidir. Formaldehit (FA, CH₂O), çözücülerde iyi çözünebilen, yanıcı, renksiz ve keskin kokulu, aldehit grubu bir kimyasaldır (Aşık 2016).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporunda potansiyel kanserojen olarak kabul edilen FA'nın, toksik etkileri ve lokal tahrişlerinin varlığı açıklanmıştır. Aynı zamanda FA, Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu (IARC) verilerinde de kanserojen olarak Grup 2A listesinde yerini almıştır (WHO 2002). FA, ilk kez Alman bilim adamı olan August Wilhem 'von Hofman tarafından 1867 yılında bulunmuş olup, saf bir şekilde elde edilememiştir. 1982 yılında Friedrich August Kekule 'von Stradonitz, FA'yı saf olarak elde edebilmiştir. Suda kolaylıkla çözünebilen FA, metal katalizör aracılığı ile 400-650°C gibi yüksek sıcaklıkta metanolün oksidasyonu ile elde edilir. Suda çözüldükten sonra formalin adını alan FA'nın, kimyasal formülü CH₂O'dur. Sıvı haldeyken miktar ayarlaması mililitre (ml), gaz haldeyken ise parts per million (ppm) olarak gösterilir. ABD Mesleki Güvenlik ve Sağlık İdaresi (OSHA), FA'ya gaz haldeyken maruz kalma sınırı olarak, bir gün içerisinde sekiz saatte 0.75 ppm kadarına izin vermektedir. FA'nın tehlike dozunun ise 20 ppm ve üzerinde olduğu belirtilmektedir (The Perspective, 2012). FA'ya kısa süreli maruziyette göz ve boğazda tahriş, nefes darlığı, baş ağrısı, yorgunluk gibi belirtiler görülmektedir (Main ve ark. 1983). Uzun süreli maruziyette ise, FA'nın organizma üzerinde toksik etkileri ortaya çıkmaktadır. FA monoaminler veya amidler ile reaksiyona girerek nükleik asitler, doymamış yağ asitleri ve proteinlerle güçlü çarpaz bağlar oluşturma eğilimindedir. FA'nın yüksek dozda sürekli alınması anormal hücre çoğalmasına ve kansinomlar oluşmasına neden olmaktadır (Conaway ve ark. 1996). Anatomi laboratuvar

kadavraları için önemli bir koruyucu olan FA, anatomi öğrencileri, histopatoloji laboratuvar çalışanları ve diğer biyolojik araştırmacılar için irritan olmasının yanında rahatsız edici bir kokuya da sahiptir. Çalışma ortamında yoğun bulunan FA'ya maruz kalmaya devam edildikçe çalışanlarda mide bulantısı, baş ağrısı, gözlerde yanma hissi ve gözyaşı artması gibi geçici belirtiler de görülmektedir. Aynı zamanda FA maruziyeti uzun süre devam ederse kontakt dermatit, konjenital defekt ve kansere de neden olabileceği ileri sürülmüştür. Bu nedenle bu tehlikenin varlığının önemsenip ortadan kaldırılması veya en aza indirilmesi için çeşitli önlemler alınmasının önemi vurgulanmıştır (Raja ve Sultana 2012).

Yaşam için vazgeçilmez olan oksijenin canlı vücudunda zararlı seviyeye ulaşması ve oksidanlara dönüşmesi çeşitli sistemlerde hasarlara sebep olmaktadır. Metabolik ve fizyolojik olaylar sonrası meydana gelen bu oksidan maddeler, besinlerin enerjiye dönüşümü sırasında oluşan reaktif moleküllerdir (Koca ve Karadeniz 2004). Bu reaktif moleküller, biyolojik sistemlerde meydana gelen serbest radikallerin en çok bilinenidir. Organizmanın hücreleri ile kolayca etkileşime girme özelliği gösteren Reaktif Oksijen Türleri (ROT), hücrelerden elektron kopararak o molekülü radikele dönüştürür. Bu dönüşüm sonrası gerçekleşen reaksiyonlar neticesinde hücrelerde hasar meydana gelir (Kuppusamy ve ark. 2005, Phaniendra ve ark. 2015). Metabolizma sırasında endojen olarak az miktarda üretilen bu reaktif moleküller, kronik hastalıklar, radyasyona maruz kalma, patojen mikroorganizmaların vücudu etkilemesi gibi durumlarda daha fazla miktarda üretilerek vücut için zararlı olmaktadır. Organizmaya zararlı etkiler bırakan ROT'un oluşumunu önleme, oluşturduğu hasarı onarma ve/veya süpürerek temizleme fonksiyonlarına sahip maddeler antioksidanlar olarak adlandırılmaktadır. Bu işlevlerinde antioksidanlar, oksidanların konsantrasyonunu azaltarak ve oluşan serbest radikal zincirini kırarak reaksiyon gösterirler. Antioksidanlar, zengin bir diyetle dışarıdan alındığında vücutta yetersizlik belirtileri görülmeyip, oksidanların oluşturduğu hasarların önlendiği bildirilmiştir (Sezer ve Keskin 2014). Devamlı olarak oksidan maddelerin istenmeyen etkisine maruz kalan hücrelerin yenilenmesi için antioksidan maddelere ihtiyaç duyulur. Serbest radikallerin fazla üretilmesi, antioksidanların yetersizliği veya inaktif olması oksidatif dengeyi bozar. Mevcut antioksidan savunma sistemi oksidanların etkilerini tamamen önleyemez ve vücudun antioksidan savunması ile oksidan üretimi arasındaki

dengelesizlik sonucu oksidatif stres tablosu ortaya çıkar (Thomas 1995). Oksidatif hasarın yol açabileceği hastalıklardan korunmak için dışarıdan alınacak antioksidan maddelerin hayat kurtarıcı olduğu bilinen bir gerçektir. Diyetle alınacak antioksidan takviyesinin kronik hastalıkların görülme sıklığını azalttığı açıklanmaktadır (Jacob ve Burri 1996). Oksidatif stres sonucu organizmada meydana gelen enflamasyon durumu, hücre ömrünü azaltarak fizyolojik fonksiyonlarda geri dönüşü olmayan hasarlara sebep olur. Toksikolojik açıdan zararlı olan ROT'un yoğun olduğu bölgelerde kanserleşmeye başlayan hücrelerin sağlıklı hücelere göre daha hızlı çoğalarak patolojik sorun haline geldiği bildirilmiştir (Armarmuntree ve ark. 2017). Çeşitli hastalıkların patogenezinde kritik rol oynayan oksidatif stres; kanser, enfeksiyöz hastalıklar, diyabetes mellitus, kardiyovasküler sistem hastalıkları gibi kronik hastalıklara yol açmaktadır (Furukawa ve ark. 2004). Oksidatif stres durumunda; nükleik asitler, lipitler, proteinler gibi organik bileşiklerde yapısal değişiklikler meydana geldiği, lipidlerin oksidatif olarak parçalanması ile malondialdehit ve doymamış yağ asitlerinin açığa çıktığı ifade edilmektedir. Bu oluşumların protein ve DNA hasarı yaparak hücrelerde aktivite kaybına neden olduğu belirtilmektedir (Pisoschi ve Pop 2015). Organizmada oksidatif stres durumu genelde lipit peroksidasyonun son ürünü olan malondialdehit (MDA), redükte glutatyon (GSH), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzimlerin ölümü ile belirlenmektedir (Eken 2016).

Arı ürünü olarak bilinen propolisin, Antik ağlardan günümüze kadar halk hekimliğinde proflaktik amaçlı ve hastalıkların tedavisinde kullanılmasına devam edildiği bilinmektedir. Avrupa'da yaygın olarak şıfa amaçlı kullanılan propolis antioksidan özelliği yüksek bir maddedir. Propolis, bu antioksidan özelliğini içeriğinde bulunan aktif bileşenlerinden biri olan CAPE'den alır. Propolis mide ülseri, tüberküloz, boğaz ağrısı, diş hastalıkları, yanık ve ağız yaraları gibi birçok sağlık sorununda tercih edilen ilaç haline gelmiştir (Albayrak 2008). Kimyasal ve farmakolojik aktivitesi bitki kaynağına göre değişiklik gösteren propolisin içeriğinde; CAPE dışında fenolik bileşikler, flavonlar, flavonoidler, terpenler, terpenoidler, aromatik asit ve esterleri, aminoasitler ve alkoller bulunur (Russo ve ark. 2002). Propolisin yapısında bulunan flavonoidler ve CAPE antioksidan özelliği kanıtlanmış bileşiklerdir. CAPE'nin oluşturulan karaciğer toksisitesinde, karaciğer

fonksiyonlarında önemli görevler alan enzim aktivitelerini düzelttiği ve karaciğer hasarlarını en aza indirerek hepatoprotektif etki gösterdiği ileri sürülmüştür (Lee ve ark. 2008). Ayrıca CAPE'nin metabolik atıkların organizmadan uzaklaştırılmasında önemli rolü olan böbreklerde koruyucu etkisi olduğu ve nefrotoksisite sonucu oluşan böbrek hasarlarını antioksidan, antitoksik ve nefroprotektif aktiviteleriyle düzelttiği bildirilmiştir (Meydan ve ark. 2013). CAPE'nin antioksidan özelliği sayesinde oluşabilecek oksidatif hasarda önemli koruyucu ve düzeltici etkilerinin mevcut olduğu, aynı zamanda antimikrobiyel, antienflamatuar, antikanser, antiviral ve immünomodülatör etkilere de sahip olduğu belirtilmektedir (Jia ve ark. 2015).

FA'nın kullanım yaygınlığının olması toksik etkilerinden korunmayı sağlayan ilaçlara yönelmeyi zorunlu hale getirmiştir. FA'nın toksik etkisine bağlı oluşabilecek oksidatif stres ve oksidatif hasar düzeyini azaltmaya yönelik yeni tedavi protokollerinin oluşturulabileceğini düşünmekteyiz. Bu açıdan bakıldığında çalışmamızda düşük dozda FA maruziyeti sonucu gelişen hepatoksisite ve nefrotoksisiteye bağlı oluşan oksidatif strese karşı kuvvetli antioksidan özelliği olan CAPE'nin koruyucu etkilerinin araştırılması amaçlandı. Ayrıca yapılan araştırmalarda, FA ile oluşturulan karaciğer ve böbrek doku hasarının neden olduğu oksidatif stres üzerine, CAPE'nin koruyucu etkileri ile ilgili çalışmaların olmaması dikkat çekici olup bu çalışma ile önemli bir basamak oluşturulacağı kanaatindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Formaldehit (FA)

Yapısında karbon ve oksijen atomlarını bulundurarak karbonil grubu oluşturan organik bileşiklere aldehit denir. Aldehitler yüksek sıcaklık altında alkollerin dehidrojenasyonundan elde edilir. Aromatik olarak doğada bol miktarda bulunan suda çok iyi çözünen aldehitlerin kendine özgü bir kokusu vardır. Aldehitlerin karbonil grubuna birer hidrojen bağlanmasıyla FA oluşur. FA aldehitlerin doğada en yaygın bulunan şeklidir (Çay 2012). CH_2O formülüne sahip FA sıvı olarak metanolün oksidasyonundan elde edilir. FA, oda sıcaklığında kolaylıkla sıvı halden gaz hale geçebilen keskin kokulu, renksiz ve yanıcı bir maddedir. Suda kolayca çözünerek formalin denen sulu çözeltiyi meydana getirir. Etki edebilmesi için % 60-80 nem ve $18^{\circ}C$ ısı gerekir. Kolayca polimerleşen FA, canlılar açısından toksik olabilmektedir. Dünyada birçok üründe önemli hammadde olarak kullanılan FA'nın sağlayacağı faydaların yanında potansiyel sağlık risklerine de yol açtığı belirtilmektedir (ATSDR 2008).

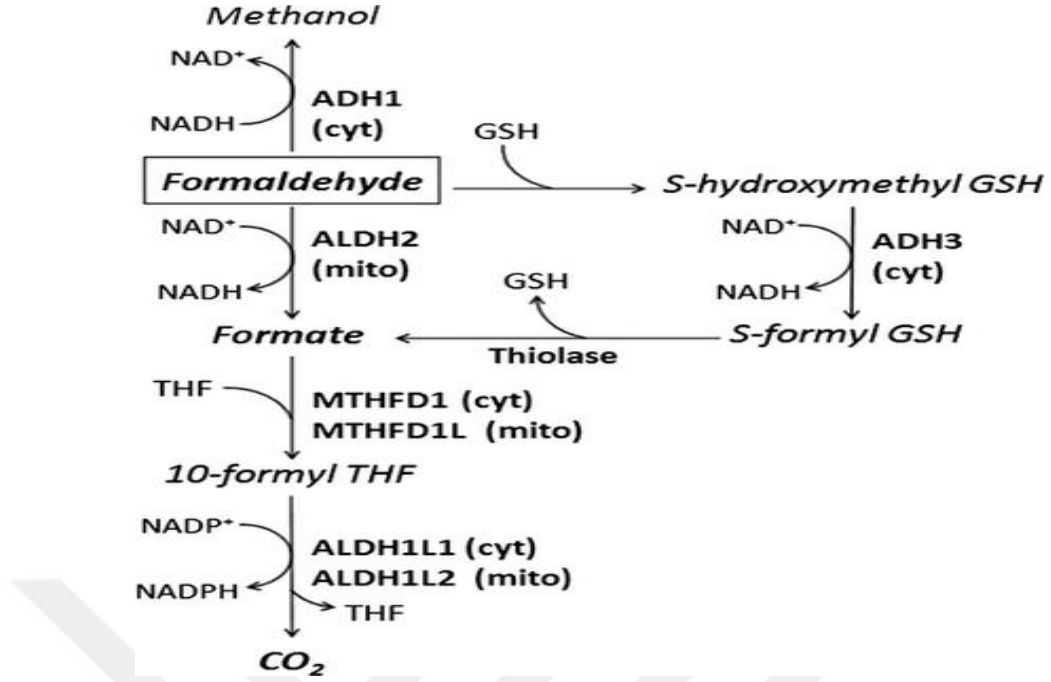
2.1.1. FA Kullanım Alanları

FA'yı atmosfere bırakan teknolojik ürünlerin talep edilmesi ve dış ortamda duman yoluyla canlıları etkilemesi yıllardır sorun oluşturmaktadır. Öte yandan dünya genelinde çeşitli alanlarda farklı amaçlarla kullanılan FA, sağladığı yararlar nedeniyle vazgeçilmeyen bir madde olması kullanımıyla ilgili ikilem oluşturmaktadır (Salthammer 2015). Organizmayı genetik olarak etkileyerek, DNA ve RNA hasarına yol açan FA, ticari olarak sık kullanılan önemli bir kimyasaldır. FA'nın yanması sonucu atık gazlarla hem eksojen olarak, hem de insan ve hayvanlarda fizyolojik süreçler sonrası metabolik ürün şeklinde endojen olarak üretildiği bilinmektedir. Özellikle inhaler yolla hızla absorbe edilen FA, pulmoner ödem ve enflamatuvar reaksiyonlara neden olarak hayati tehdit oluşturduğu ifade edilmektedir (North ve ark. 2016). Ucuz ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle FA'ya çevresel ve mesleki

maruziyet yaygındır. Solunum yoluyla maruziyetin dışında sebze, meyve, süt ürünleri ile deniz canlıları gibi yiyecek ve içecekler aracılığıyla organizmaya sindirim yoluyla da alınmaktadır. İnsanların FA'ya maruz kaldıkları alanlar olarak; inŒaat, tekstil, mobilya, medikal, kimya ve ilaç endüstrisi ile anatomi ve patoloji laboratuvarları gibi ortamlar sayılabilir. İŒ ortamında FA'ya uzun süre maruz kalan, alıŒırken gzlk, solunum maskesi gibi koruyucu ekipmanları kullanmayan patoloji ve anatomi laboratuvarı alıŒanlarının kan değerlerinde önemli derecede bozulmalar olduğu ifade edilmektedir. Bu bozulmaların DNA ve kromozom hasarına neden olduğu belirtilmiŒtir. FA'yla iliŒkili olan kiŒilerde genotoksik riskin artabileceğine dikkat ekilmiŒtir (Costa ve ark. 2008). Elektrofilik özelliği yüksek olan FA'nın ticari ismi formalindir ve sulu zelti Œeklinde depolama iŒlemlerinde kullanılır. Ayrıca proteinleri saęlamlaŒtırıp dokunun bozulmasını önleyerek biyolojik numunelerin uzun süre muhafaza edilmesini sağladığından patoloji laboratuvarlarında, mummyacılıkta ve kadvraların uzun süre kullanılabilmesi için anatomi laboratuvarlarında, diŒ hekimliğinde kaplamaların yapısında, antiseptik özelliğinden dolayı dezenfeksiyon iŒlemlerinde dezenfektan olarak kullanımı yaygındır (nsaldı ve ifti 2009). Pek çok farklı sektörlerde kullanılan FA endüstriyel alanlarda, mobilya ve inŒaat malzemelerinde, kozmetik, tıbbi ve sanayi ürünlerinde, yapıŒtırıcılarda, plastik malzemelerde hammadde olarak da kullanılmaktadır. Ayrıca kullanım alanları diŒında sigaranın içeriğinde, araçların egzoz dumanında, doğalgazda ve yakacakların atmosfere bıraktığı atık ürünlerin içeriğinde bulunması nedeniyle her canlının herhangi bir Œekilde bu kimyasal maddeye maruz kalması mümkündür (Tang ve ark. 2009).

2.1.2. FA Metabolizması

Pürin, timidin ve bazı aminoasitlerin biyosentezi için gerekli olan FA vücuda dermal emilim, sindirim ve solunum yoluyla eksojen olarak alınmasının yanısıra metanolün veya metilaminin katabolik reaksiyonları sonucu endojen olarak da üretilmektedir (Canbilen ve ark. 1999). FA karaciğer ve eritrositlerde alkoldehidrogenaz (ADH) ile katalaz enziminin aktiveteleriyle formik aside metabolize olur. FA'nın formik aside metabolize olabilmesi için önemli bir antioksidan olan glutatyona ve nikotinamid adenin dinükleotide (NAD) gereksinimi vardır (Keller ve ark. 1990). Eritrositler de karaciğer gibi FA'yı hızlıca metabolize edebilecek enzimlere sahiptir. Dolaşımdaki glutatyona tamamı eritrositlerdedir. Eritrositler katalaz ve glutasyon aktiveteleri sayesinde FA'yı metabolize etmektedir (Kimbell ve ark. 2001). Glutasyon yetersizliği olduğu durumlarda FA yoğunluğunun artmasına bağlı olarak toksikasyon tablosu gelişebilmektedir. Metabolize olan formik asit boşaltım yoluyla veya karbondioksit okside olduktan sonra solunum yoluyla atmosfere atılır. Dışarı atılmayıp plazmada biriktiğinde canlılar açısından tehlike oluşturmaktadır (Eells ve ark. 1981). Belirlemek güç olmakla birlikte yiyeceklerle günlük yaklaşık olarak 1,5-14 mg, içme suyuyla ise, 0,2 mg FA'nın vücuda alındığı tahmin edilmektedir (Feron ve ark. 1991). Fizyolojik olarak incelendiğinde insan beyinde 0.2 ppm ile 0.4 ppm aralığında FA olduğu bildirilmiştir (Tulpule ve ark. 2013).



Şekil 1. Formaldehit metabolizması (Tulpule ve ark. 2013)

2.1.3. FA Toksikasyonu

Toksik maddeler vücuda alınma miktarına bağlı olarak sistemlerin fizyolojik süreçlerini olumsuz etkilemektedir. Bu maddeler organizmada ciddi hasarlara yol açarak hayatı tehdit eden maddelerdir. Toksikasyon, toksik maddenin etkisiyle oluşan patolojik tablodur (Dökmeci 2001). Toksik maddeler bu patolojik tabloyu, reseptör bağlarında değişiklik yaparak, hücre fonksiyonlarını bozarak, proteinlerde denaturasyonla somatik hücrelerde genetik değişikliklere yol açarak organizmanın tüm sistemlerinde olumsuz etki oluşturmaktadır. Toksik maddeler en sık solunum sistemi, gastrointestinal sistem, deri, parenteral ve rektal yol aracılığıyla vücuda girmektedir (Özyazgan 2002).

FA yüksek toksik etkiler oluşturabilecek kimyasal maddelerden biridir. İnsanların maruz kalma limitinin 8 saatlik bir zaman diliminde 15 dakikalık maruziyet sonrası ölçüm sonuçları 0,24 ppm ile 0,48 ppm arasında olmalıdır. FA'nın ortamdaki konsantrasyonunun organizmada oluşturacağı toksik etkiler hava değişim hızına da

bağlıdır. Organizmanın FA'ya düşük dozlarda kısa süreli maruz kalması göz tahrişi ve üst solunum yolu irritasyonu, baş ağrısı, baş dönmesi gibi lokal bulgular, uzun süreli ve yüksek dozlarda maruz kalmasında ise, dispne, konvülsiyon, oksidatif stres gibi sistemik belirtilerin ortaya çıktığı ifade edilmektedir (Kriebel ve ark. 2001). Bu kimyasal maddeye normal zamanda maruz kalınan düzeyden yüksek limitte temas halinde olunursa toksikasyon tablosu ağırlaşabilmektedir. FA ilk olarak vücuda alındığı bölgede irritasyona ve allerjik reaksiyonlara neden olur. Metabolize olduktan sonra ise, nükleik asitlerle tepkime oluşturduğu daha sonra DNA ve proteinlerle çapraz bağlar kurarak toksikasyona yol açabileceği bildirilmiştir (Nielsen ve Wolkoff 2010). FA'ya uzun süreli maruz kalma toksikasyona ve kanserojen tehlikeye yol açmaktadır. Bu nedenle maruz kalmanın kontrolü, izlenmesi ve değerlendirilmesine ilişkin yönergelerin oluşturulması gerektiği bildirilmiştir (Bernstein ve ark. 1984).

2.1.3.1. Solunum Sistemi Üzerine Toksik Etkisi

FA keskin ve boğucu bir kokuya sahiptir. Solunum yollarını tahriş etmekte ve oral mukoz membranlar üzerinde irritasyona sebep olmaktadır. Ortamda bulunan gaz halindeki FA konsantrasyonunun 1 ppm altında olduğunda bile koku duyusu sayesinde algılandığı ve koku eşiğinin 0.04-0.4 ppm arasında olduğu rapor edilmiştir. Kimyasal etkili FA, düşük dozda bile ilk fizyopatolojik yanıt olarak gözlerde kızarıklık ve solunum yollarında irritasyona neden olur. FA'nın sebep olduğu duyuşal tahriş, hapşırma, burun tıkanıklığı, öksürme, hiperventilasyon, hiperpne ve dispne gibi solunumsal belirtilerle kendini gösterir (Arts ve ark. 2008). İlk maruziyette göz kızarmasından sonra görülen solunum sistemi belirtilerinin devamında akciğer hasarı oluşturan FA'nın, pulmoner parankimada enflamatuvar hücre sayısının artışına yol açtığı belirtilmektedir. Ayrıca FA'nın pulmoner hasara karşı oluşacak bağışıklık yanıtını da bastırıldığı ifade edilmektedir (Murta ve ark. 2016). DSÖ raporlarında, uzun süre FA'ya maruz kalma durumunda burun ve boğaz tahrişi için eşik değerinin sıvı hali için 0.1-3.1 mL ile göz tahrişi için 0.6-1.2 mL olduğu bildirilmiştir. FA'nın gaz hali için ise 0,08-2,6 ppm, ile 0.5-1 ppm arasında olduğu belirtilmiştir (WHO 2002). FA'nın iç ortamdaki konsantrasyonu bazı durumlara göre değişmektedir. FA içeren

malzemelerin kullanım miktarı, maruziyet süresi, ortamın havalandırılması ve ortam ısısı etkilenme derecesi üzerinde etkili olan önemli faktörlerdir. Özellikle de kapalı ortamlarda sigara içilmesinin FA konsantrasyonunu belirgin şekilde arttırdığı rapor edilmiştir (Rando ve ark.1999). FA'ya çevresel maruziyet genellikle solunum yoluyla olmaktadır. Bu durumda FA'ya istemeden maruz kalındığı için önemli çevre sağlığı sorunu haline gelmiştir. Uzun süreli düşük dozlarda FA'ya inhaler maruziyetin pulmoner hasar oluşturmasının ardından öğrenme ve bellek işlevlerini de bozduğu bildirilmiştir (Cheng ve ark. 2016). FA'ya maruz kalanların duyarlılıklarında farklılıklar olsa da göz tahrişi için 0.3 ppm, koku algılama ve duyu tahrişi için ise 0.1 ppm'lik bir hava konsantrasyonunun olması gerektiği belirtilmiştir. Özellikle kolay etkilenebilen kişilerin FA tahrişine ve kanser olmaya daha yatkın olduğu ifade edilmiştir (Golden 2011). Morbidite ve mortalitesi yüksek olan solunum sistemi hastalıklarından astım, amfizem ve bronşit gibi hastalıkların gelişiminde hava kirleticilerinden biri olan FA'nın rolü olduğu bildirilmektedir. FA inhalasyonunun pulmoner etkisini, bronşlarda daralma yaparak ve enflamatuvar mediyatörlerin salınmasına yol açarak ortaya çıkardığı bildirilmiştir (Franco ve ark. 2006). Ev gibi kapalı ortamlarda FA'ya maruz kalan küçük çocuklarda astım vakalarının arttığı ileri sürülmüştür (Rumchev ve ark. 2002). FA'nın hava yollarında daralmaya yol açarak astım semptomlarını ve mevcut solunum yolları enflamasyonunu şiddetlendirdiği belirtilmektedir. Kapalı ortamlarda FA içeren ürünlerin sağlık tehlikesi oluşturması insanlar arasında endişelere yol açmaktadır (Sakamoto ve ark. 1999). Macedo ve ark. (2016), FA maruziyetinin akciğerde antioksidan enzim seviyelerinin azalmasına ve buna bağlı olarak oksidatif stres tablosunun ortaya çıkmasına neden olduğunu ifade etmektedirler. Zararsız ve ark.'nın (2004) yaptığı bir çalışmada FA uygulanan sıçanlarda solunum yollarında tahriş sonrası kanama ve epitel hücre dökülmelerinin varlığı ile akciğer dokusunda hasarın olduğu ifade edilmiştir. Monticello ve Pathol (1989) ise insan yapısına benzerliği açısından maymunların bir cinsi olan primatlar üzerinde FA'nın sebep olduğu solunum sistemi toksikasyonunu araştırmıştır. Üç gruba ayrılan primatlar, bir ve altı haftalık sürelerle 6 ppm miktarında FA bulunan ortama bırakılarak solunum yollarında oluşan histolojik değişikliklere bakılmış, FA'nın oluşturduğu lezyonların maruziyet süresince önemli derecede arttığı bildirilmiştir. Liteplo ve Meek (2003) FA'nın üst ve alt solunum yolu dokularında tahrişe neden

olmanın yanı sıra tümör oluşturma potansiyelinde yüksek olduğunu ifade etmektedirler. Bu olumsuz sonuçlara havadaki yüksek FA konsantrasyonunun neden olduğu bildirilmiştir. Krzyzanowski ve ark.'na göre (1990), FA, akciğer fonksiyon bozukluğuna ve kronik akciğer hastalıklarına yol açmaktadır. Kronik astım ve bronşit teşhisi konulan, öksürük, balgam, hırıltılı solunum gibi solunum sistemi belirtilerine sahip vakaları değerlendirmişlerdir. FA düzeyi 60-120 ppm olan evlerde bu belirtilerin daha sık görüldüğünü ve çocukların yetişkinlere göre daha fazla etkilendiğini açıklamışlardır.

2.1.3.2. Sindirim Sistemi Üzerine Toksik Etkisi

FA, gıdaların dezenfeksiyonunda ve ambalajında yaygın olarak kullanıldığı için kolaylıkla sindirim yoluyla vücuda alınmaktadır. Vücuda alındıktan sonra mide bağırsak sisteminde tahrişe yol açarak gastrit ve zehirlenmelere sebep olabilmektedir. Kısa sürede sindirim kanalından emilip zehirlenme belirtilerini göstermektedir. Bu belirtiler bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare gibi belirtiler olmakla birlikte mide ülseri, sindirim kanalında tahriş ve kanama gibi daha tehlikeli tablolara da yol açmaktadır (Bartone ve ark. 1968). Gastrointestinal sistemde absorpsiyonu 30 dakika içinde gerçekleşen FA'nın toksik minimal letal dozu % 40'lık solüsyonda 30 mL, fatal oral dozunun ise 30-240 mL olduğu, semptomların ise 40 dakika ile 72 saatlik latent periyottan sonra ortaya çıktığı belirtilmektedir (Sarıhan 2013). Eğer yüksek dozlarda ve uzun süre maruziyet söz konusu olursa, metabolik asidozla birlikte böbrek yetmezliğine neden olduğu, maruziyet ortadan kaldırılamaz ve tedavi edilmezse ölümle sonuçlanabileceği bildirilmektedir (Restani ve Galli 1991). FA, suya benzediği için yanlışlıkla içilerek, ilaç uygulama hatası olarak enjeksiyon yoluyla ve intihar amaçlı da vücuda alınabilmektedir. Yutulduktan ya da enjekte edildikten kısa bir süre sonra hızla metabolize olan FA'nın, metabolik asidoz, kardiyak depresyon ve akut hemoliz gibi ciddi tablolara sebep olduğu bildirilmiştir (Dandriyal ve ark. 2014). Ayrıca FA, tıp alanında cerrahi işlemlerde ve diş hekimliğinde dezenfektan özelliğinden dolayı yaygın kullanılan bir maddedir. FA'nın, lokal anestetik gibi berrak olması sebebiyle ilaç yerine yanlışlıkla hastaya enjekte edildiğine dair olgu sunumları mevcuttur. Malpraktis sonucu uygulanan FA'nın, gastrointestinal sistem mukozasında toksik etki

yaparak ciddi hayati tehdit oluşturduğu belirtilmektedir (Swami ve ark. 2015). Til ve ark. (1989) yaptıkları çalışmada sıçanların iki yıl boyunca *ad libitum* olarak içtikleri suya FA ekleyerek gastrointestinal sistemde gelişen değişiklikleri gözlemlemişlerdir. Sıçanların mide mukozalarında kalınlaşma, gastrit ve mide ülseri geliştiğini tespit etmişlerdir.

Sindirim sisteminin fonksiyonlarını sürdürmede önemli bir yardımcı organ olan karaciğerde, FA'nın toksik etkisi sonucu hepatotoksisite olduğu kanıtlanmıştır. FA birikmesinin karaciğerde hepatik glutasyonun tükenmesine ve MDA seviyesinde artışa yol açtığı daha sonra ise hepatik hücre hasarına neden olduğu ifade edilmektedir (Akşit ve ark. 2015). Strubelt ve ark. (1989), FA'ya maruz kalmış karaciğer dokusunda MDA salınımda artış, oksijen tüketiminde ise azalış olduğunu bildirmektedirler. Ayrıca karaciğerin mikroskopik incelenmesinde mitokondri membran rüptürü, krista kaybı ve dejenere hepatoselüler hasar olduğunu gözlemlemişlerdir. Çuğlan (2012), gebelikte FA'ya maruz kalmanın intrauterin hayatta fetüs üzerinde oluşturduğu morfolojik değişiklikleri ve karaciğer gelişimi üzerindeki olası zararlı etkilerini incelemiştir. FA'nın fetüsün karaciğer ağırlığında azalmaya yol açtığını saptamıştır. Aynı zamanda FA'nın, GSH düzeyini azaltıp, MDA düzeyini arttırarak, gebelikte oksidatif stres oluşturduğunu ve anne karnındaki canlıda ciddi hasarların gelişmesine neden olduğunu ortaya koymuştur.

2.1.3.3. Sinir Sistemi Üzerine Toksik Etkisi

Vücutta diğer sistemlerin koordinasyonu ve yönetiminde önemli bir yere sahip olan sinir sistemi de FA'nın olumsuz etkilerine maruz kalmaktadır. Mesleki anlamda FA'ya maruz kalan kişilerde solunum sistemi tahrişinden sonra en çok etkilenen sistem sinir sistemidir (Malek ve ark. 2003). FA, düşük konsantrasyonda uzun süreli veya yüksek konsantrasyonda kısa süreli maruziyet ile sinir sisteminde uyarılabilirlikte artma, baş ağrısı, denge bozukluğu, uykusuzluk, depresyon, duygu durum bozukluğu, öğrenme yeteneğinde azalma ve unutkanlığa yol açmaktadır. İnsanların bu kimyasal maddeyle iş sebebiyle uzun süreli karşı karşıya kalması nörotoksisiteye ait belirtilerin görülmesine sebep olmaktadır. Bu durum FA'nın kullanıldığı ortamlarda çalışırken

dikkatli olunması gerektiğini ortaya koymaktadır (Pitten ve ark. 2000). FA'ya maruz kalan deneklerde, yorgunluk, uykusuzluk, baş ağrısı, sinirlilik gibi belirtilerin yanında uzun süreli bellekte azalma ve merkezi sinir sistemi işlevlerinde bozulmalar olduğu bildirilmiştir (Kilburn 1994). Beyinde FA birikmesi yaşa bağlı olarak bellek düşüşüne neden olmaktadır. Gaz formunda olan FA maruziyetinin bellek kaybına ve bilişsel gerilemeye neden olduğu bilinmektedir. Özellikle aşırı üretilen endojen FA'nın, yaşla ilişkili hafıza kaybında kritik bir faktör olduğu belirtilmektedir (Tong ve ark. 2014). Beyin dokusunda biriktiğinde nörodejeneratif etkiye yol açan FA'nın, beyinde nöronlar tarafından metabolize edilmesiyle glikoz tüketiminin, laktat üretiminin arttığı ve glutatyonun ise azaldığı bu etkilerin sonucu olarak da ciddi hasarlar geliştirdiği ifade edilmektedir (Tulpule ve ark. 2013, Zendeudel ve ark. 2016). Mei ve ark.'na göre (2015), yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda FA, yaşlanmaya bağlı olarak hafıza davranışlarını etkilemektedir. İp. enjeksiyonla sağlıklı erişkin sıçanlara belirli doz uygulanan FA'nın beynin bazı bölgelerinde birikerek hafızada ciddi derecede gerileme yaptığı bildirilmiştir. Mohammadi (2014), fareler üzerinde yaptığı çalışmada FA maruziyetinin nöron aktivitesinde artmaya, nöron sayısında azalmaya yol açtığını belirlemiştir. Tong ve ark.'na göre (2009) ise, alzheimer ve demans gibi kognitif bozukluğu olan hastalarda endojen FA seviyesi belirgin şekilde artmaktadır. Deneysel olarak farelerde hafıza kaybı oluşturduktan sonra ortaya çıkan bilişsel bozuklukların endojen FA seviyesiyle ilişkili olduğunu ve idrar FA düzeyinin arttığını saptamışlardır. Böylelikle yaptıkları çalışmayla, demans gibi hastalıkların teşhisi için idrarda FA düzeyinin belirlenmesinin, invazif olmayan bir belirteç olarak kullanılabileceğini ortaya koymuşlardır.

2.1.3.4. Ürogenital Sistem Üzerine Toksik Etkisi

Klinik ve deneysel olarak toksikolojik açıdan incelenen FA'nın, üriner sistem üzerinde oldukça toksik etkileri mevcuttur. İnsanların çalışma alanında uzun süre FA'ya maruz kalmasının böbrek kanserine yol açtığı bildirilmiştir (İnci ve ark. 2013). FA'nın oluşturduğu oksidatif stresin dejeneratif etkileri böbreklerde, glomerulus parietal epitel hücrelerde, tubuller membranda, henle döngüsünde hücre bütünlüğünde

bozulma şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bunlara ek olarak FA'nın böbrek enflamasyonu ve böbrek dokusu antioksidan enzimlerinde aktivite azalmasına yol açtığı belirtilmektedir (Ramos ve ark. 2015). Çeşitli şekillerde vücuda alınan FA, vücuttan atılırken böbrekleri olumsuz etkilemektedir. FA toksikasyonu ile böbrek dokusu MDA seviyesinin arttığı, SOD, GSH-Px, CAT, Total Sialik Asit (TSA) ve miyeloperoksidaz (MPO) aktivitelerinin azaldığı ileri sürülmüştür (Bakar ve ark. 2014). FA'ya en sık maruz kalan topluluğu sadece çalışma ortamında maruz kalan kişiler oluşturmamakla birlikte; yaşlılar, doğum yapan kadınlar, küçük çocuklar da bu popülasyonda yer almaktadır. Doğum öncesi ve doğum sonrası dönemde FA içerikli kimyasallara maruz kalınması FA toksisitesinin oluşmasına yol açarak hem anneyi hem de bebeği olumsuz etkilemektedir. FA'ya maruz kalan kadınlarda doğurganlıkta azalma, abortus, kürtaj, düşük doğum ağırlığına sahip bebek doğurma, erken doğum, ölü doğum ile yenidoğanda hasarlı nöron artışı ve yapısal malformasyonlar oluştuğu bildirilmiştir (Duong ve ark. 2011). FA'nın yoğun kullanıldığı ortamlarda çalışan kişilerin üreme hücrelerinde önemli morfolojik değişiklikler olmaktadır. Her iki cinsten infertilitede rol oynayan FA, kadınlarda anormal menstrüel döngüler, dismenore, hipermenore gibi menstrüel bozukluklara yol açmakta, gebe kadınlarda ise, embriyonal malformasyonlar oluşturmaktadır (Zhou ve ark. 2011, Xu ve ark. 2017). Yapılan deneysel çalışmalarda FA'nın, erkek sıçanlarda sperm sayısında ve miktarında azalmaya, sperm morfolojisinde değişikliğe, testiste kanamaya, biyokimyasal testlerde testosteron seviyesinde düşmeye sebep olduğu ifade edilmiştir (Sarsılmaz ve ark. 1999, Özen ve ark. 2005). Yine başka bir çalışmada da FA uygulamasının, erkek farelerde testis ağırlığında ve sperm kalitesinde önemli ölçüde azalma yaptığı belirtilmektedir (Askaripour ve ark. 2017). Zang ve ark.'na göre (2017), FA'ya maruz kalanlarda cinsel davranış değişikliği ve üreme organ ağırlığında azalma olmaktadır. Ayrıca maruz kalınan FA dozuna bağlı olarak sperm kalitesinde ve serum testosteron seviyesinde azalma olduğunu gözlemlemişlerdir. Monfared ve ark. (2012), FA'nın üreme ve gelişimsel faktörler üzerinde de olumsuz etkileri olduğunu, gebe farelerde plasentanın yapısında histopatolojik değişimlerin meydana geldiğini, trofoblastik bazal membranların kalınlığının belirgin şekilde arttığını ve plaseenta fonksiyonlarında bozulmaların olduğunu tespit etmişlerdir. Kuş ve ark. (2008), erkek sıçanlarda FA toksisitesinin testisler üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. FA uygulanan grubun

biyokimyasal değerlerinde, testis SOD ve GSH-Px enzim aktivasyonlarının azaldığını, MDA düzeylerinin ise yükseldiğini belirlemişlerdir.

2.1.3.5. Genotoksik ve Karsinojenik Etkileri

İnsan ve deney hayvanlarında hematotoksik etkiler sonucu kan hücrelerinde DNA ve kromozomal hasar meydana gelmektedir. Kanserojen olarak bilinen FA'ya maruziyet uzun süre devam ederse, hematopoetik kök hücreler üzerinde genotoksik etki gösterebildiği belirtilmektedir. Aynı zamanda burun mukozasındaki miyeloid alanlarda hematotoksikolojik bulgular olduğu ifade edilmektedir. FA'ya maruz kalanların burun mukozası incelendiğinde ise hücrelerde kanserleşmenin başladığı bildirilmektedir (Goldstein 2010). Ayrıca FA'ya mesleki olarak maruz kalanlarda nazofarenks kanseri ve lenfomapoetik malignite gelişebildiği bildirilmektedir. FA'nın kan dolaşımıyla kemik iliğinde hematopoetik kök hücrelere zarar vererek lösemiye yol açtığı ifade edilmektedir (Zhang ve ark. 2009). FA'ya bağlı ortaya çıkan kanserlerin mortalite oranı, maruz kalma düzeyi ve süresine göre değişiklik göstermektedir. Yapılan deneysel bir çalışmada myeloid lösemiden ölümlerin olduğu, nazofarengeal kanserden spesifik olarak ölüm olmadığı belirtilmektedir (Coggon ve ark. 2014). FA'ya maruz kalan işçilerle yapılan bir çalışmada, kanser görülme sıklığında ciddi bir artış olduğu ve mesleki maruziyette en sık görülen kanser çeşidinin de nazofarengeal kanser olduğu açıklanmaktadır (Marsh ve ark. 2007). Antigenotoksik, antimutagenik ve hücre antioksidanı olarak bilinen, yağda eriyen vitaminlerden A ve E vitaminlerinin, FA'nın oluşturduğu toksik ve genotoksik etkileri önemli düzeyde azalttığı belirtilmektedir (Ladeira ve ark. 2015). FA'nın, hücrelerde sitotoksik etki gösterdiği kadar potansiyel kanserojen olduğu da iyi bilinmektedir. FA'nın hücre ömrünü önemli ölçüde azalttığı ve GSH seviyesinde belirgin bir düşme yaptığı bildirilmiştir (Saito ve ark. 2005). Wei ve ark. (2016), FA'nın olumsuz etkilerini in vivo olarak incelemiş olup, apoptozise ve beyin reseptörlerinin düzensizliğine yol açarak kök hücrelerde birçok kimyasala göre daha güçlü etki gösterdiğini belirlemişlerdir. Pinkerton ve ark. (2003), üç aydan fazla FA'ya maruz kalan tekstil işçilerinde ölüm oranlarını saptamışlardır. FA maruziyeti sonucu lösemi mortalitesinde önemli bir

artışın olduğunu ortaya koymuşlardır. Kerns ve ark.'na göre (1983), 5.6 ppm ve 14.3 ppm dozundaki FA gazına inhaler olarak uzun süre maruz bırakılan farelerde; rinit, epitel displazi ve skuamöz metaplazi meydana geldiğini, daha uzun süreli maruziyet sonrasında ise farelerin burun boşluklarında skuamöz hücreli karsinomlar ve polipoid adenomlarda artışların olduğunu belirlemişlerdir. Pontel ve ark.'nın (2015), yaptığı çalışmada ise deney hayvanlarında endojen olarak oluşturulan FA'nın, böbreklerde birikimi sonucu nefron hasarı oluşturduğunu ve DNA hasarına yol açarak kanserleşmeye sebep olduğunu saptamışlardır. Lu ve ark.'na göre (2010), FA, DNA ve RNA biyomolekülleriyle doğrudan reaksiyona girerek adduktlar oluşturmaktadır. Teng ve ark. (2001), sıçanlardan izole edilen hepatositlerde FA karsinojenitesini incelemişlerdir. FA dozuna bağlı olarak hepatositlerin mitokondri membranında belirgin hasar ve mitokondriyal solunumda inhibisyon meydana geldiği, aynı zamanda FA toksisitesinin kanserojen adduktlar oluşturarak DNA ve proteinlerde hasara yol açtığını tespit etmişlerdir. Ye ve ark.'nın (2013) yaptıkları deneysel çalışmada, solunum yoluyla farelere uyguladıkları FA'nın DNA ve proteinlerde çapraz bağlanma oluşturduğunu belirlemişlerdir. Rizzi ve ark.'nın (2016) yaptığı çalışmada ise, tekstilde kullanılan FA'nın giysiler yoluyla derinin keratinosit hücrelerini ve özellikle de ter bezi hücrelerini etkileyerek malign melanoma neden olduğunu ve oluşan malign tümör hücre sayısını arttırdığını kanıtlamışlardır.

2.1.4. FA ve Oksidatif stres

Oksidatif stresin organizmanın tüm sistemleri üzerine olumsuz etkileri bilinen bir gerçektir. Ateroskleroz, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, romatoid artrit, nörodejeneratif hastalıklar gibi kalıcı hasar oluşturan birçok sağlık problemi oksidatif stres ile ilişkilidir. Bu hastalıkların patogenezi açısından oksidatif stres parametrelerinin araştırılması önemlidir. Oksidatif hasarların sürekli izlenmesi ve antioksidan aktivitenin değerlendirilmesi oluşabilecek sağlık sorunlarının önüne geçmektedir (Abuja ve Albertini 2001). Serbest radikallerin oluşturduğu olumsuz etkilere karşı organizmanın korunması için antioksidan savunma sistemleri mevcuttur (Çelik ve ark. 2007). Bu antioksidan savunma sistemleri, endojen

ve eksojen olarak iki gruba ayrılmaktadır. Endojen antioksidanlar vücutta doğal olarak bulunan savunma sistemleridir. Bu savunma sistemleri de kendi içerisinde enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar olarak sınıflandırılır. Enzimatik olanlar SOD, CAT, GSH-Px, sitokrom oksidaz, glutatyon S transferaz (GST), ksantin oksidaz ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz'dır. Nonenzimatik endojen kaynaklı antioksidanlar, GSH, seruloplazmin, transferrin, albümin, selenyum, ürik asit, α -lipoik asit, melatonin ve koenzim Q10 gibi molekülleridir. Flavonoidler, fenolik asitler, A, C ve E vitaminleri ise eksojen olarak dışarıdan alınabilen antioksidanlardır. SOD, CAT, GSH-Px, GSH enzimleri, süperoksit anyonu, hidroksil radikali, alkoksil radikalleri gibi organizmada en çok üretilen ROT'ların olumsuz etkilerini ortadan kaldırırlar. Bu serbest radikallerin üretimi istenmeyen seviyelere ulaştığı zamanlarda endojen antioksidanlar yetersiz kalabilmekte vücut eksojen antioksidanlara ihtiyaç duymaktadır (Dündar ve Alan 2000, Karabulut ve Gülay 2016, Koçyiğit ve Selek 2016). Böylelikle oksidan/antioksidan dengesi endojen ve ekzojen yollarla sağlanmış olur. Eksojen antioksidanlar dışarıdan yeterince alınamadığında organizmada bulunan antioksidanlar çeşitli sebeplerle oksidanların olumsuz etkisine karşı savunmasız kalmakta ve oksidatif hasarların oluşması kaçınılmaz olmaktadır (Siti ve ark. 2015). ROT'un hücre içi düzeyindeki artışı, hücrelerde zar fonksiyon bozukluğu, DNA hasarı ve protein inaktivasyonu yaparak oksidatif hasar oluşmasına yol açar. Kronik hale gelen oksidatif stres, kanser, renal toksikasyon, hepatik hasar, artrit, nörodejeneratif hastalıklar gibi çok sayıda patolojik durumun meydana gelmesine yol açmaktadır (Hayes ve Lellan 1999). Oksidatif hasara yol açan, reaksiyonları oldukça hızlı olan bu oksidan maddeler, özellikle metabolik ürünleri depolayan ve vücuttan atan sistemlerde daha çok olumsuz etkilere yol açmaktadır (Lichtenberg ve Pinchuk 2015). Oksidatif stres belirteçlerinin anlaşılması ROT'un doğru bir şekilde ölçülmesiyle ilişkilidir. Klinik ortamlarda oksidatif stres biyolojik belirteç ölçümleri için yeni metodolojiler geliştirilmektedir (Edwin ve ark. 2013). Reaktif ve kısa ömürlü olmaları nedeniyle ROT ve diğer serbest radikalleri tespit etmek oldukça zordur. Organizmada ortaya çıkan oksidatif hasar, genel olarak amino asitler, nükleik asitler ve lipid peroksidasyon ürünlerinin ölçülmesiyle analiz edilmektedir (Kohen ve Nyska 2002). FA maruziyetinde oluşan oksidatif stres durumunda karaciğerde lipid peroksidasyonunun arttığı, doku ve hücrelerdeki oksidatif hasar seviye göstergeleri

olan Total Antioksidan Kapasite (TAK) seviyesinin ise önemli ölçüde azaldığı ifade edilmiştir (Çiftçi ve ark. 2015). Sıçanlardan izole edilen hepatositler üzerinde yapılan bir çalışmada, FA maruziyetinin ROT oluşumunu arttırdığı, karaciğerde GSH seviyesini azalttığı, lipit peroksidasyonuna ve hücre ölümüne yol açtığı bildirilmiştir (Teng ve ark. 2001). Endüstride yaygın olarak kullanılan çevresel bir kirletici olan FA, maruz kalanlarda solunum mukozasında tahrişe ve hava yollarında iltihaplanmaya neden olur. Bu durumun oksidatif stres ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Lima ve ark. 2015). Sarsılmaz ve ark. (2000), sıçanlara inhalasyon yoluyla FA uygulayarak karaciğer dokusunda SOD, CAT ve GSH-Px antioksidan enzim aktivitelerini incelemişler ve FA uygulanan gruplarda bu antioksidan sistemlerin aktivitelerinde anlamlı azalmalar gözlemişlerdir. Aydın ve ark. (2014), FA maruziyeti sonucu sıçan akciğer ve karaciğer dokularında doza bağımlı olarak TAK seviyelerinde azalmalar olduğunu bunun sonucu olarak oksidatif stresin meydana geldiğini belirtmektedirler.

2.2. Kafeik Asit Fenetil Ester (CAPE)

2.2.1. CAPE'nin Özellikleri

Güçlü bir antioksidan olarak bilinen CAPE, bal arısı ürünü olan propolisin biyoaktif bileşenidir. Bal arılarının çeşitli bitkilerden topladığı, reçinemsiz kıvamı olan propolise antioksidan özelliğini kazandıran CAPE'nin, tedavi amacıyla çeşitli sağlık sorunlarında kullanımı yaygındır. Dünya genelinde geleneksel olarak kullanılan CAPE'ye tıp dünyasında da ilgi artarak devam etmektedir (Murtaza ve ark. 2014).

CAPE'nin, oksidatif stres üzerine koruyucu ve düzeltici etkisinin varlığı bilinmektedir. CAPE'nin bu etkisini ROT'a karşı hücre koruma yaparak sağladığı ifade edilmektedir (Carreno ve ark. 2017). CAPE'nin antimikrobiyal, antioksidan, nöroprotektif, antitümöral, antiproliferatif, antienflamatuar etkilerinin yanında hepatoprotektif etkisi de ön plana çıkmaktadır. Karaciğer hasarında CAPE'nin hepatositleri korumada ve oksidatif stresi azaltmada etkili olabileceği belirtilmektedir (Chen ve Gong 2011). CAPE'nin radyasyonun neden olduğu radyoaktif zararı azalttığı bu etkisini plazma membranını koruyarak, glutatyon oranlarını ve antioksidan

enzimlerin sentezlenmesini arttırarak yaptığı ileri sürülmektedir. Aynı zamanda CAPE'nin başka antioksidanlarla kullanıldığında sinerjik etkiler gösterebildiği ifade edilmektedir. CAPE'nin antioksidan etkisinin ROT süpürücü aktivite ve lipid peroksidasyonunu önlemesi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Bai ve ark. 2013). Başka bir çalışmada da CAPE'nin radyasyona bağlı hepatotoksisiteye karşı koruma sağladığı bu etkisini güçlü bir antienflamatuvar ajan olarak ve serbest radikalleri ortadan kaldırarak gerçekleştirdiği bildirilmiştir (Chu ve ark. 2015). Deneysel olarak diyabet oluşturulan bir çalışmada ise CAPE tedavisi sonrasında yükselen glikoz seviyelerinde azalma, insülin seviyelerinde artma, ALT ve kolesterol seviyelerinde de azalmalar olduğu ifade edilmiştir. Karaciğerin histopatolojik değerlendirmesinde, CAPE tedavisinin hepatositlerde nekrozu azalttığı, bağ dokusunu portal bölgede arttırdığı rapor etmişlerdir. CAPE'nin, diyabette antidiyabetik ajan olarak önemli bir potansiyel olduğu ve diyabetin karaciğer üzerindeki zararlı etkilerini azaltma kabiliyetinin olduğunu açıklamışlardır (Çelik ve ark. 2009). Taşlıdere ve ark. (2016) da, streptozotosin ile oluşturulan diyabet sonrası karaciğer hasarında oksidatif stres bulgularını ve CAPE'nin olası koruyucu etkilerini gözlemişlerdir. Diyabetik karaciğerde oksidatif stresin önlenmesinde CAPE'nin koruyucu etkisinin olduğunu ifade etmişlerdir.

Yılmaz ve ark.'na göre (2016), CAPE'nin hepatotoksisite üzerine koruyucu etkileri vardır. Sıçanlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada toksikasyonla azalan PON-1, TAK düzeylerinde CAPE tedavisiyle artma, artan ALT, AST, TOS ve OSİ düzeylerinde ise azalma olduğunu açıklamışlardır. Bezerra ve ark. (2012), yüksek yağlı diyet uygulayarak obezite oluşturdukları farelerde CAPE'nin karaciğerdeki insülin aktivitesini ve enflamatuvar etkisini araştırmıştır. CAPE tedavisinin glikoz duyarlılığında iyileşme, obezite ve insülin direncindeki moleküler değişiklikleri azaltmada önemli etkileri olduğunu ortaya koymuşlardır. Dokuyucu ve ark.'nın (2016), sıçanlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada oluşturulan hepatotoksisitede, CAPE'nin oksidatif stres ve apoptozisi önemli ölçüde azalttığını belirlemişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada Yang ve ark. (2017), sıçanlarda karbon tetraklorür ile oluşturdukları karaciğer fibrozisinde CAPE'nin fibrozu baskılaması ile karaciğer fibrozunda antifibrojenik bir rol oynadığını belirlemişlerdir. Alp ve ark. (2016) ise, yaptıkları çalışmada CAPE'nin karaciğer ve pankreas hasarı üzerindeki koruyucu

etkilerini araştırmışlardır. 48 adet sıçan üzerinde gerçekleştirdikleri deneylerinde oluşturdukları toksikasyonla CAPE'nin oksidatif stres ile karaciğer ve pankreatik hasarları azaltma önemli etlileri olduğunu gözlemlemişlerdir.

Boşaltım sisteminde atıkları vücuttan uzaklaştırmada hayati görevleri olan böbreğin işlevlerini yerine getirirken doku hasarına uğramaması önemlidir. Travma, yaşlanma, radyasyon, uzun süreli ilaç kullanımı gibi durumlar zamanla böbrek yetmezliğine neden olmaktadır. Böbrek yetmezliğinde CAPE'nin koruyucu etkisinin mevcut olduğu bu nefroprotektif etkisini, böbreklerde ROT'un birikimini engelleyerek ve antioksidan enzim aktivitelerini destekleyerek sağladığı belirtilmektedir (Akyol ve ark. 2014). Böbreklerde herhangi bir nedenle iskemi oluşması oksidatif strese yol açarak ciddi hasarlara neden olur. Böbreklerde gelişen bu hasarın önlenmesi böbrek fonksiyonları açısından önemli olup, CAPE'nin bu hasarı önlemede etkili bir antioksidan olduğu bildirilmiştir (Trumbeckaite ve ark. 2017). Yağmurca ve ark. (2004), antibiyotiklerin akılcı kullanılmamasının yan etki olarak nefrotoksisiteye yol açtığını, CAPE'nin ise antibiyotik kaynaklı bu nefrotoksisiteye karşı koruyucu etkilerinin olduğunu ifade etmektedirler. Bu çalışmada antibiyotik grubunun böbrek dokusunda diğer gruplara kıyasla CAT ve GSH-Px aktivitelerinde azalma olduğunu, MPO, Nitrik Oksit (NO), MDA değerlerinde artma olduğunu tespit etmişlerdir. CAPE grubunda ise GSH-Px aktivitesinin yüksek, MDA düzeyinin ise diğer gruplara göre daha düşük çıktığını belirtmişlerdir. Bozkurt ve ark. (2012) da, uzun süre ilaç kullananlarda böbrek fonksiyonlarındaki bozulmalara karşı CAPE'nin antioksidan özelliğini incelemişlerdir. CAPE'nin böbreği toksisiteye karşı koruduğunu ve böbrek dokusunda oksidatif stresi azalttığını ortaya koymuşlardır. Kobroob ve ark.'na göre (2012), CAPE böbrek mitokondrisini toksisiteye karşı korumaktadır. Yaptıkları çalışmada sıçanlardan izole edilen böbrek hücre mitokondrisinde toksikasyon oluşturup, mitokondrial fonksiyonu ve oksidatif stres durumunu değerlendirmişlerdir. Böbrek dokusunda gelişen hasarı MDA seviyelerinde artma, antioksidan enzim aktivitelerinde ise azalma ile açıklamışlardır.

CAPE'nin nöronları büyük oranda koruyarak nöroprotektif etki oluşturduğunu da söylemek mümkündür. CAPE, nörotoksisiteye yol açan ROT üretimini inhibe ederek ve nöronlarda serbest radikal kaynaklı nörotoksisiteyi bloke ederek nöron

ölümünü engellemektedir. CAPE'nin hem antioksidatif hem de nöroprotektif etkileri sayesinde parkinson hastalığı gibi birçok nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde faydalı olabileceği belirtilmektedir (Ma ve ark. 2006). Nörodejeneratif hastalıklardan biri olan ve demans belirtilerinin hızla ilerlemesiyle bilinen alzheimer hastalığının oksidatif stres ile güçlü bir ilişkisi vardır. Beyinde artan ROT birikimi nörodejenerasyon, nöroenflamasyon ve hafıza bozukluğuna yol açmaktadır. Yapılan bir çalışmada farelere 10 mg/kg ip. uygulanan CAPE'nin nöronal apoptozu ve nöroenflamasyonu azaltarak öğrenme ve hafızayı iyi yönde etkilediğini tespit etmişlerdir. Bu etkilerinden dolayı CAPE'nin alzheimer gibi ilerleyici nörodejeneratif hastalıklarda nöroprotektif bir ajan olarak kullanılabilirliği ifade edilmiştir (Morrone ve ark. 2018). Başka bir çalışmada da, yenidoğanlarda morbidite ve mortalitesi yüksek olan neonatal hipoksik iskemiye bağlı oluşan hasarlarda CAPE'nin enflamasyonu bloke ederek, hipokampus ve talamus hasarını önemli ölçüde önlediği belirtilmiştir. Özellikle yenidoğanlarda beyin hasarını önlemede ve oluşan hasarın olumsuz etkilerini azaltmada etkili bir tedavi olabileceği öne sürülmüştür (Wei ve ark. 2004). CAPE'nin antioksidan özelliği sayesinde serebral iskemi hasarına karşı nöroprotektif etkisinin mevcut olduğu, bu etkisini serebral enfarktüsü azaltıp, beyinde artan NO düzeyini azaltarak yaptığı belirtilmektedir (Tsai ve ark. 2006). Yine benzer bir çalışmada CAPE'nin, serebral iskemi hasarına karşı koruyuculuğu araştırılmış olup, CAPE uygulamasının, beyin dokusunda MDA düzeyini azalttığı ve GSH seviyesini arttırdığı ifade edilmiştir (Altuğ ve ark. 2008). CAPE'nin beyin hücrelerinde gerçekleşen apoptozis durumuna da doğrudan veya dolaylı olarak etkilerinin olduğu bilinmektedir. Apoptozis durumunda kaspaz enzim aktivitesini azaltma ve ROT oluşumunu engelleme yeteneğinin olduğu ileri sürülmüştür (Amodio ve ark. 2003). Khan ve ark.'na göre (2007), CAPE nörovasküler hastalıklarda oksidatif stresi ve enflamasyonu önlemede kuvvetli bir antioksidandır. CAPE'nin sekonder yaralanmaları hafiflettiği, iskemik inmede reperfüzyonu sağlayarak apoptotik hücre ölümünü inhibe ettiğini saptamışlardır. Fontanilla ve ark.'nın (2011), fareler üzerinde yaptıkları çalışmada dopaminerjik nörodejenerasyon üzerine CAPE'nin, İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz (İNOS) ve kaspaz 1 ekspresyonunu inhibe ederek nöroprotektif etki oluşturduğunu ve nörotoksisiteyi ortadan kaldırdığını tespit etmişlerdir. Bak ve ark. (2016), yaptıkları bir çalışmada ise, güçlü antioksidan aktiviteye sahip CAPE'nin, immünohistokimyasal

verilerde oksidatif hasarı büyük oranda azaltarak nöroprotektif etki gösterdiğini belirlemişlerdir. Wei ve ark. (2008), CAPE'nin doğrudan nöronları koruyucu etkiye sahip olduğunu ortaya koymuşlardır.

Miyokardiyal iskemi, apoptozis ve nekroz kardiyak hücrelerde işlev bozukluğuna neden olan önemli durumlardandır. CAPE'nin kardiyoprotektif etkisini araştıran bir çalışmada sıçan koroner arterine 30 dakika iskemi ve ardından 2 saat süreyle reperfüzyon işlemi yapıldığı, CAPE'nin ise kısa sürede miyokardiyal iskemiye iyileştirdiğini ve infarkt durumunu azalttığını belirtmektedirler. Ayrıca endojen miyokard antioksidanları olan CAT, SOD seviyesinin ve GSH-Px aktivitesinin azalması sonucu artmış oksidatif stres ile miyokard hasar meydana geldiği, CAPE'nin MDA seviyesini azaltarak zar bütünlüğünü korumaya yardımcı olduğu ifade edilmiştir. CAPE'nin miyokard enzimlerinden kreatin kinaz (CK), LDH ve AST enzim düzeylerinde azalış, CAT, SOD ve GSH-Px enzim düzeylerinde artış sağladığı bu nedenle de CAPE'nin farmakolojik olarak kardiyak açıdan yeni bir tedavi yaklaşımını temsil edebileceği ileri sürülmüştür (Du ve ark. 2015). Parlakpınar ve ark.'na göre (2012), CAPE, ROT oluşumunu engelleyerek ve kaspaz aktivitesini inhibe ederek antiapoptotik etki göstermektedir. CAPE'nin hem biyokimyasal hem de histolojik düzeyde apoptotik etkileri önlediği ve kardiyotoksisiteye karşı önemli derecede koruma sağladığı belirtilmektedir. Okutan ve ark.'na göre (2005) ise, CAPE'nin antioksidan etkisi ile kardiyak dokuyu diyabete karşı korumaktadır. Biyolojik ve farmakolojik özelliklere sahip olan CAPE'nin diyabetik sıçanların kalp dokusunda MDA seviyesini düşürerek, antioksidan enzimlerden SOD ve CAT aktivitelerini yükselterek oksidatif strese karşı korunma sağladığı ifade edilmektedir.

CAPE'nin solunum sistemi hastalıklarına karşı da koruyucu etkisi mevcuttur. Yapılan bir çalışmada asetilsalisilik asit ile oluşan akciğer hasarına karşı CAPE'nin koruyucu etkisi araştırılmış olup kan örnekleri ve akciğer dokularında asetilsalisilik asitin azalttığı PON-1 ve TAK düzeylerinin CAPE uygulaması ile arttığı, TOS ve OSİ düzeylerinin ise önemli derecede azaldığı bildirilmiştir (Taylan ve ark. 2016). CAPE'nin alveolar epitel hücrelerini sigara dumanının oluşturduğu hasardan koruduğu, sigara içenlerde antioksidan kapasiteyi önemli ölçüde artırıp, lipid peroksidasyonunu önleyerek hasarı ortadan kaldırdığı ifade edilmiştir. Ayrıca sigara

dumanının oluşturduğu enflamasyonu da azalttığı ve bronşiyal astım tedavisinde adjuvan tedavi olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür (Barlas ve Erdoğan 2015). Jung ve ark. (2008), allerjen madde verilerek duyarlı hale getirilen deney hayvanları üzerinde astım reaksiyonlarına karşı CAPE'nin inhibe edici etkisini araştırmışlardır. Hayvanların, bronkoalveolar lavaj sıvısında eozinofil sayısında artış, kan damarlarında değişiklik, solunum yollarında enflamatuar hücre sayısında artış ve serumda immünglobulin E (IgE) varlığını saptamışlardır. Gözlenen bu durumlara yol açan oksidatif stresin, bronşiyal astım patogenezinde önemli rol oynadığı, CAPE'nin de oksidatif stresi inhibe ettiği bildirilmiştir.

Propolisin ağız sağlığında önemli yeri olduğu ve halk arasında bu amaçla yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir. Propolisin aktif bileşeni olan CAPE'nin bakterilerin sebep olduğu kronik gingival enflamasyonlarda da antiinflamatuvar etkisi olduğu ifade edilmektedir (Li ve ark. 2016). Yaralanmalarda iyileştirici etkisinin varlığı kanıtlanan CAPE'nin, omurilik yaralanmaları gibi ciddi durumlarda serum proinflamatuvar sitokin düzeylerini bastırıp, hemoraji ve nekrozu azaltarak iyileşmeye katkı sağladığı belirtilmektedir (Ak ve ark. 2015). Ayrıca CAPE akut lezyonlar ve ciddi yanıklarda yara iyileşmesini desteklediği ifade edilmektedir. Bası yaralarının özellikle yatağa bağımlı hasta bireylerin sağlık durumunu olumsuz etkilediği bilinmekte olup, CAPE uygulamasının deri altı dokuda kollajen birikmesini ve yeniden epitelizasyonu sağlayarak açılan bası yaralarının kapanmasını desteklediği belirtilmektedir (Souza ve ark. 2018). Erarslan ve ark. (2010), CAPE'nin bağırsak enfeksiyonlarından biri olan kolit üzerine tedavi edici etkisi olduğunu tespit etmişlerdir.

CAPE'nin antitümoral aktivitesinin de olduğu karsinoma durumunda hücre çoğalmasını doza ve zamana bağlı bir şekilde inhibe ettiği bildirilmektedir. CAPE takviyesinin tümör büyümesi, tümör hacmi ve tümör ağırlığında önemli bir düşüşe neden olduğu bildirilmiştir (Kuo ve ark. 2005). Özellikle kadınlar arasında yaygın olan meme kanserinde tümör büyümesini durduran CAPE'nin, sağlıklı meme hücrelerini etkilemeyerek apoptozu indükleyip meme dokusunda kanserleşen hücrelerin büyümesini inhibe ettiği ifade edilmiştir. CAPE'nin bir diğer önemli etkisi ise, kemoterapide kullanılan ilaçların yan etkilerini azalttığı yönündedir (Wu ve ark. 2011).

Başka bir çalışmada da kadınlardaki mortalitesi en yüksek olan meme kanseri üzerine CAPE'nin önemli antikanser etkilerini in vitro olarak araştırmışlardır. CAPE'nin antikanser etkisini meme kanseri hücrelerinin hareketliliğini durdurarak önlediğini ortaya koymuşlardır (Kabala ve ark. 2017). Duan ve ark.'na göre (2017), CAPE antitümöral aktiviteleri ile tümöral büyümeyi ve yayılmayı önleyebilmektedir. Chung ve ark. (2017), CAPE'nin oral kanser üzerine antitümöral etkisini araştırmışlardır. CAPE'nin, hücre çoğalmasını azalttığı ve metastazı zayıflattığı bu nedenle oral kanserde tedavi yaklaşımı olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun (KAÜ-HADYEK) 2016/121 numaralı kararı ile yapıldı. Çalışma; Erzurum Veteriner Kontrol Enstitüsü Müdürlüğü Deney Hayvanları Birimi'nden alınan toplam 40 adet, 3 aylık Wistar Albino cinsi ($250 \text{ g} \pm 50 \text{ g}$), erkek sıçanlar üzerinde gerçekleştirildi. Deneysel uygulamalar, laboratuvar hayvanlarının bakım şartlarına uygun olarak ($24 \pm 3^\circ\text{C}$ 'de 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık) ayarlandı. Deneysel uygulamalar süresince sıçanların beslenmesi standart ticari rat yemi (pellet yem) ve çeşme suyu kullanılarak *ad libitum* sağlandı. Deney öncesinde sıçanların 7 gün süreyle ortama adaptasyonları sağlandı. Deneysel uygulamalar hergün 11:00 – 13:00 saatleri arasında yapıldı.

Çalışmamızda sıçanlar her grupta 10, her kafeste 5 hayvan olacak şekilde toplam 40 hayvan aşağıda belirtildiği gibi 4 gruba ayrıldı. Deney toplam 20 gün sürdü. Deneysel uygulamalar süresince hayvanlara verilecek madde dozları litaretürlerdeki dozlar kullanılarak hesaplandı (Zhao ve ark. 2012, Bakar ve ark. 2015, Gerin ve ark. 2016).

Kontrol Grubu (K) (n = 10): Kontrol grubu sıçanlara oral yolla 10 mg/kg Dimetil sülfoksit (DMSO) ve son 10 gün boyunca intraperitoneal (ip.) olarak serum fizyolojik verildi.

CAPE Grubu (CAPE) (n=10): DMSO'da çözdürülen 10 mg/kg CAPE (Glenthams, Life Sciences London, ENGLAND) oral yolla ve son 10 gün boyunca ip. olarak serum fizyolojik uygulandı.

FA Toksikasyon grubu (CH₂O) (n=10): Oral yolla 10 mg/kg DMSO ile son 10 gün 10 mg/kg dozundaki FA ip. olarak uygulandı.

FA Toksikasyon+CAPE grubu (CH₂O+CAPE) (n=10): Oral yolla DMSO'da çözdürülen 10 mg/kg CAPE'nin yanı sıra, sıçanlara son 10 gün boyunca 10 mg/kg dozundaki FA ip. yolla enjekte edildi.

10 mg/kg dozunda FA ip. olarak son 10 gün boyunca uygulanarak toksikasyon oluşturuldu. CAPE uygulamasına toksikasyon uygulamasından 10 gün önce başlanıp FA uygulamasının yapıldığı son 10 gün boyunca da devam edildi. Madde uygulanan gruplarla K ve CH₂O grupları arasında madde uygulamalarına bağlı oluşacak stres standardizasyonunu sağlamak amacıyla bu gruplara da 20 gün boyunca DMSO (CAPE DMSO'da çözdürüldüğü için), son 10 gün boyunca ip. serum fizyolojik uygulandı.

Tablo 1. Sıçan Yemi Bileşimi

SIÇAN YEMİ BİLEŞİMİ		KULLANILAN MADDELER
Protein	% 20	Arpa, Buğday, Soya kütspesi, Fındık kütspesi, Melas mayası, Sentetik methionin, Ayçiçeği tohumu kütspesi, Kepek, Süt tozu, Pamuk tohumu kütspesi, Mısır proteini, Rasmol, Balık unu, Tuz, Tapiyoka, Sorgum, Kolza kütspesi, Sentetik lizin, Premiksler
Yağ	% 2,7	
Selüloz	% 5	
Kül	% 7,1	
Su	%12	
Vitamin A	15.001.18mg/kg	
Manganez	144,78mg/kg	
Demir	375,58mg/kg	
Çinko	151,53mg/kg	
Bakır	33,51mg/kg	
Kobalt	0,41mg/kg	
Selenyum	1,07mg/kg	
İyot	2.00mg/kg	

3.1.1. Kullanılan Cihazlar

1. Spektrofotometre (Spectra Max)
2. Hemojenizatör (Wigen Hauser)
3. Hassas Terazı (Shimadzu)
4. Deiyonize su cihazı (Nüve)
5. Soğutmalı Santrifüj (Hettich)

- 6.Derin dondurucu (Beko)
- 7.Buzdolabı (Profilo)
- 8.Analitik Terazı (Precisa)
- 9.Ph metre (Thermo Orion)
- 10.Etöv (Nüve)
- 11.Vorteks (Heidolph)
- 12.Dispenser (Brand)
- 13.Ayarlanabilir otomatik pipetler (Mikrolit, Brand, Eppendorf, Gilson) (1, 10, 20, 100, 1000 µL)
- 14.Otoanalizör (AU680)

3.1.2. Kullanılan Diğer Malzemeler

- 1.Sıçan gavajı
- 2.Steril enjektör (5, 10 ml) (Hayat)
- 3.Steril insülin enjektörü (1 ml) (Hayat)
- 4.EDTA'lı kan tüpü (Venoject)
- 5.Jelli tüp (Vacutainer)
- 6.Eppendorf tüp (2 ml) (Eppendorf)
- 7.Otomatik pipet uçları (10, 100 ve 1000 µL) (Isolab)
- 8.Dispenser uçları (0.1, 0.5, 1 ve 5 ml) (Eppendorf)

3.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- 1.Caffeic Acid Phenetil Ester (CAPE) (Glentham)

2. Formaldehit (FA) (Sigma)
3. Dimethyl sulfoxide (DMSO) (Merck)
4. Pentobarbital sodyum (Sigma)
5. Tris-hydroxymethyl (Sigma)
6. Etilendiamin tetraasetik acit (EDTA)-Na₂ (Sigma)
7. GSH Solution (Sigma)
8. Cumane hydroperoxide (Sigma)
9. Trichloroacetic acid (Sigma)
10. Dithiobis-2 nitrobenzoic acid (Sigma)
11. Thiobarbituric acid (Sigma)
12. 1,1,3,3 Tetraethoxy propane (Sigma)
13. Serum fizyolojik (İzofleks)

3.2. Metot

3.2.1. Çalışmada Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışları

3.2.1.1. Phosphate buffered saline (PBS) tamponu hazırlanması

8 g NaCl, 1,44 g Disodyum hidrojen fosfat (Na₂HPO₄), 0,24 g potasyum dihidrojen fosfat (KH₂PO₄), toplam hacim distile su ile bir (1) litreye tamamlanarak iyice çözdürüldü ve pH'ı 7,4'e ayarlandı.

3.2.1.2. Tiyobarbitürik asit (TBA) solüsyonu hazırlanması

0,67 g TBA, % 10 perklorik asitle 80 ml'de eritildi ve çözelti distile su ile 100 ml'ye tamamlanarak seyreltilti. +4 °C'de muhafaza edildi.

3.2.1.3. Tris-buffer solüsyonu hazırlanması

4,86 g tris, 100 ml distile su ile seyreltilti ve pH'ı 8,9'a ayarlandı.

3.2.1.4. Tris HCL buffer solüsyonu hazırlanması

6.057 g tris hidroksimetil aminometan 0,372 g EDTA Na₂ ile yaklaşık 3,90 ml HCL ve 1000 ml distile su eklenerek hazırlandı ve pH'ı 7,6'ya ayarlandı.

3.2.1.5. Ditiobis-nitroblue-tetrazolium (DTNB) solüsyonu hazırlanması

0.0198 g DTNB, 5 ml saf metanol ile seyreltildi.

3.2.1.6. Trichloric asit (TCA) solüsyonu hazırlanması

3 g TCA çözeltisi distile su ile 100 ml'ye tamamlanarak hazırlandı.

3.2.1.7. GSH solüsyonu hazırlanması

6 mg indirgenmiş glutatyon, 6.057 g tris hidroksimetil aminometan 0,372 g EDTA Na₂ ile yaklaşık 3,90 ml HCL ve 1000 ml distile su eklenerek hazırlandı. PH'ı 7,6'ya ayarlandı.

3.2.1.8. Cumene-hydroperoxide (CHPO) solüsyonu hazırlanması

5 ml CHPO 6.057 g tris hidroksimetil aminometan 0,372 g EDTA Na₂ ile yaklaşık 3,90 ml HCL ve 1000 ml distile su eklenerek hazırlandı ve pH'ı 7,6'ya ayarlandı.

3.2.2. Kan Örneklerinin alınması ve hazırlanması

20 günlük deney süresi sonunda tüm sıçanlar sodyum pentobarbital ile anestezi altına alındı. Anestezi altındaki hayvanlardan intrakardiyak yolla antikoagülan tüplere kan alındı. Kan örnekleri serum ve hücrelerin ayrılması için 4000 rpm'de 4°C'de 15 dakika boyunca santrifüj edildi. Santrifüjden sonra alınan serumlar eppendorf tüplere konularak biyokimyasal analiz için -20°C'de saklandı.

3.2.3. Doku homojenatlarının hazırlanması

Kan numuneleri alındıktan sonra karaciğer ve böbrek doku örnekleri alındı. Histopatolojik incelemeler için karaciğer ve böbrek dokularından bir miktar %10'luk formaldehit solüsyonuna alındı. Geri kalan dokular, polietilen poşetlere sarılıp etiketlendi ve biyokimyasal analiz yapılincaya kadar -20°C'de derin dondurucuda saklandı. Analizlerin hemen öncesinde karaciğer ve böbrek örnekleri 9 katı PBS çözeltisi eklenerek (1/10 oranında) homojenizatör yardımı ile homojenize edildi. Homojenize edilen doku örneklerinden santrifüj yardımıyla ayrılan homojenatlar polietilen tüplere alındı.

3.3. Biyokimyasal analizler

3.3.1. Kan numunelerinin biyokimyasal analizi

Analiz için ayrılan serumlarda ALT, AST, LDH, Üre ve Kreatinin analiz seviyeleri otomatik analizör ile belirlendi (Model AU680, Beckman Coulter, ABD).

3.3.2. Doku numunelerinin biyokimyasal analizi

Karaciğer ve böbrek homojenatları 4000 rpm'de, 4°C'de, 15 dakika santrifüj edilerek süpernatantlar elde edildi. Elde edilen süpernatantlar eppendorf tüplere alındı. Karaciğer ve böbrek dokularındaki oksidatif hasarı belirlemek amacıyla Sedlak ve Lindsay (1968) metoduna göre GSH, Matkovics ve ark.'nın (1988) metoduna göre GSH-Px ve Placer ve ark.'nın (1966) metoduna göre MDA düzeyleri belirlendi

3.4. Histopatolojik Değerlendirme Yöntemi

Alınan karaciğer ve böbrek dokusunun bir kısmı 24 saat boyunca %10'luk formalin ile tespit edilerek 4-5 µ'lik kesitler alındı. Karaciğer ve böbrek dokusu, 0,3 cm'lik kesitler halinde doku kasetlerine konuldu. Doku kasetleri, formol-alkol-ksilol-parafin setinden geçirilerek bloklama yapıldı. Parafin kesitler beş mikron kalınlığında kesilerek, lam üzerine konuldu ve etüvde 60-70°C'de parafin eriyene kadar tutuldu. Kesitler daha sonra, önceden hazırlanan ksilol içerisinde yavaş bir şekilde geçirildi. Bu işlem sonrası kesitler farklı yüzdelerdeki alkol solüsyonlarından geçirildi. Kesitler daha sonra distile su ile iyice yıkanarak parafinden tamamen arındırıldı. Karaciğer ve böbrek dokuları eksize edilerek hazırlanan histopatolojik kesitler ışık mikroskobuyla değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

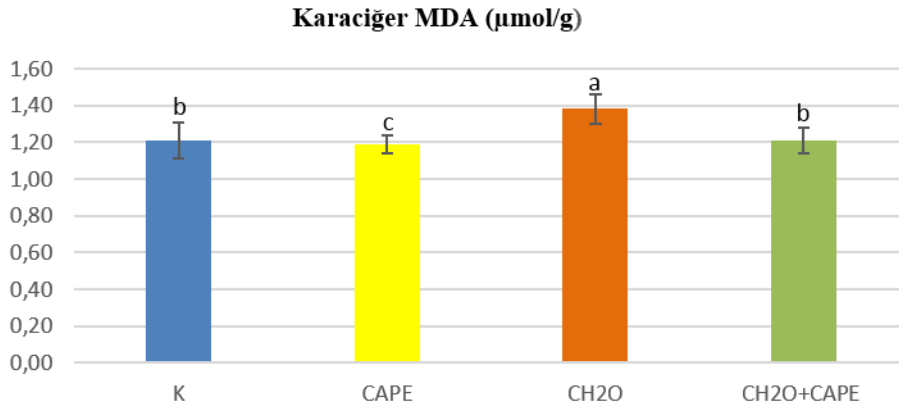
Araştırmada ulaşılan biyokimyasal veriler "SPSS 18 paket programı" kullanılarak analiz edildi. Gruplar arasındaki farklılık parametrik testlerden olan Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve Tukey testi ile belirlendi. $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak önemli kabul edildi (Tekin 2010).

4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

4.1.1. Grupların MDA Düzeylerinin Karşılaştırılması

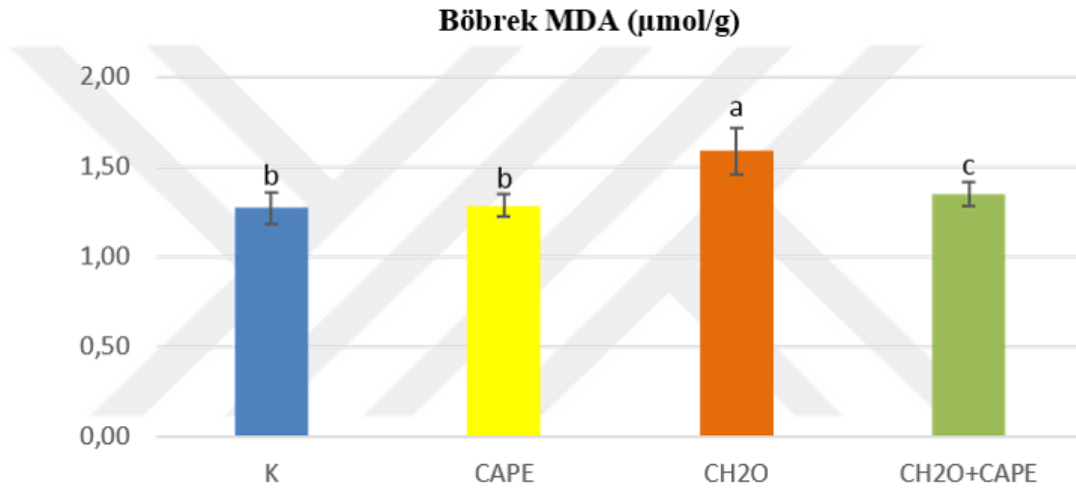
Karaciğer dokusuna ait MDA düzeyleri Şekil 2’de verilmiştir. CH₂O grubunun ortalama MDA düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı bir artış göstermektedir ($p<0.05$). CAPE grubu CH₂O grubu ile karşılaştırıldığında MDA düzeylerinin anlamlı bir şekilde düştüğü bulunmuştur ($p<0.01$). CH₂O+CAPE grubu CH₂O grubu ile karşılaştırıldığında karaciğer MDA düzeylerinde önemli düzeyde azalma tespit edilmiştir ($p<0.05$). CAPE ve CH₂O+CAPE grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında karaciğer MDA düzeylerinde istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 2. Grupların Karaciğer dokusunda MDA düzeylerinin karşılaştırılması

a-b $p<0.05$; a-c $p<0.01$; b-c $p>0.05$.

Böbrek dokusuna ait MDA düzeyleri Şekil 3’de verilmiştir. CH₂O grubunun ortalama böbrek MDA düzeylerinde kontrol ve CAPE gruplarına göre anlamlı bir artış saptanmıştır (p<0.001). CH₂O+CAPE grubu CH₂O grubu ile karşılaştırıldığında böbrek MDA düzeylerinin istatistiksel olarak azaldığı belirlenmiştir (p<0.01). CAPE ve CH₂O+CAPE grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

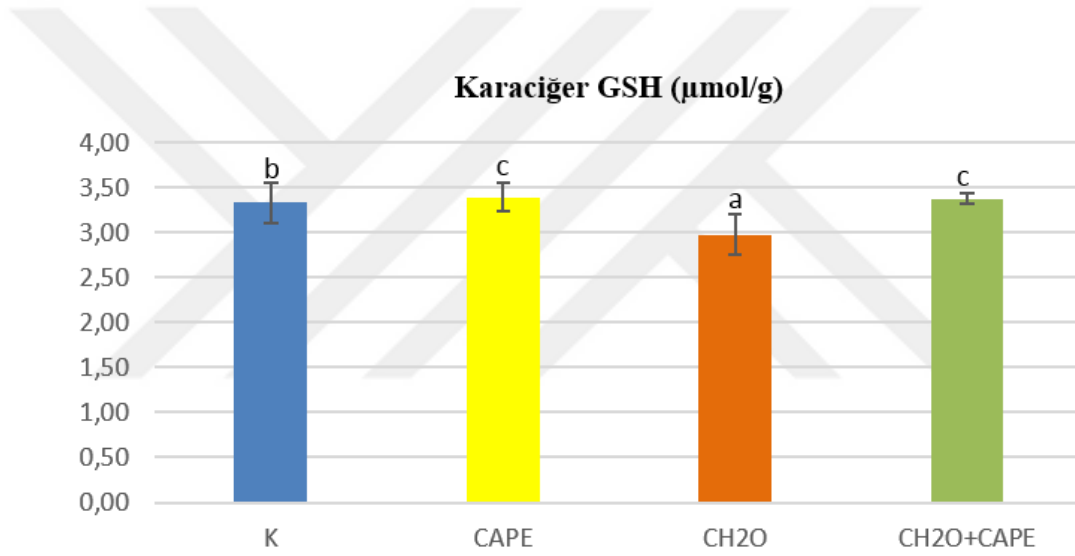


Şekil 3. Grupların Böbrek dokusunda MDA düzeylerinin karşılaştırılması

a-b p<0.001; a-c p<0.01; b-c p>0.05.

4.1.2. Grupların GSH Düzeylerinin Karşılaştırılması

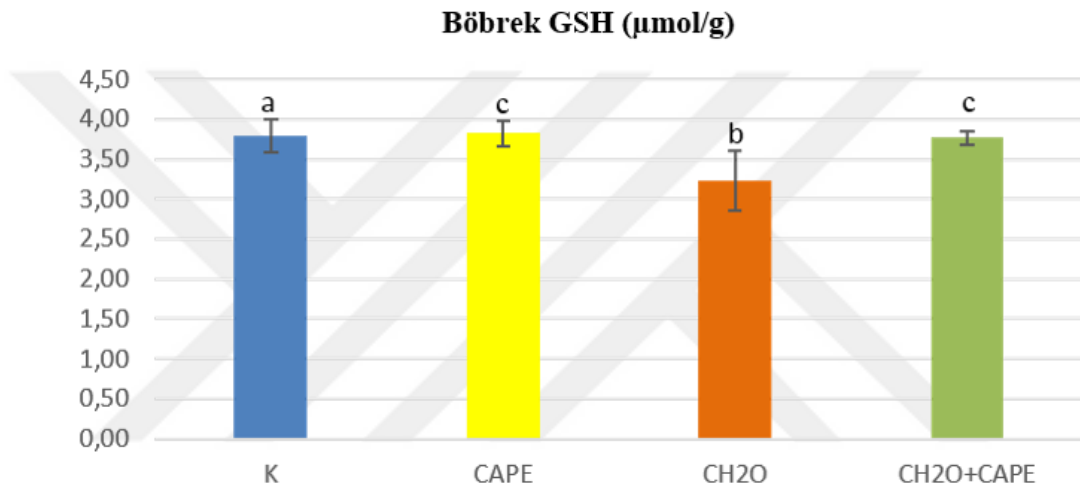
Karaciğer dokusuna ait GSH değerleri Şekil 4’de verilmiştir. CH₂O grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GSH değerlerinde anlamlı bir azalış saptanmıştır ($p<0.05$). CAPE grubu CH₂O grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde yükseldiği bulunmuştur ($p<0.01$). CH₂O+CAPE grubu CH₂O grubu ile karşılaştırıldığında GSH değerlerinin istatistiksel olarak arttığı belirlenmiştir ($p<0.01$). CAPE grubu ile CH₂O+CAPE grupları kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 4. Grupların Karaciğer dokusunda GSH düzeylerinin karşılaştırılması

a-b $p<0.05$; a-c $p<0.01$; b-c $p>0.05$.

Böbrek dokusuna ait GSH değerleri Şekil 5’de verilmiştir. CH₂O grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GSH değerlerinde anlamlı bir azalış tespit edilmiştir (p<0.01). CAPE grubu CH₂O grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde arttığı bulunmuştur (p<0.01). CH₂O+CAPE grubu CH₂O grubu ile karşılaştırıldığında GSH değerlerinin istatistiksel olarak yükseldiği gözlemlenmiştir (p<0.01). CAPE ve CH₂O+CAPE grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

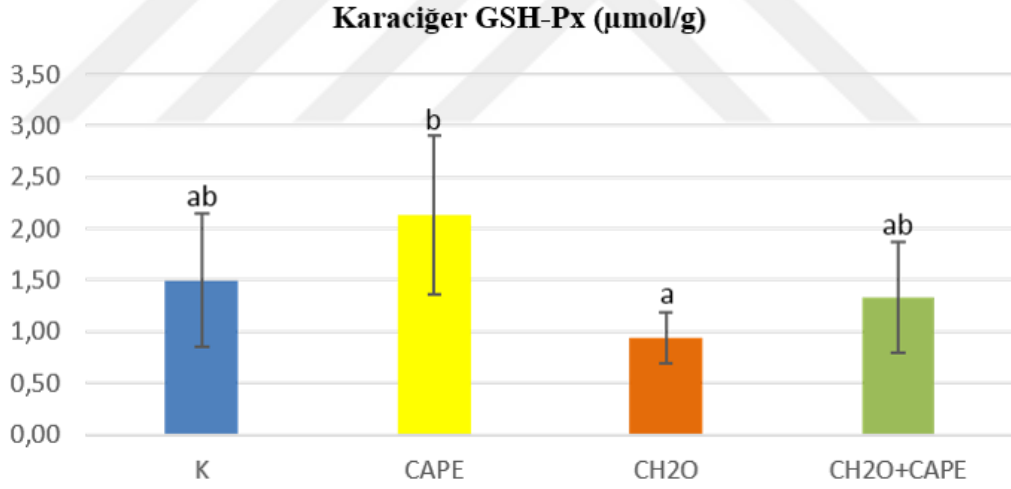


Şekil 5. Grupların Böbrek dokusunda GSH düzeylerinin karşılaştırılması

a-b; a-c; b-c p<0.01.

4.1.3. Grupların GSH-Px Aktivitelerinin Karşılaştırılması

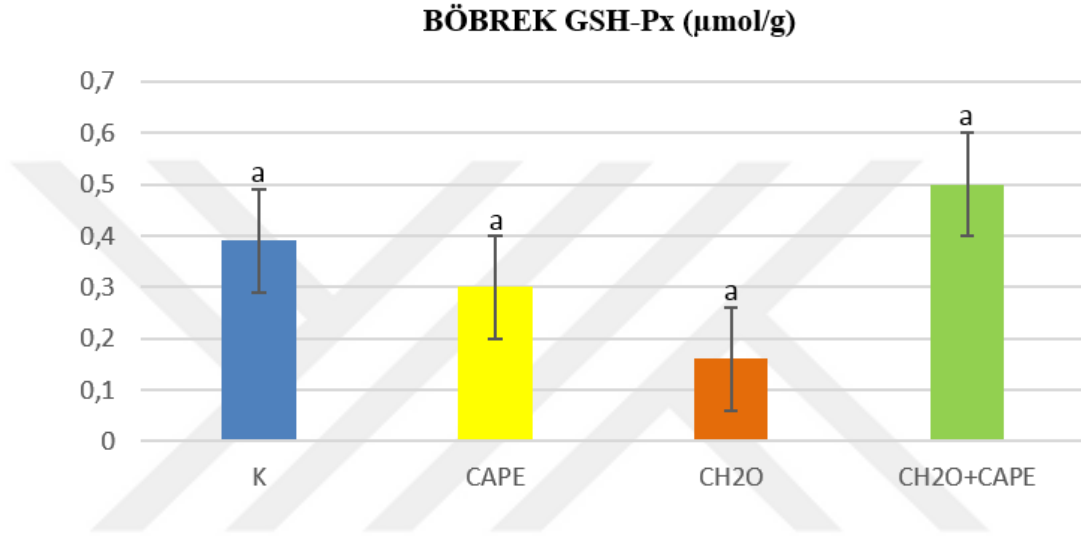
Karaciğer dokusuna ait GSH-Px aktivitesi Şekil 6’da verilmiştir. CH₂O grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında karaciğer GSH-Px aktivitesindeki azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). CAPE grubu CH₂O grubu ile karşılaştırıldığında GSH-Px’in anlamlı bir şekilde yükseldiği belirlenmiştir ($p<0.05$). CAPE ve CH₂O+CAPE grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). CH₂O+CAPE grubu CH₂O grubu ile karşılaştırıldığında GSH-Px aktivitesinde artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).



Şekil 6. Grupların Karaciğer dokusunda GSH-Px aktivitelerinin karşılaştırılması

a-b $p<0.05$.

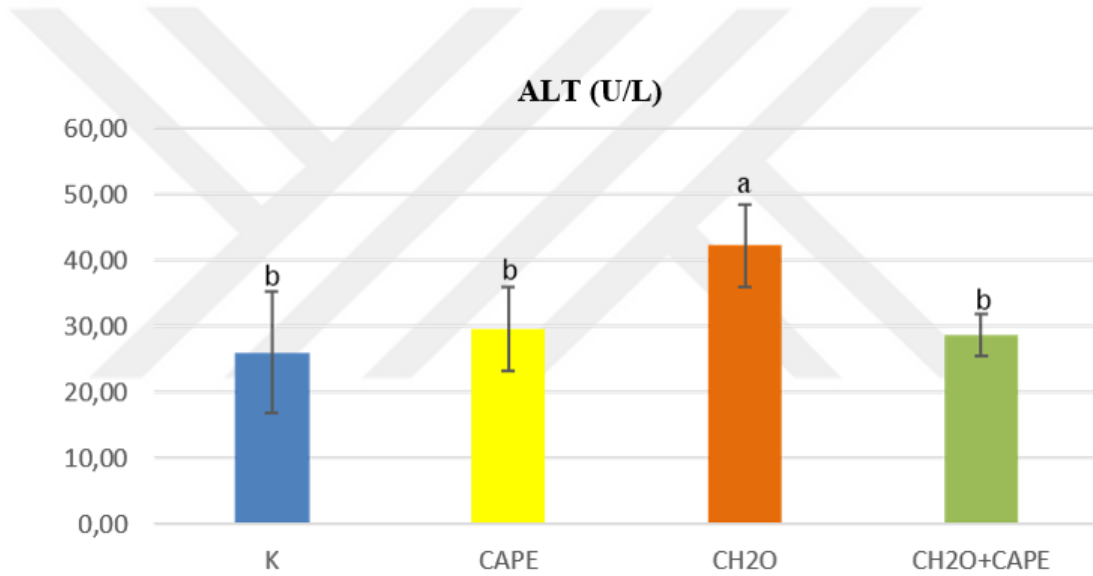
Böbrek dokusuna ait GSH-Px aktivite değerleri Şekil 7’de verilmiştir. Böbrek GSH-Px aktiviteleri grupların kendi aralarında karşılaştırıldığında ise en düşük aktivite CH₂O grubunda belirlenmekle birlikte, gruplar arasında herhangi bir istatistiksel önemliliğe rastlanılmamıştır (p>0.05).



Şekil 7. Grupların Böbrek dokusunda GSH-Px aktivitelerinin karşılaştırılması

4.1.4. Grupların ALT, AST ve LDH Düzeylerinin Karşılaştırılması

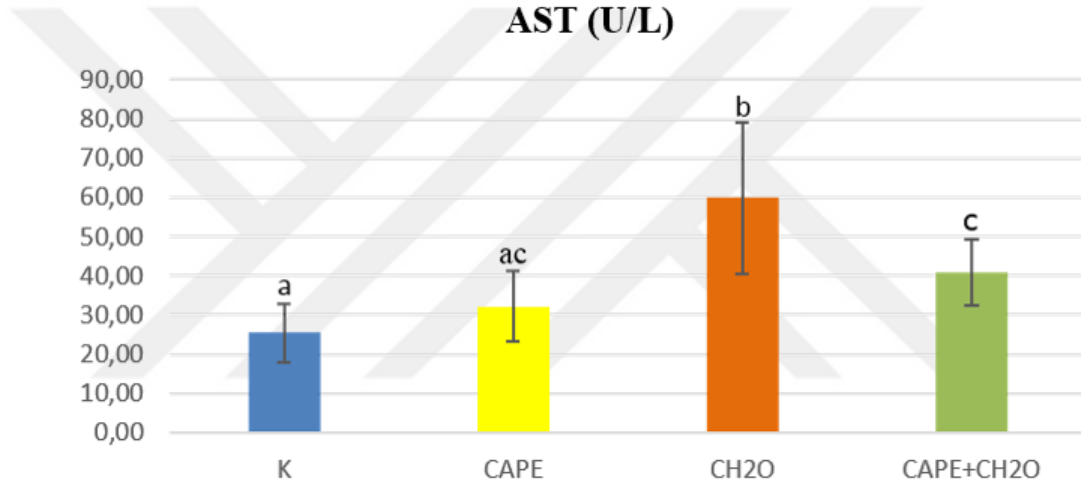
Grupların ALT, AST ve LDH seviyelerindeki değişimler Şekil 8-9-10'da gösterilmiştir. Serum ALT seviyelerinin CH₂O grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiği tespit edilmiştir ($p < 0.001$). CH₂O grubu CAPE grubu ile karşılaştırıldığında ALT düzeylerinin anlamlı bir şekilde arttığı tespit edildi ($p < 0.001$). CH₂O+CAPE grubu CH₂O grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli azalışlar belirlendi ($p < 0.001$).



Şekil 8. Grupların ALT düzeylerinin karşılaştırılması

a-b $p < 0.001$

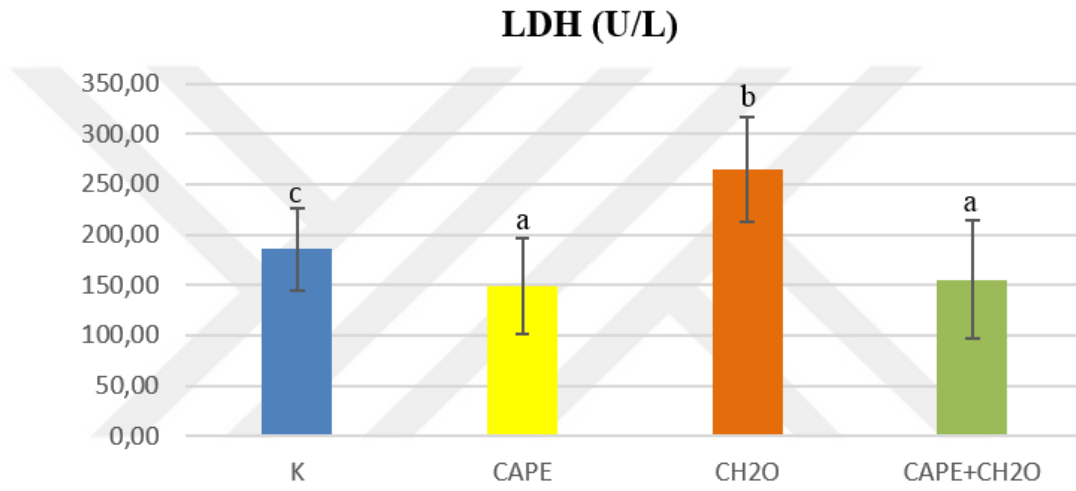
Serum AST seviyeleri CH₂O grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkmıştır (p<0.001). CH₂O grubu ile CAPE grubu karşılaştırıldığında AST düzeylerinin anlamlı bir şekilde arttığı bulunmuştur (p<0.001). CH₂O+CAPE grubu CH₂O grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan önemli azalış göstermiştir (p<0.01). Serum AST seviyeleri CH₂O+CAPE grubunda da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkmıştır (p<0.05). CAPE grubu ile CH₂O+CAPE grupları kıyaslandığında ortalama AST düzeyleri açısından istatistiksel olarak önemli bir farklılık gözlemlenmemiştir (p>0.05).



Şekil 9. Grupların AST düzeylerinin karşılaştırılması

a-b p<0.001; a-c p<0.05; ac-b p<0.001; b-c p<0.01.

Serum LDH seviyeleri CH₂O grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkmıştır (p<0.05). CH₂O grubu ile CAPE grubu karşılaştırıldığında LDH düzeylerinin anlamlı bir şekilde yükseldiği bulunmuştur (p<0.001). CH₂O+CAPE grubu CH₂O grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan önemli düşüşler tespit edilmiştir (p<0.001). CAPE grubu ile CH₂O+CAPE grupları kıyaslandığında ortalama LDH düzeyleri açısından istatistiksel olarak önemli bir farklılık gözlemlenmemiştir (p>0.05).

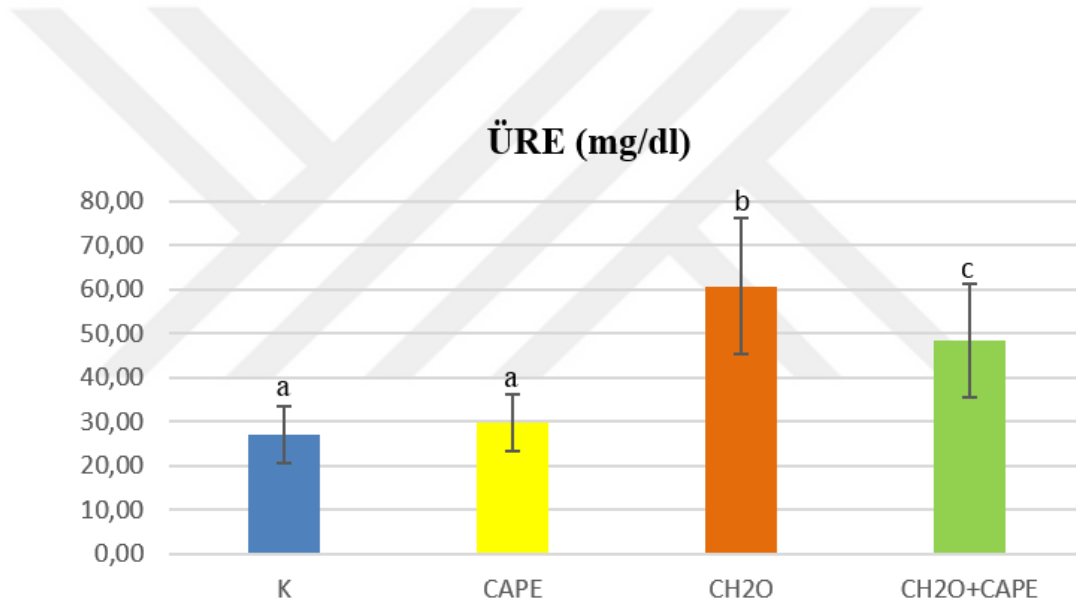


Şekil 10. Grupların LDH düzeylerinin karşılaştırılması

a-b p<0.001; a-c p>0.05; b-c p<0.05.

4.1.5. Grupların Üre ve Kreatinin Düzeylerinin Karşılaştırılması

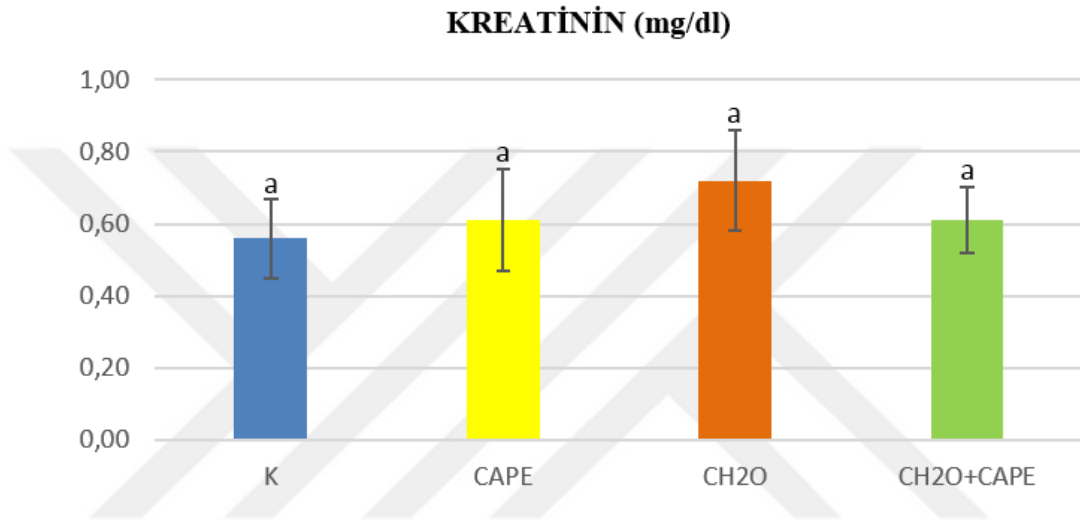
Grupların serum üre ve kreatinin değerleri Şekil 11 ve 12’de verilmiştir. CH₂O grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum üre düzeylerinde anlamlı derecede artış saptanmıştır ($p<0.001$). CH₂O grubu CAPE grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak arttığı belirlenmiştir ($p<0.001$). CH₂O+CAPE grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında üre düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0.01$). CH₂O+CAPE grubu CH₂O grubu ile karşılaştırıldığında üre düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlılık bulunmamıştır ($p>0.05$).



Şekil 11. Grupların üre düzeylerinin karşılaştırılması

a-b $p<0.001$; a-c $p<0.01$; b-c $p>0.05$

CH₂O grubu kreatinin değeri diğer gruplar ile kıyaslandığında ise, en yüksek kreatinin düzeyine CH₂O grubu, en düşük kreatinin düzeyine ise kontrol grubunda rastlanılmakla olup, ancak aralarında herhangi bir istatistiksel önemlilik belirlenmemiştir (p>0.05).

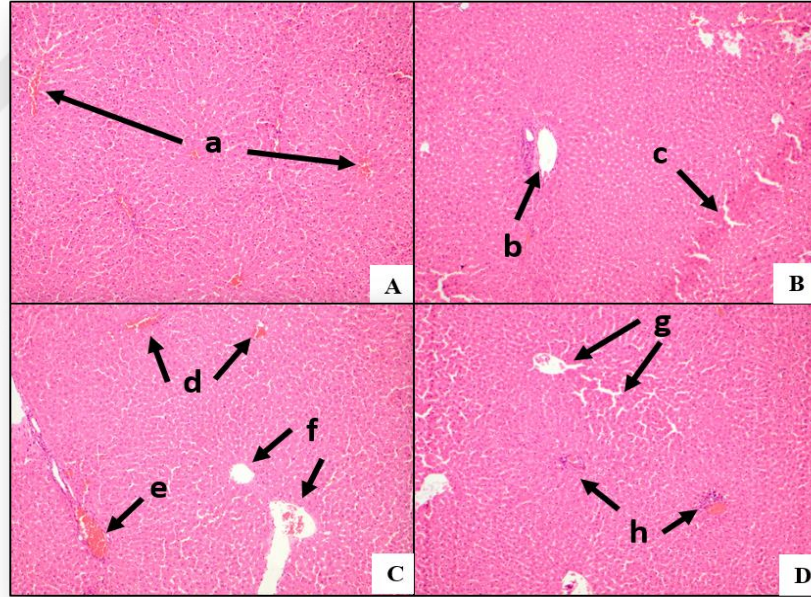


Şekil 12. Grupların kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması

2. Histolojik Bulgular

4.2.1. Karaciğer Dokusunun Histopatolojik Analizi

Karaciğer dokusuna ait örnekler incelendiğinde Kontrol grubunda karaciğer dokusunun normal histolojik görünümde olduğu saptanmıştır. CH₂O grubu karaciğer doku örneklerinde; kanama, portal alanlar çevresinde yaygın enflamasyon, yaygın hücresel hasar ve nekroz olduğu belirlenmiştir. CH₂O+CAPE grubunda portal alanlardaki hasarın ve kanamanın azaldığı, periportal enflamasyonun CH₂O grubuna göre daha az olduğu tespit edilmiştir. CAPE grubu hayvanların karaciğer doku numunelerinden sadece bir kısmında fokal olarak hücresel hasar ve konjesyone yapılar rastlanılırken, diğer bir kısım doku numunelerinde ise herhangi bir lezyona rastlanılmamıştır (Resim 1).

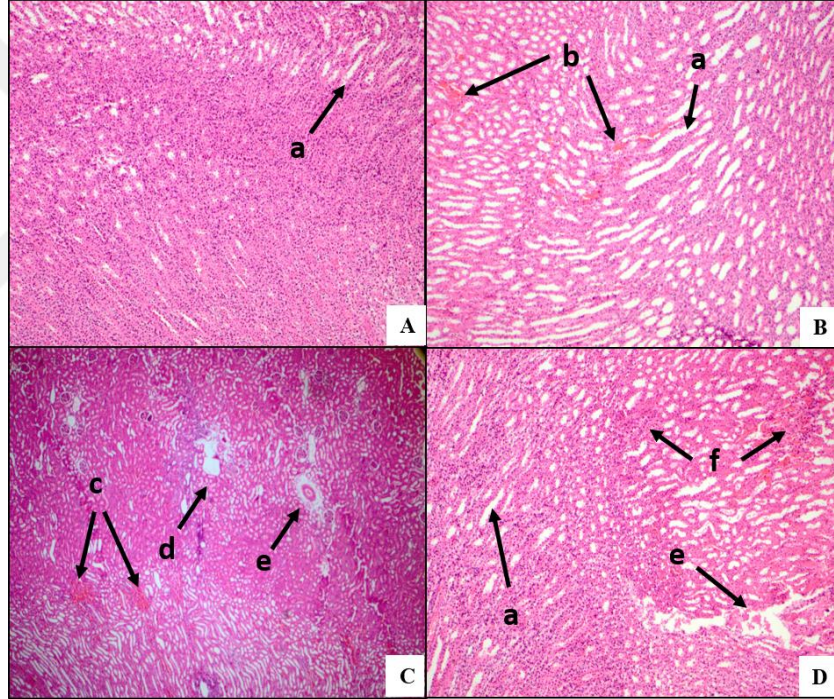


Resim 1. Grupların Karaciğer Dokularının Histolojik Kesitleri

(A) Kontrol grubu, normal histopatoloji (a). (B) CAPE grubu, fokal hücresel hasar (b) ve konjesyon (c). (C) CH₂O grubu, kanama (d), portal alanlar çevresinde yaygın enflamasyon (e), yaygın hücresel hasar ve nekroz (f). (D) CH₂O+CAPE grubu, periportal enflamasyonda azalma (g), kanama ve hücresel hasarda azalma (h). H-EX10

4.2.1. Böbrek Dokusunun Histopatolojik Analizi

Kontrol grubundaki hayvanlarda böbrek dokusunun histopatolojik analizi normal formasyonda gözlenmiştir. CAPE grubunda normal histopatolojinin yanında minimal kanama belirlenmiştir. CH₂O grubu böbrek dokularında yaygın kanama, hiyalinizasyon, tubuler dilatasyon ve interstisyel enflamasyon bulguları saptanmıştır. CH₂O+CAPE grubunda ise normal histopatolojik bulgularla birlikte interstisyel enflamasyonda azalma ve orta derecedeki renal tübüler dejenerasyon görülmüştür. Kontrol grubu dışında her grupta glomeruler değişiklikler tespit edilmiştir (Resim 2).



Resim 2. Grupların Böbrek Dokularının Histolojik Kesitleri

(A) Kontrol grubu böbrek dokusu bulgularında normal bir histopatoloji (a). (B) CAPE grubunda böbreğin normal yapısı (a), minimal kanama (b). (C) CH₂O grubunda, yaygın kanama (c), hiyalinizasyon (d), interstisyel enflamasyon (e). (D) CH₂O+CAPE grubunda normal histopatolojik bulgu (a), interstisyel enflamasyonda azalma (e), orta derecedeki renal tübüler dejenerasyon (f).

H-EX10

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Organizmayı toksik maddelerin olumsuz etkilerinden koruyan antioksidanlar fizyolojik şartlarda oluşan oksidanların olumsuz etkilerini azaltabilen maddelerdir. Bu maddeler organizmalarda oksidanların açığa çıkmasıyla hücre ve dokularda oluşan hasarı önleyerek vücudu koruyan savunma sistemleridir. Oksidanlar ve antioksidanlar arasında bir dengenin olması gerekir. Bu denge sağlanamadığında ortaya çıkan oksidatif stres durumunda oluşan hasarların giderilmesinde endojen antioksidanlar yetersiz kalmaktadır. Bu durum doğal antioksidanların dışarıdan alınmasını zorunlu kılmaktadır (Valko ve ark. 2007, Yılmaz 2010). Propolisin aktif bileşeni olan CAPE antioksidan özelliğinden dolayı kullanımı yaygınlaşan doğal bir üründür. CAPE'nin ayrıca antienflamatuar, nöroprotektif, hepatoprotektif ve kardiyoprotektif etkisinin olduğu kanıtlanmıştır (Tolba ve ark. 2013). Son yıllarda araştırmacıların sıklıkla çalışmasına konu olan CAPE'nin antioksidan özelliğinin yanında organizmada terapötik özelliklere sahip olduğu çoğu çalışmayla ortaya konulmuştur (Serarslan ve ark. 2006, Göçer ve ark. 2011, Tolba ve ark. 2016). Organizmayı olumsuz etkileyerek birçok sistemde toksik etkilere yol açan maddelerden birinin de FA olduğu bilinmektedir. FA'nın vücuda alındıktan sonra hızla metabolize olup kısa sürede oksidatif stres geliştirerek önemli organ ve dokularda hasara neden olduğu ifade edilmektedir. FA'ya en sık solunum yoluyla maruz kalınması nedeniyle ilk olarak solunum sistemine yönelik belirtiler görülmektedir. Bununla birlikte sinir sistemi, üreme sistemi ve deriyi de olumsuz etkilediği belirtilmektedir (Duong ve ark 2011, Murta ve ark 2016, Lyapina ve ark 2012). Yapılan bu çalışmada da sıçanlara intraperitoneal yoldan uygulanan FA'nın oluşturduğu nefrotoksisite ve hepatoksisiteye bağlı gelişen oksidatif stres üzerine güçlü bir antioksidan olan CAPE'nin koruyucu etkileri araştırıldı.

Oksidatif stres durumunda meydana gelen lipid peroksidasyonu, hücre zarının normal yapısını bozarak akışkanlığını ve geçirgenliğini etkilemektedir (Karabulut ve Gülay 2016). Hücre zarının bozulması sonucu lipid peroksidasyonunun habercisi ve dokularda oksidan hasar biyogöstergesi olan MDA seviyelerinde artış meydana

gelmektedir. Ayrıca GSH ve GSH-Px gibi antioksidan enzim seviyelerindeki azalma da, oksidatif stresin varlığına ve hasarın arttığına işaret etmektedir (Parıldar ve ark. 2003, Mercan 2004). Yapılan çalışmada da CH₂O grubunda sıçanların karaciğer ve böbrek dokularında MDA seviyelerinin önemli düzeyde arttığı, GSH seviyelerinin ise önemli düzeylerde azaldığı tespit edildi. CH₂O+CAPE grubunda ise karaciğer ve böbrek MDA seviyelerinin önemli düzeyde azaldığı, yine aynı dokularda GSH seviyelerinin önemli düzeyde arttığı belirlendi. Bu durum CAPE'nin antioksidan özelliği taşıdığını ve FA maruziyetinin dokularda neden olduğu oksidan hasara karşı koruyucu etkiye sahip olabileceği şeklinde yorumlandı. Glutasyon enziminin, kimyasalların toksik etkilerine karşı, savunma sisteminde önemli rollere sahip olduğu bilinmektedir. Ayrıca hücre fonksiyonlarında, hücre zarının bütünlüğünün korunmasında ve çeşitli aktivitelerin düzenlenmesinde de görev almaktadır. GSH'nın en önemli görevlerinden biri oluşan ROT'ları ortamdaki uzaklaştırarak biyomolekülleri hasara karşı korumaktır. GSH, FA ile direkt etkileşime girerek önce S-hidroksimetil-GSH'ye sonra da formik asite dönüşerek vücut dışına atılmasını sağlar. FA dokularda biriktiğinde GSH seviyesini azaltıp doku ve hücrelerde hasara yol açmaktadır (Teng ve ark. 2001, Matsuoka ve ark. 2010, Sisein 2014). Zararsız ve ark.'nın (2006), sıçanlar üzerinde yaptığı deneysel çalışmada ip. FA uygulaması sonucu sıçanların beyin dokularında MDA değerlerinin anlamlı olarak arttığı, GSH-Px enzim aktivitelerinin azaldığını ileri sürmüşlerdir. Çiftci ve ark.'nın (2015) yaptıkları bir başka çalışmada FA'nın serum TAK seviyesini düşürdüğü ve serum MDA düzeylerini arttırdığını ortaya koymuşlardır. Yapılan başka bir çalışmada sıçanlara farklı dozlarda FA uygulaması ile akciğer dokularında artan FA konsantrasyonuna bağlı olarak MDA düzeylerinin de arttığını belirtilmiştir. Ayrıca FA'nın oksidatif stres oluşturma mekanizmasında; lipit, protein ve DNA gibi önemli organik bileşiklerle etkileşmesi sonucu normal hücre metabolizmasını engellediği ve ROT üretimine yol açtığı ifade edilmiştir (Murta ve ark. 2016). Serbest radikallerin yok edilip dokuların oksidan hasara karşı korunmasında doğal antioksidanların önemli olduğu bildirilmiştir (Alturfan ve ark. 2012). Organizmayı olumsuz etkileyerek fonksiyon bozukluğuna sebep olan FA'nın oksidatif strese yol açarak; karaciğer ve böbrekleri olumsuz etkilediği birçok çalışma ile kanıtlanmış (Köken 2004, Tabakoğlu ve Durgut 2013, Shinto ve ark.2018, Lv ve ark. 2018) ancak yapılan literatür taramalarında FA

maruziyetinin yol açtığı oksidatif strese karşı önemli bir antioksidan olan CAPE'nin koruyucu etkilerine yönelik bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Zararsız ve ark. (2005), sıçanlara ip. yolla verdikleri FA toksikasyonundan sonra karaciğer dokularında GSH-Px enzim aktivitesinde azalış; MDA düzeylerinde ise artış gerçekleştiğini belirlemişlerdir. Gerin ve ark. (2016), FA hepatotoksitesinde MDA seviyesinin arttığı ve GSH-Px enzim aktivitelerinin azaldığını ortaya koymuşlardır. Yonar ve ark. (2014) ise balıklarda 40 ve 120 ppm konsantrasyonlarında verdikleri FA'nın doku örneklerinde MDA, GSH düzeyleri ile GSH-Px enzim aktiviteleri üzerine etkilerini araştırmışlardır. Sonuçta FA uygulanan deneme gruplarında hem MDA konsantrasyonunun, hem de GSH-Px ve GSH enzim aktivitelerinin arttığını saptamışlardır. Ancak bu enzim düzeylerindeki artış oksidatif stresi ortadan kaldırmak için vücudun gösterdiği bir reaksiyon şeklinde yorumlanmıştır. Pekmez ve ark. (2008) ise yaptıkları çalışmada, FA verdikleri sıçanlarda SOD, CAT, GSH-Px enzim aktivite düzeylerinin düşük, MDA düzeylerinin kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ifade etmişlerdir. Çıkman ve ark.(2014) da, radyasyon ışınına bağlı gelişen oksidatif strese karşı CAPE'nin karaciğer dokusunu koruduğunu tespit etmişlerdir. Yine başka bir çalışmada da sıçanlarda oluşturulan hepatotoksite ve nefrotoksite durumlarında CAPE'nin, azalan SOD, CAT, GSH-Px enzim aktivitelerinde artma; NO, MDA düzeylerinde azalma yaptığı belirlemişlerdir (Abdel-Daim ve Abdellatif 2018). Li ve ark. (2015) da CAPE'nin toksikasyonla azalan GSH düzeyleri ile CAT ve SOD aktivitelerinde artışa neden olduğunu saptamışlardır. Böylelikle CAPE'nin karaciğeri koruyucu etkisinin olduğu ileri sürülmüştür. Gong ve ark. (2017) ise, kadmiyuma bağlı oluşturdukları diyabetik nefropatide CAPE'nin koruyucu etkisini incelemiş; CAPE uygulamasıyla böbrek dokusunda SOD, CAT ve GSH seviyelerinde artış ayrıca böbrek MDA seviyesinde azalış olduğunu belirtmişlerdir. Arslan ve ark. (2016), sıçanların karaciğerinde oluşturdukları hasarda TAK, TOS, OSİ düzeylerini incelemiş, CAPE'nin karaciğerde TAK seviyesini arttırdığını, TOS ve OSİ seviyelerini azalttığını ifade etmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada da, hipertansiyon oluşturulan sıçanların böbrek dokusundaki oksidatif değişiklikleri CAPE'nin önlediğine yönelik bir araştırma yapılmış olup, CAPE'nin oksidasyona karşı PON 1 ve TAK seviyelerini arttırdığı, TOS ve OSİ seviyelerini ise azalttığı ileri sürülmüştür (Salmas ve ark. (2017). Lefkowitz ve ark. (2018), CAPE'nin

dokuları oksidatif stresten koruma mekanizmasını araştırmışlardır. Hidroksi peroksit (H₂O₂)'in neden olduğu ROT artışlarını, CAPE'nin önemli ölçüde azaltıldığını tespit etmişlerdir. CAPE'nin hücre dizilimindeki bozulmaları düzelterek HO-1'in indüksiyonuyla oksidatif stresi hafifletebileceği ifade edilmiştir.

Çalışmalarda farklı dozlarda uygulanan FA'nın oksidatif strese, (Bakar ve ark. 2015, Gerin ve ark. 2016) hepatotoksisite, nefrotoksisite, nörotoksisiteye neden olduğu raporlanmış olup aynı zamanda testis ağırlığı ile sperm kalitesini düşürdüğu de belirtilmiştir (Pitten ve ark. 2000, Akşit ve ark. 2015, Ramos 2015, Askaripour ve ark. 2017). Hepatotoksisite durumunda karaciğer fonksiyonlarındaki değişimleri gösteren en önemli enzimler aminotranferazlardır. Aminotranferazların en önemlileri ALT ve AST enzimleridir. Akut veya kronik karaciğer hasarları bu enzimlerin kanda artışına yol açmaktadır. LDH ise, canlı organizmasının çoğu hücresinde bulunan; yine doku hasarlarını belirlemek amacıyla ölçülen bir parametredir (Giannini ve ark. 2005, Pandurangan ve Kim 2015). Nefrotoksisite varlığında ise böbrek fonksiyon testleri olan üre ve kreatinin birlikte değerlendirilmektedir (Sood ve ark. 2015). Yaptığımız çalışmada da karaciğer ve böbrek hasarını belirlemek amacıyla ALT, AST, LDH, üre ve kreatinin seviyeleri tespit edilmiş olup serum ALT, AST, LDH ve üre değerleri CH₂O grubunda diğer tüm gruplarla kıyaslandığında önemli düzeyde artış göstermiştir. CH₂O+CAPE grubu CH₂O grubu ile karşılaştırıldığında ise, bu değerlerin anlamlı bir şekilde azaldığı bulunmuştur. Güleç ve ark. (2006), yaptıkları çalışmada FA uygulanan grupla kontrol grubu karşılaştırıldığında ALT, AST, ALP düzeylerinde artış olduğunu ortaya koymuşlardır. Gerin ve ark. (2016) da, FA maruziyeti sonucu gelişen hepatotoksisiteye bağlı serum AST, ALT, ALP, LDH seviyelerinin arttığını gözlemlemişlerdir. Yılmaz ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada, FA uygulanan sıçanların kan değerlerinde LDH seviyesinin arttığını açıklamışlardır. Abdel-Daim ve Abdellatief (2018) ise, hepatotoksisite ve nefrotoksisitede CAPE'nin koruyucu etkisini biyokimyasal düzeyde araştırmış olup, toksikasyonla artan serum ALT, AST, ALP, LDH, kolesterol, üre ve kreatinin düzeylerinde önemli azalmalar olduğunu gözlemlemişlerdir. Ögetürk ve ark.'nın (2005), sıçanlarda karbon tetraklorür ile oluşturulan böbrek hasarı üzerine CAPE'nin koruyucu etkisi ile ilgili yaptıkları bir araştırmada serum üre ve kreatinin düzeylerinde önemli bir değerliklik olmadığını rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da en yüksek kreatinin seviyesine CH₂O grubunda,

en düşük kreatinin seviyesine ise kontrol grubunda rastlanılmakla birlikte deneme grupları arasında istatistiksel önemlilik tespit edilmemiştir. Araştırmalar arasındaki bu farklılıkların FA ve CAPE'nin uygulama yöntemi, süresine ve dozuna bağlı olabileceği düşünülmektedir. Li ve ark. (2015) karbon tetraklorür toksikasyonuna bağlı artan ALT, AST düzeylerinde CAPE uygulamasıyla birlikte azalma olduğunu saptamışlardır. Böylelikle CAPE'nin karaciğeri koruyucu etkisinin olduğunu belirtmişlerdir. Arslan ve ark. (2016) da, sıçanların karaciğerinde karbon tetraklorüre bağlı oluşturdukları toksikasyonda, artan ALT ve AST seviyelerinin CAPE'nin azalttığını ortaya koymuşlardır.

Karaciğer, canlıların maruz kaldığı toksik birçok maddenin metabolizmasında merkezi rolü olan önemli bir organdır. Bu nedenle, karaciğer FA dahil tüm toksik maddelerin hedef organı olmaktadır. Deneysel olarak planlanmış farklı çalışmaların histopatolojik bulgularında FA'nın portal vende hasarlara (Bakar ve ark, 2015), membran bütünlüğünde bozulmalara ve vakuolizasyona (Strubelt ve ark, 1989) hepatositlerde dejenerasyonlara (Uçmaklı ve ark. 2013) neden olduğu rapor edilmiştir. Yaptığımız bu çalışmada karaciğer dokusunun ışık mikroskobu incelemeleri başka çalışmaların histopatolojik bulgularıyla karşılaştırılmış olup, yaptığımız çalışmanın karaciğer dokusunun histopatolojik bulgularında; CH₂O grubu hayvanların karaciğerinde kanama, portal alanlar çevresinde enflamasyon, yaygın hücresel hasar ve nekroz gibi histolojik değişiklikler tespit edilmiştir. CH₂O+CAPE grubunda hepatic hasarın, enflamasyonun ve kanamanın daha az olduğunu hepatositlerdeki dejeneratif ve rejeneratif değişiklikler ortaya koymaktadır. Gerin ve ark. (2016) da, yaptıkları çalışmada, hepatotoksisiteye bağlı gelişen hasarın histopatolojik bulgularında FA uygulanan hayvanların karaciğer dokusunda dejenerasyon ve hepatosit hasarı saptamışlardır. Pekmez ve ark. (2008)'nin da yaptığı çalışmada, FA'ya maruz kalan sıçanların karaciğer dokusunda portal alanlar civarında mononükleer hücre infiltrasyonunu olduğu, FA ile birlikte melatonin uygulanan sıçanlarda FA'ya bağlı histolojik değişikliklerin azaldığını rapor etmişlerdir. Mutlu ve ark. (2011) ise, karaciğerde kurşun toksisitesine bağlı oluşan oksidatif stresle birlikte karaciğer dokularında dejenerasyon ve nekrozlar gözlemlemişlerdir. CAPE ve toksikasyonun birlikte uygulandığı grupta nekroz ve dejenerasyon şiddetinin azaldığını açıklamışlardır. Böbrek dokusuna ait histolojik analiz sonuçlarımızda ise; CH₂O

grubunda yaygın kanama, hiyalinizasyon, interstisyel enflamasyon olduğu CH₂O+CAPE grubunda ise hafif hücresel dejenerasyon olduğu gözlemlendi. Bakar ve ark. (2014), sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, FA grubunu kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında glomerül parietal alanında epitel hasar, böbrek kanallarında zar hasarı, tübüllerde hipertrofik hücreler, böbrek korteksindeki proksimal ve distal tübüller bütünlüğün kaybı ve epitel bozulmalar gibi değişiklikler olduğunu ifade etmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada, Ögetürk ve ark. (2005), karbon tetraklorür ile oluşturulan böbrek dokusunda glomerüller dejenerasyon, interstisyel hücre infiltrasyonu, fibrozis ve böbrek korteksinde peritübüler kan damarlarındaki vasküler tıkanıklık olduğunu gözlemişler ve nefrotoksisiteye karşı CAPE'nin koruyucu etkisi olduğu görüşüne varmışlardır.

Sonuç olarak çalışmamızla, sıçanlarda ip. olarak uygulanan FA toksikasyonunun karaciğer ve böbrek dokusunda oksidatif stres oluşturduğu, oluşan bu oksidatif stresin ise CAPE uygulaması ile belirgin şekilde azaldığı tespit edilmiştir. Bunun göstergesi olarak da artan MDA düzeylerine karşı CAPE uygulaması ile birlikte bu düzeylerdeki belirgin azalış gösterilebilir. Yine toksikasyona bağlı olarak azalan GSH düzeyleri ile GSH-Px aktivitelerinin CAPE uygulaması ile arttığı belirlendi. Bununla birlikte FA toksikasyonunun kanda ALT, AST, LDH ve üre gibi biyokimyasal parametreleri artırırken, güçlü bir antioksidan olan CAPE'nin ise bu düzeyleri normal seviyelere indirdiği gözlemlenmiştir. Buradan CAPE'nin oksidatif strese bağlı oluşan biyokimyasal ve histopatolojik değişiklikleri olumlu yönde düzelttiğini söylemek mümkündür. CAPE'nin oksidatif strese karşı koruyucu etkisi birçok çalışmada kanıtlanmasına rağmen, organizmada koruyucu bir ajan veya potansiyel bir tedavi olarak henüz kullanılmamaktadır. Bu antioksidan güçten daha iyi faydalanmak için CAPE ile ilgili in vitro ve in vivo çalışmalarla daha ileri deneysel araştırmalara ihtiyaç vardır. CAPE gibi doğal antioksidanlara olan ilginin artırılması için daha ileri çalışmalar planlanmalıdır. Ayrıca FA'nın yaygın olarak kullanıldığı gerekli ortamlarda tedbirlerin alınması özellikle de profilaktik önlemlerin alınmasının önemli olduğunu söylemek mümkündür.

6. KAYNAKLAR

1. Abdel-Daim MM, Abdellatif SA: Attenuating effects of caffeic acid phenethyl ester and betaine on abamectin-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity. *Environmental Science and Pollution Research*, 1-9, 2018.
2. Abuja PM, Albertini R: Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clin Chim Acta*. 306(1-2): 1-17, 2001.
3. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), Formaldehyde, Division of Toxicology and Environmental Medicine, 2008.
Available: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp111.html>, 2008.
4. Ak H, Gülşen İ, Karaaslan T, Alaca İ, Candan A, Koçak H, Atalay T, Çelikkilek A, Demir İ, Yılmaz T: The effects of caffeic acid phenethyl ester on inflammatory cytokines after acute spinal cord injury. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 21(2): 96-101, 2015.
5. Akyol S, Ugurcu V, Altuntas A, Hasgul R, Cakmak Ö, Akyol Ö: Caffeic Acid Phenethyl Ester as a Protective Agent against Nephrotoxicity and/or Oxidative Kidney Damage: A Detailed Systematic Review. *The Scientific World Journal*, 561971, 2014.
6. Akşit H, Akşit D, Bildik A, Kara H, Yavuz Ö, Seyrek K: Deneysel karaciğer intoksikasyonunda N-asetil sistein'in glutatyon metabolizması ve lipid peroksidasyonuna etkileri. *Ankara Üniv. Vet Fak Derg*, 62, 1-5, 2015.
7. Albayrak S, Albayrak S: Propolis: Doğal Antimikrobiyal Madde. *Ankara Ecz. Fak. Derg. J. Fac. Pharm*, 37(3): 201-215, 2008.
8. Alp H, Pinar N, Dokuyucu R, Sahan M, Oruç C, Kaplan I, Ceyran AB: Protective effects of intralipid and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on hepatotoxicity and pancreatic injury caused by dichlorvos in rats. *Biochemical genetics*, 54(6), 803-815, 2016.
9. Altuğ MA, Serarslan Y, Bal R, Konaş T, Ekici F, Melek IM, Aslan H, Duman T: Caffeic acid phenethyl ester protects rabbit brains against permanent focal ischemia by antioxidant action. A biochemical and planimetric study, 1201, 135-42, 2008.
10. Alturfan AA, Tozan-Beceran A, Sehirlı AO, Demiralp E, Sener G, Omurtag GZ. Resveratrol ameliorates oxidative DNA damage and protects against acrylamideinduced oxidative stress in rats. *Mol Biol Rep*. 39(4):4589-4596, 2012.
11. Amodio R, Ruvo CD, Matteoa VD, Poggib A, Santo AD, Martelli N, Lorenzet R, Rotilio D, Cacchio M, Espositoa E: Caffeic acid phenethyl ester blocks apoptosis induced by low potassium in cerebellar granule cells. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 21(7): 379-89, 2003.
12. Armartmuntree N, Murata M, Techasen A, Yongvanit P, Loilome W, Namwat N ve Thanan, R: Prolonged oxidative stress down-regulates Early B cell factor 1 with inhibition of its tumor suppressive function against cholangiocarcinoma genesis. *Redox Biology*, 14, 637-644, 2017.
13. Arts JE, Muijser H, Kuper F, Woutersen RA: Setting an indoor Exposure limit for formaldehyde. *Toxicology and Pharmacology*, 52(2): 189-94, 2008.

14. Aşık G. Formaldehit maruziyeti sonucu sıçan testislerinde oluşan morfolojik değişiklikler üzerine üzüm çekirdeği ekstraktının (vitis vinifera) koruyucu etkisi. Balıkesir Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir, 2016.
15. Askaripour M, Hasanpour A, Hosseini F, Moshrefi M, Moshtaghi G, Hasannejad M, Nematollahi-Mahani SN: The effect of aqueous extract of Rosa damascena on formaldehyde-induced toxicity in mice testes. *Pharmaceutical biology*, 56(1): 12-17, 2017.
16. Aydın S, Oğretürk M, Kuloğlu T, Kavaklı A, Aydın S: Effect of carnosine supplementation on apoptosis and irisin, total oxidant and antioxidants levels in the serum, liver and lung tissues in rats exposed to formaldehyde inhalation. *Peptides* 64, 14-23, 2014.
17. Ayla Ş, Tunalı G, Bilgiç BE, Sofuoğlu K, Özdemir AA, Tanrıverdi G, Aslan EG: Antioxidant activity of CAPE (caffeic acid phenethyl ester) in vitro can protect human sperm deoxyribonucleic acid from oxidative damage. *Acta histochemica*. 117-121, 2018.
18. Bai H, Liu R, Chen H, Zhang W, Wang X, Zhang X, Li W, Hai C: Enhanced antioxidant effect of caffeic acid phenethyl ester and Trolox in combination against radiation induced-oxidative stress. *Chemico-Biological Interactions*, 207, 7-15, 2013.
19. Bak J, Kim HJ, Kim SY, Choi YS: Neuroprotective effect of caffeic acid phenethyl ester in 3-nitropropionic acid-induced striatal neurotoxicity. *Korean Physiol Pharmacol*, 20(3): 279-286, 2016.
20. Bakar E, Ulucam E, Cerkezkayabekir A: Protective effects of proanthocyanidin and vitamin E against toxic effects of formaldehyde in kidney tissue. *Biotechnic & Histochemistry*, 90(1): 69-78, 2014.
21. Bakar E, Ulucam E, Cerkezkayabekir A: Investigation of the protective effects of proanthocyanidin and vitamin E against the toxic effect caused by formaldehyde on the liver tissue. *Environmental toxicology*, 30(12), 1406-1415, 2015.
22. Barlas FB, Erdoğan S: Caffeic acid phenethyl ester protects lung alveolar epithelial cells from cigarette smoke-induced damage. *Med Sci*, 45(3):534-541, 2015.
23. Bartone NF, Grieco RV, Her BS: Corrosive gastritis due to ingestion of formaldehyde. without esophageal impairment. *Jama*, 203, 50-1, 1968.
24. Bernstein RS, Stayner LT, Elliott LJ, Kimbrough R, Falk H, Blade L: Inhalation exposure to formaldehyde: an overview of its toxicology, epidemiology, monitoring, and control. *Am Ind Hyg Assoc*. 45(11): 778-85, 1984.
25. Bezerra RMN, Veiga LF, Caetano AC, Rosalen PL, Amaral MEC, Palanch AC, Alencar SM: Caffeic acid phenethyl ester reduces the activation of the nuclear factor κ B pathway by high-fat diet-induced obesity in mice. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 61(11): 1606-1614, 2012.
26. Bozkurt Y, Bozkurt M, Türkçü G, Sancaktutar AA, Söylemez H, Penbegül N, Atar M, Bodakçı MN, Hatipoğlu NK, Yüksel H, Kıbrıslı E, Yavuz C: Caffeic Acid Phenethyl Ester Protects Kidneys against Acetylsalicylic Acid Toxicity in Rats. *Renal Failure*, 34(9): 1150-1155, 2012.

27. Cai Y, Lin S, Jin Y, Chen H, Zheng J, Chen B: Investigation of formaldehyde level in marketed marine products. *Strait J Prevent Med.*; 6(5): 32-39, 2000.
28. Canbilen A, Sezen Ş, Avunduk MC, Çon NE: Formaldehit ve toksik etkileri. *Genel Tıp Dergisi*, 9(1):33- 39, 1999.
29. Carreno AL, Alday E, Quintero J, Pérez L, Valencia D, Robles-Zepeda R, Velazquez C: Protective effect of Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) against oxidative stress. *Journal of Functional Foods*, 29, 178-184, 2017.
30. Chen F, Gong P: Caffeic Acid Phenethyl Ester Protect Mice Hepatic Damage Against Cadmium Exposure. *Procedia Environmental Sciences*, 8, 633-636, 2011.
31. Cheng J, Zhang L, Tang Y, Li Z: The toxicity of continuous long-term low-dose formaldehyde inhalation in mice. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 38(6): 495-501, 2016.
32. Chu J, Zhang X, Jin L, Chen J, Du B, Pang Q: Protective Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester Against Acute Radiation-Induced Hepatic Injury in Rats. *Environ Toxicol Pharmacol*, 39(2), 2015.
33. Chung LC, Chiang KC, Feng TH, Chang KS, Chuang ST, Chen YJ, Tsui KH, Lee J, Janh H: Caffeic acid phenethyl ester upregulates N-myc downstream regulated gene 1 via ERK pathway to inhibit human oral cancer cell growth in vitro and in vivo. *Nutr Food Res*, 61(9), 2017.
34. Coggon D, Ntani G, Harris EC, Palmer KT: Upper airway cancer, myeloid leukemia, and other cancers in a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde. *American journal of epidemiology*, 179(11): 1301-1311, 2014.
35. Collins JJ, Ness R, Krivanek N, Esmen NA, Hall TA: A review of adverse pregnancy outcomes and formaldehyde exposure in human and animal studies. *Regul Toxicol Pharmacol*, 34, 17-34. 2001.
36. Conaway CC, Whysner J, Verna LK, Gary M, Williams GM: Formaldehyde mechanistic data and risk assessment: Endogenous protection from DNA adduct formation. *Pharmacology ve Therapeutics*, 71(1-2): 29-55, 1996.
37. Costa S, Coelho P, Costa C, Silva S, Mayana O, Santos S, Gaspar J, Teixeira JP: Genotoxic damage in pathology anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde. *Toxicology*, 252, 40-48, 2008.
38. Çay M: Ratlarda Subkronik Formaldehit Zehirlenmelerinin Karaciğerde Neden Olduğu Hasara Karşı Chrysin'in Etkileri. İnönü Üniv, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Malatya, 2012.
39. Çelik A, Varol R, Onat T, Dağdelen Y, Tugay F: Akut Egzersizin Futbolcularda Antioksidan Sistem Parametrelerine Etkisi. *Spor Bilimleri Dergisi*, 4, 167-172, 2007.
40. Çelik S, Erdogan S, Tuzcu M: Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) exhibits significant potential as an antidiabetic and liver-protective agent in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmacological research*, 60(4):270-276, 2009.

41. Çiftçi G, Aksoy A, Çenesiz S, Sogut MU, Yarım GF, Nisbet C, Guvenc D, Ertekin A: Therapeutic role of curcumin in oxidative DNA damage caused by formaldehyde. *Microsc Res Tech*, 78(5):391-5, 2015.
42. Çıkman O, Tays S, Gulşen MT, Demir E, Akan M, Diril H, Tarakcioglu M: The radio-protective effects of caffeic acid phenethyl ester and thymoquinone in rats exposed to total head irradiation. *Wiener klinische Wochenschrift*, 127;(3-4), 103-108, 2015.
43. Çuğlan S: Gebe Ratlarda Formaldehit Maruziyetinin Fetüslerin Morfolojik Yapıları İle Karaciğer Dokusunun Gelişimi Üzerine Zararlı Etkilerinin Araştırılması; Chrysin'in Muhtemel Koruyucu Rolünün İncelenmesi. İnönü Üniv, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Malatya, 2012.
44. Dandriyal R, Alam GS, Giri KY, Singh AP: Accidental intraoral formalin injection: a rare case report. *Surgery. Institute of Dental Sciences*, 4(3): 686, 2014.
45. Dokuyucu R, Bilgili A, Hanedan B, Doğan H, Dokuyucu A, Çelik MM: Attenuating Effects Of Caffeic Acid Phenethyl Ester With Intralipid On Hepatotoxicity Of Chlorpyrifos In The Case Of Rats. *Medicina Pracy*, 67(6):743-749, 2016.
46. Dökmeci İ: Toksikoloji, 3. baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2001.
47. Du Q, Hao C, Gou J, Li X, Zou K, He X, Li Z: Protective effects of p-nitro caffeic acid phenethyl ester on acute myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *College of Pharmaceutical Sciences and Chinese Medicine*, 11(4): 1433-1440, 2015.
48. Duan J, Xiaokaiti Y, Fan S, Pan Y, Li X, Li X: Direct interaction between caffeic acid phenethyl ester and human neutrophil elastase inhibits the and migration of PANC-1 cells. *Oncol Rep*, 37(5): 3019-3025, 2017.
49. Duong A, Steinmaus C, McHale CM, Vaughan CP, Zhang L: Reproductive and developmental toxicity of formaldehyde. A systematic review *Anh Mutation Research*, 728, 118–138, 2011.
50. Dündar Y, Aslan R: Hekimlikte oksidatif stres ve antioksidanlar. Afyon Kocatepe Üniversitesi, 2000.
51. Edwin H, Galougahia KK, Liua CC, Bhandia R, Gemma A: Figtreea,b,n Biological markers of oxidative stress: Applications to cardiovascular research and practice. *Redox Biology*, 1(1): 483-491, 2013.
52. Eells JT, Martin KE, Black K, Virayotha V, Tisdell RH, Tephly TR: Formaldehyde poisoning. Rapid metabolism to formic acid. *Jama*, 246, 1237-38, 1981.
53. Eken A: Deney Hayvanı Rat. 1. Baskı S.160-167, 2016.
54. Erarşlan E, Türkay C, Uz B, Kaya A, Koca C, Bayrak R, Alıcı Ö: The Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) on Acetic Acid Induced Colitis in Rats. *The New Journal of Medicine*. *The New Journal of Medicine*, 27, 106-112, 2010.
55. Feron VJ, Til HP, Vrijer F, Woutersen R, Cassee FR and Bladeren PJ: Aldehydes: occurrence, carcinogenic potential, mechanism of action and risk assessment. *Mutat Res*.259, 363-385, 1991.

56. Fontanilla CV, Ma Z, Wei X, Klotsche Z, Zhao CL, Wisniewski AP, Dodel R, Oertele F, Dua Y: Caffeic Acid Phenethyl Ester Prevents 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine-Induced Neurodegeneration. *Neuroscience*, 188, 135–141, 2011.
57. Formaldehyde Council Report. Air toxics, formaldehyde and risk characterization. Erişim: 14 Temmuz 2017. <http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/profiles/formaldehyde.pdf>
58. Formaldehyde Sampling of FEMA Temporary- Housing Trailers. Erişim: 14 Temmuz 2017 http://www.atsdr.cdc.gov/substances/formaldehyde/pdfs/revised_formaldehyde_report_1007.pdf
59. Franco AL, Damazo AS, Souza HB, Domingos HV, Filho RM, Oliani SM, Costa SK, Lima WT, Paulo S: Pulmonary neutrophil recruitment and bronchial reactivity in formaldehyde-exposed rats are modulated by mast cells and differentially by neuropeptides and nitric oxide. *Brazil Received*, 21 (1): 35-42, 2006.
60. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Shimomura I: Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation*, 114(12): 1752-1761, 2004.
61. Gerin F, Erman H, Erboğa Ü, şener A, Yılmaz H, Gürel SA: The Effects of Ferulic Acid Against Oxidative Stress and Inflammation in Formaldehyde-Induced Hepatotoxicity. *Inflammation*, 39 (4): 1377-86, 2016.
62. Giannini EG, Testa R, Savarino V: Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *Cmaj*, 172(3): 367-79, 2005.
63. Golden R: Identifying an indoor air exposure limit for formaldehyde considering both irritation and cancer hazards. *Journal Critical Reviews in Toxicology*, 41(8): 672-721, 2011.
64. Goldstein BD: Hematological and toxicological evaluation of formaldehyde as a potential cause of human leukemia. *Human and Experimental Toxicology*, 30(7):725–735, 2010.
65. Gong P, Chang X, Chen X, Bai X, Wen H, Pi S, Chen F: Metabolomics study of cadmium-induced diabetic nephropathy and protective effect of caffeic acid phenethyl ester using UPLC–Q-TOF-MS combined with pattern recognition. *Environmental toxicology and pharmacology*, 54, 80-92. 2017.
66. Göçer H, Gülçin İ: Caffeic acid phenethyl ester (CAPE): correlation of structure and antioxidant properties. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 62; (8), 821-825, 2011.
67. Güleç M, Gurel A, Armutçu F: Vitamin E protects against oxidative damage caused by formaldehyde in the liver and plasma of rats. *Molecular and cellular biochemistry*, 290(1); 61-67, 2006.
68. Hayes JD, McLellan LI: Glutathione and glutathione-dependent enzymes represent a coordinately regulated defence against oxidative stress. *Free Radic Res*, 31(4): 273– 300, 1999.
69. İnci M, Zararsız İ, Davarcı M, Görür S: Toxic effects of formaldehyde on the urinary system. *Türk Journal Urol*. 39(1):48-52, 2013.

70. Jacob RA, Burri BJ: Oxidative damage and defense. *The American journal of clinical nutrition*, 63(6): 985-990, 1996.
71. Jia CA, Wang X, Qi J, Hong S, Lee K: Antioxidant Properties of Caffeic acid Phenethyl Ester and Vinylcatechol in Stripped Soybean Oil. *Food Science and Technology*, 81(1): 35-41, 2015.
72. Jung WK, Lee DY, Choi YH, Yea SS, Choi I, Park SG, Seo SK, Lee SW, Lee CM, Kim S, Jeon YJ, Choi W: Caffeic acid phenethyl ester attenuates allergic airway inflammation and hyperresponsiveness in murine model of ovalbumin-induced asthma. *Life Sciences*, 82,797–805, 2008.
73. Kabala A, Rzepecka-Stojko A, Kubina R, Jastrzebska-Stojko Z, Stojko R, Wojtyczka RD ve Stojko J: Migration Rate Inhibition of Breast Cancer Cells Treated by Caffeic Acid and Caffeic Acid Phenethyl Ester: An In Vitro Comparison Study. *Nutrients*, 9(10):1144, 2017.
74. Koca N, Karadeniz F: Serbest Radikal Oluşum Mekanizmaları Ve Vücuttaki Antioksidan Savunma Sistemleri. *Ankara Üniv, Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Dergisi*, 2004.
75. Karabulut H, Gülay MŞ: Serbest Radikaller. *Makü Sağ. Bil. Enst. Derg.* 4(1): 50-59, 2016.
76. Karabulut H, Gülay MŞ: Antioksidanlar. *Mehmet Akif Ersoy Üniv. Vet. Fak. Derg.* 1;(1), 65-76, 2016.
77. Keller DA, Heck H, Randall HW, Morgan KT: Histochemical localization of formaldehyde dehydrogenase in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 106 (2): 311-326, 1990.
78. Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, Gralla EJ, Swenberg JA: Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer research*, 43(9): 4382-4392, 1983.
79. Khan M, Elango C, Ansari MA, Singh I, Singh AK: Caffeic acid phenethyl ester reduces neurovascular inflammation and protects rat brain following transient focal cerebral ischemia. *Journal of Neurochemistry*, 102, 365–377, 2007.
80. Kilburn KH: Neurobehavioral impairment and seizures from formaldehyde. *Arch Environ Health*, 49(1): 37-44, 1994.
81. Kimbell JS, Subramaniam RP, Gross EA Schlosser PM, Morgan KT. Dosimetry modeling of inhaled formaldehyde: comparisons of local flux predictions in the rat, monkey, and human nasal passages. *Toxicol Sci*, 64: 100-110, 2001.
82. Kuppusamy UR, Dharmani M, Kanthimathi MS, Indran M: Antioxidant enzyme activities of human peripheral blood mononuclear cells exposed to trace elements. *Biol Trace Elem Res*, 106, 29-40, 2005.
83. Kriebel D, Myers D, Cheng M, Woskie S, Cocanour B: Short term effect of formaldehyde on peak expiratory flow and irritant symptoms. *Arch Environ Health*, 56, 11-18, 2001.
84. Krzyzanowski M, Quackenboss J, Lebowitz MD: Chronic respiratory effects of indoor formaldehyde exposure. *Environmental Research*, 52(2): 117-25, 1990.
85. Kobroob A, Chattipakorn N, Wongmekiat O: Caffeic acid phenethyl ester ameliorates cadmium-induced kidney mitochondrial injury. *Journal homepage Chemico Biological interactions*, 200(1): 21-7, 2012.

86. Koçyiğit A, Selek Ş: Eksojen Antioksidanlar İki Yönü Keskin Kılıçlardır. *Bezmialem Science* 2:70-5, 2016.
87. Kohen R, Nyska A: Invited review: Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic pathology*, 30(6): 620-650, 2002.
88. Köken T, Kahraman A, Serteser M, Gökçe Ç: Hemodiyaliz ve oksidatif stres. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 5, 9-13, 2004.
89. Kuo HC, Kuo WH, Lee YJ, Lin WL, Chou FP, Tseng TH: In vitro and in vivo inhibition effect of caffeic acid phenethyl ester on the growth of C6 glioma cells. *Cancer Letters*, 234(2): 199-208, 2005.
90. Ladeira C, Padua M, Veiga L, Viegas S, Carolino E, Gomes MC, Brito M: Influence of Serum Levels of Vitamins A, D, and E as well as Vitamin D Receptor Polymorphisms on Micronucleus Frequencies and Other Biomarkers of Genotoxicity in Workers Exposed to Formaldehyde. *Nutrigenet Nutrigenomics*, 8, 205-214, 2015.
91. Lee KJ, Choia JH, Khana T, Hwanga YP, Chung YC, Jeonga HG: Protective effect of caffeic acid phenethyl ester against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. *Toxicology*, 248(1): 18-24, 2008.
92. Li L, Sun W, Wu T, Lu R, Shi B: Immunopharmacology and inflammation Caffeic acid phenethyl ester attenuates lipopolysaccharide-stimulated proinflammatory responses in human gingival fibroblasts via NF- κ B and PI3K/Akt signaling pathway. *European Journal of Pharmacology*, 794, 61-68, 2016.
93. Li M, Wang, Shi J, Li Y, Yang N, Zhai S, Dang S: Caffeic acid phenethyl ester inhibits liver fibrosis in rats. *World Gastroenterol*, 7; 21(13): 3893-3903, 2015.
94. Lichtenberg D, Pinchuk I: Oxidative stress, the term and the concept. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 461(3): 441-4, 2015.
95. Lima LF, Murta GL, Bandeira AC, Nardeli CR, Lima WG, Bezerra FS: Short-term exposure to formaldehyde promotes oxidative damage and inflammation in the trachea and diaphragm muscle of adult rats. *Ann Anat*, 202, 45-51, 2015.
96. Liteplo RG, Meek ME: Inhaled Formaldehyde: Exposure Estimation, Hazard Characterization, and Exposure. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 6(1): 85-114, 2003.
97. Lu K, Collins LB, Ru H, Bermudez E, Swenberg JA. Distribution of DNA adducts caused by inhaled formaldehyde is consistent with induction of nasal carcinoma but not leukemia. *Toxicol Sci*. 116(2): 441-451, 2010.
98. Lv W, Booz GW, Fan F, Wang Y, Roman RJ: Oxidative Stress and Renal Fibrosis: Recent Insights for the Development of Novel Therapeutic Strategies. *Frontiers in Physiology*, 9, 105. 2018
99. Lyapina M: Allergic contact dermatitis from Formaldehyde exposure. *Journal of IMAB—Annual Proceeding Scientific Papers*, 18(4): 255-262, 2012.

100. Ma Z, Wei X, Fontanilla V, Noelker C, Dodel R, Hampel H, Du Y: Caffeic acid phenethyl ester blocks free radical generation and 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity. *Life Sciences*, 79,1307–1311, 2006.
101. Macedo R, Peres Leal M, Braga T, Barioni ÉD, Oliveira S, Ratto AC, Franco A: Photobiomodulation therapy decreases oxidative stress in the lung tissue after formaldehyde exposure: role of oxidant/antioxidant enzymes. *Mediators of inflammation*, 9303126, 2016.
102. Main DM, Hogan TJ, Theodore J: Health Effects of Low-Level Exposure to Formaldehyde. *Journal of Occupational Medicine*, 25(12): 896-900, 1983.
103. Malek FA, Möritz KU, Fanghanel J: A study on the effect of inhalative formaldehyde exposure on water labyrinth test performance in rats. *Annals of Anatomy*, 185, 277–285, 2003.
104. Marsh GM, Youk AO, Buchanich JM, Erdal S, Esmen NA: Work in the metal industry and nasopharyngeal cancer mortality among formaldehyde-exposed workers. *Regul Toxicol Pharmacol*, 48, 308–319, 2007.
105. Matkovics B, Szabo L, Varga I: Determination of enzyme activities in lipid peroxidation and glutathione pathways (in Hungarian). *Lab Diag*.15, 248-250, 1988.
106. Matsuoka T, Takaki A, Ohtaki H and Shioda S: Early changes to oxidative stress levels following exposure to formaldehyde in ICR mice. *J Toxicol Sci*. 35(5): 721-730, 2010.
107. Mei Y, Jiang C, Wan Y, Jia J, Wang X, Tong Z: Aging-associated formaldehyde-induced norepinephrine deficiency contributes to age-related memory decline. *Aging Cell*, 14(4): 659-668, 2015.
108. Mercan U: Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *Yüzüncü yıl Üniv, Vet Fak Derg*. 15(1-2): 91-96, 2004.
109. Meydan S, Nacar A, Öztürk HO, Taş U, Köse E, Zararsız İ, Yılmaz N, Kuş İ: The protective effects of caffeic acid phenethyl ester against tolueneinduced nephrotoxicity in rats. *Toxicology and Industrial Health*, 32(1): 15–21, 2013.
110. Mohammadi S: Effect of Selenium on Neurotoxicity in Adult Male Mice Exposed to Formaldehyde. *Electron Physician*, 6(4): 939–943, 2014.
111. Monfared AL: Histomorphological and ultrastructural changes of the placenta in mice exposed to formaldehyde. *Toxicology and Industrial Health*. 30(2): 174–181, 2012.
112. Monticello TM, Pathol J: The Effects of Formaldehyde Gas on Rhesus Monkey Respiratory. *Prevention of pathology and cell spread*, 134(3): 515-527, 1989.
113. Murta GL, Campos KD, Bandeira AC, Diniz MF, Costa GP, Costa DC, Talvani A, Lima WG, Bezerra FS: Oxidative effects on lung inflammatory response in rats exposed to different concentrations of formaldehyde. *Environmental Pollution*, 211, 206-213, 2016.
114. Murtaza G, Karim S, Akram MR, Khan SA, Azhar S, Mumtaz A, Bin Asad MH: Caffeic acid phenethyl ester and therapeutic potentials. *Hindawi Publishing Corporation*. 145-342, 2014.
115. Mutlu N, Ersan Y, Nur G, Koç E: Protective effect of caffeic acid phenethyl ester against lead acetate-induced hepatotoxicity in mice. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 17(Suppl A), S1-S5, 2011.

116. Naya M, Nakanishi J: Risk assessment of formaldehyde for the general population in Japan. *Regul Toxicol Pharmacol*, 43(3): 232-48, 2005.
117. Nielsen GD, Wolkoff P: Cancer effects of formaldehyde: a proposal for an indoor air guideline value: *Arch Toxicol*, 84(6): 423-46, 2010.
118. North M, Gaytan BD, Romero C, Rosa I VY, Loguinov A, Smith MT, Zhang L, Vulpe CD: Functional Toxicogenomic Profiling Expands Insight into Modulators of Formaldehyde Toxicity in Yeast. *Department of Nutritional Science and Toxicology*, 17, 200, 2016.
119. Ögetürk M, Kuş İ, Çolakoğlu N, Zararsız İ, İlhan C, Sarsılmaz M: Caffeic acid phenethyl ester protects kidneys carbon tetrachloride toxicity in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 97(2): 273-80, 2005.
120. Öktem F, Ozguner F, Sulak O, Olgar Ş, Akturk O, Yilmaz HR ve Altuntaş I: Lithium-induced renal toxicity in rats: protection by a novel antioxidant caffeic acid phenethyl ester. *Molecular and cellular biochemistry*, 277(1): 109-115, 2005.
121. Okutan H, Özçelik N, Yılmaz R: Effects of caffeic acid phenethyl ester on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat heart. *Clinbiochem*, 38(2): 191-6, 2005.
122. Özen OA, Akpolat N, Songur A, Kuş İ, Zararsız İ, Özaçmak VH, Sarsılmaz M: Effect of formaldehyde inhalation on Hsp70 in seminiferous tubules of rat testes: an immunohistochemical study. *Toxicology and Industrial Health*, 21(10): 249-54, 2005.
123. Özyazgan S: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Zehirlenmeler. Sempozyum Dizisi No: 32, 2002.
124. Pandurangan M, Kim DH: ZnO nanoparticles augment ALT, AST, ALP and LDH expressions in C2C12 cells. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 22(6): 679-84, 2015.
125. Parıldar Z, Parıldar M, Kabaroglu C, Turgan N, Mutaf I, Memiş A, Erdener D: Renovasküler Hipertansiyonda Endovasküler Tedavinin Glutatyon Enzimleri Üzerine Etkisi. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 1: (41-46), 2003.
126. Parlakpınar H, Sahna E, Aceta A, Mızrak B, Polat A: Protective effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on myocardial ischemia-reperfusion-induced apoptotic cell death. *Toxicology*, 209 (1): 1-14, 2012.
127. Pekmez H, Çolakoğlu N, Zararsız İ, Kuş İ, Ögetürk M, Yılmaz HR, Sarsılmaz M: The Effect of Melatonin Hormone on Formaldehyde-Induced Liver Injury: A Light Microscopic and Biochemical Study. *Fırat Tıp Derg.* 13(2): 92-97, 2008.
128. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L: Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian Clin Biochem*, 30(1): 11-26, 2015.
129. Pinkerton LE, Hein MJ, Stayner LT: Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde. *Epidemiology Section*, 14(5-6): 353-5, 2003.
130. Pisoschi AM, Pop A: The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 55-74, 2015.
131. Pitten FA, Kramer A, Herman K, Bremer J, Koch S: Formaldehyde Neurotoxicity in Animal Experiments. *Pathology Research And Pracnce*, 196(3): 193-8, 2000.

- 132.Placer ZA, Cushman LL, Johnson BC: Estimation of product of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biochemical systems. *Anal Biochem*, 16(2): 359-64, 1966.
- 133.Pontel L. B, Rosado IV, Burgos-Barragan G, Garaycochea JI, Yu R, Arends MJ, Swenberg JA: Endogenous formaldehyde is a hematopoietic stem cell genotoxin and metabolic carcinogen. *Molecular cell*, 60(1): 177-188, 2015.
- 134.Raja DS, Sultana B: Potential health hazards for students exposed to formaldehyde in the gross anatomy laboratory. *Environ Health*, 74(6):36-40, 2012.
- 135.Ramos CO, Nardeli CR, Campos KD, Pena KB, Machado DF, Bandeira CB, Costa GB, Talvani A, Bezerra FS: The exposure to formaldehyde causes renal dysfunction, inflammation and redox imbalance in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 69(6): 367-372, 2016.
- 136.Rando RJ: Environmental tobacco smoke: measurement and health effects of involuntary smoking. *Clinical Allergy And Immunology*, 9, 61--82, 1999.
- 137.Restani P, Galli CL: Oral toxicity of formaldehyde and its derivatives. *Crit Rev Toxicol*, 74(6): 387-401 1991.
- 138.Rizzi M, Cravello B, Tonello S, Reno F: Formaldehyde solutions in simulated sweat increase human melanoma but not normal human keratinocyte cells proliferation. *Associazione Tessile e Salute Toxicology*, 37, 106-112, 2016.
- 139.Rumchev KB, Spickett JT, Bulsara MK, Phillips MR, Stick SM: Domestic exposure to formaldehyde significantly increases the risk of asthma in young children. *European Respiratory Journal*. 20(2): 403-408, 2002.
- 140.Russo A, Longo R, Vanella A: Antioxidant activity of propolis: role of caffeic acid phenethyl ester and galangin. *Fitoterapia*, 73, 21-29, 2002.
- 141.Saito Y, Nishio K, Yoshida Y, Niki E: Cytotoxic effect of formaldehyde with free radicals via increment of cellular reactive oxygen species. *Toxicology*, 210, 235-245, 2005.
- 142.Sakamoto T, Doi S, Torii S: Effects of formaldehyde, as an indoor air pollutant, on the airway. *Allergology International*, 48(3): 151-160, 1999.
- 143.Salmas RE, Gulhan MF, Durdag, S, Sahna E, Abdullah HI, Selamoglu Z: Effects of propolis, caffeic acid phenethyl ester, and pollen on renal injury in hypertensive rat: An experimental and theoretical approach. *Cell biochemistry and function*, 35(6): 304-314. 2017.
- 144.Salthammer T: The formaldehyde dilemma. *International journal of hygiene and environmental health*, 218(4): 433-436, 2015.
- 145.Sarıhan A: Metanol Zehirlenmesi. *Toksikoloji*, 2013.
<http://xn--aciltp-t9a.com/metanol>. Erişim:21 Şubat 2018.
- 146.Sarsılmaz M, Özen OA, Akpolat N, Kuş İ, Songur A: Subakut dönemde solunan formaldehitin sıçanların Leydig hücreleri üzerindeki histopatolojik etkileri. *Fırat Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Derg.* 13, 37-40, 1999.
- 147.Sarsılmaz M, Özen OA, Özyurt H: Subakut Ve Subkronik Formaldehit İnhalasyonundan Sonra Sıçanlarda Karaciğer Enzimatik Antioksidan Sistemin Değerlendirilmesi. *Van Tıp Derg. Cilt: 7, Sayı: 3, 2000.*

- 148.Sedlak J, Lindsay RH: Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem*, 25, 192-205, 1968.
- 149.Serarslan G, Altuğ ME, Konaş T: Kafeik asid fenetil ester'in insizyonel yara modelinde plazma lipid peroksidasyonu, antioksidan durum ve nitrik oksit seviyesi üzerine etkisi. *Türkderm*, 41, 11-4. 2007.
- 150.Sezer K, Keskin M: Serbest Oksijen Radikallerinin Hastalıkların Patogenezisindeki Rolü. *Fırat Üniv. Sağ. Bil.Vet.Derg.* 28(1): 49-56, 2014.
- 151.Shcherbakova LN, Telpukhov V, Trenin SO, Bashilov I, Lapkina T: Permeability and blood-brain inhibition for intra-arterial form of dehydration. *Biull Eksp Biol Med*, 102(11): 573-5, 1986.
- 152.Shinto S, Matsuoka Y, Yamato M, Yamada K I: Antioxidant nitroxides protect hepatic cells from oxidative stress-induced cell death. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 62(2); 132-138, 2018.
- 153.Sisein EA: Biochemistry of free radicals and antioxidants. *Scholars Academic Journal of Biosciences*, 2(2): 110-118, 2014.
- 154.Siti HN, Kamisah Y, Kamisah J: The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease. *Vascular Pharmacology*, 71, 40-56, 2015.
- 155.Sood MM, Saeed M, Lim V, Cordova F, Komenda P, Malik A ve Zieroth S: The urea-to-creatinine ratio is predictive of worsening kidney function in ambulatory heart failure patients. *Journal of cardiac failure*, 21(5): 412-418, 2015.
- 156.Strubelt O, Younes M, Pentz R, Kühnel W: Mechanistic study on formaldehyde-induced hepatotoxicity. *Toxicol Environ Health*, 27(3): 351-66, 1989.
- 157.Swami PC, Raval R, Kaur, Kaur J: Accidental intraoral injection of formalin during extraction: Department of Oral and Maxillofacial Surgery. *Dental College and Research Centre*. 54(3): 351-2, 2015.
- 158.Uçmaklı E, Armutçu F, Öztürk A. The effects of formaldehyde intoxication on the inducible nitric oxide synthase expression and nitric oxide level in the liver tissue of rats. *Turk J Med Sci*, 43: 52-56, 2013.
- 159.Ünsaldı E, Çiftçi MK: Formaldehit, Kullanım Alanları, Risk Grubu, Zararlı Etkileri ve Koruyucu Önlemler. *YYÜ Vet. Derg.* 71,75, 2010.
- 160.Tabakoğlu E, Durgut R: Veteriner Hekimlikte Oksidatif Stres ve Bazı Önemli Hastalıklarda Oksidatif Stresin Etkileri. *Avkae Derg.* 3(1):69-75, 2013.
- 161.Tang X, Bai Y, Duong A, Smith MT, Li L, Zhang L: Formaldehyde in China: Production, consumption, exposure levels and health effects. *Environment International*, 35(8): 1210-24, 2009.
- 162.Taşlıdere E, Gul M, Elber H, Cetin A, Vardi N, Ozyalin F, Turkoz Y: The effects of caffeic acid phenethyl ester on streptozotocin-induced diabetic liver injury. *Bratislavske lekarske listy*, 117;(5), 276-282, 2016.

163. Taylan M, Kaya H, Demir M, Evliyaoğlu O, Sen HS, Fırat U, Keles A, Yılmaz S, Sezgi C: The Protective Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester on Acetylsalicylic Acid-induced Lung Injury in Rats. *Invest Surg*, 29(6): 328-334, 2016.
164. Tekin ME: Sağlık Bilimleri için Örneklerle Bilgisayarda İstatistik, Selçuk Üniversitesi Basımevi, 2. Baskı, Konya, 71-88, 2010.
165. Teng S, Beard K, Pourahmad J, Moridani M, Easson E, Poon R: The formaldehyde metabolic detoxification enzyme systems and molecular cytotoxic mechanism in isolated rat hepatocytes. *Chemico Biological Interactions*, 130, 285-96, 2001.
166. Thomas MJ: The role of free radicals and antioxidants: how do we know that they are working. *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*, 35(1-2), 21-39, 1995.
167. The Perspective. Erişim: 10 Ocak 2017, <http://www.theperspective.org/formaldehyde.html>
168. Til HP, Woutersen RA, Feron VJ, Hollanders VH, Falke HE, Clary JJ: Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats. *Food Chem Toxicol*, 27(2): 77-87, 1989.
169. Tolba MF, Aza SS, Khalifa AE, Rahman SZ, Naim AB: Caffeic Acid Phenethyl Ester, a Promising Component of Propolis with a Plethora of Biological Activities: A Review on its Anti-inflammatory, Neuroprotective, Hepatoprotective, and Cardioprotective Effects. *UBMB life*, 65(8): 699-709, 2013.
170. Tolba MF, Omar HA, Azab SS, Khalifa AE, Abdel-Naim AB, Abdel-Rahman SZ: Caffeic acid phenethyl ester: a review of its antioxidant activity, protective effects against ischemia-reperfusion injury and drug adverse reactions. *Critical reviews in food science and nutrition*, 56(13): 2183-2190, 2016.
171. Tong Z, Zhang J, Luo W, Wang W, Li F, Li H, Luo H, Lua J, Zhou J, Wan R: Urine formaldehyde level is inversely correlated to mini mental state examination scores in senile dementia, 32(1): 31-41, 2009.
172. Tong Z, Han C, Qiang M, Wang W, Zhang S, Wu B: Age-related formaldehyde interferes with DNA methyltransferase function, causing memory loss in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 36(1): 100-110, 2014.
173. Trumbeckaitė S, Pauziene N, Trumbeckas D, Jievaltas M ve Baniene R: Caffeic Acid Phenethyl Ester Reduces Ischemia-Induced Kidney Mitochondrial Injury in Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1.697.018, 2017.
174. Tsai SK, Lin MJ, Liao PH, Yang CY, Line SM, Liu SM, Lin RH, Chiha CL, Huang SS: Caffeic acid phenethyl ester ameliorates cerebral infarction in rats subjected to focal cerebral ischemia. *Life Sciences*, 78(23): 2758-62, 2006.
175. Tulpule K, Hohnholt MC, Dringen R: Formaldehyde metabolism and formaldehyde-induced stimulation of lactate production and glutathione export in cultured neurons. *Journal Of Neurochemistry*, 125(2): 260-72, 2013.
176. Wei C, Wen H, Yuan L, McHale CM, Li H, Wang K, Yuan J, Yang X, Zhang L: Formaldehyde induces toxicity in mouse bone marrow and hematopoietic stem/progenitor cells and enhances benzene induced adverse effects. *Arch Toxicol*, 91(2): 921-933, 2017.

177. Wei X, Zhao L, Ma Z, Holtzman DM, Richard CY, Dodel R, Hampel H, Oertele F, Du Y: Caffeic acid phenethyl ester prevents neonatal hypoxic–ischaemic brain injury. *Brain*, 127(12): 2629-2635, 2004.
178. Wei Z, Ma CV, Fontanilla L, Zhao ZC, Xu V, Tagglıbracı BH, Johnstone RC, Dodel MR, Dua FY: Caffeic Acid Phenethyl Ester Prevents Cerebellargranule Neurons (Cgns) Against Glutamate-Induced neurotoxicity. *Neuroscience*, 155(4): 1098-1105, 2008.
179. WHO Regional Office for Europe. Formaldehyde. Denmark: World Health Organization Geneva, 2002. www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad40.pdf
180. Wu J, Omene C, Karkoszka J, Boslanda M, Eckarda J, Kleina CB, Frenke K: Caffeic acid phenethyl ester (CAPE), derived from a honeybee product propolis, exhibits a diversity of anti-tumor effects in pre-clinical models of human breast cancer. *Cancer Letters*. 308(1): 43-53, 2011.
181. Xu MA, Weiqiang Zhang MA, Xuezhen Zhang MA, Taowei Dong MA, Huiqian Zeng MA, Qiyun Fan MA: Association between formaldehyde exposure and miscarriage in Chinese women. *Medicine*. 96(26), 2017.
182. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M, Mazur M, Telser J: Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 39(1); 44-84, 2007.
183. Yağmurca M, Erdoğan H, Iraz M, Songur A, Ucar M, Fadillioğlu E: Caffeic acid phenethyl ester as a protective agent against doxorubicin nephrotoxicity in rats. *Clinica Chimica Acta*, 348(1-2): 27-34, 2004.
184. Yang N, Dang S, Shi J, Wu F, Li M, Zhang X, Li Y, Jia X, Zhai S: Caffeic acid phenethyl ester attenuates liver fibrosis via inhibition of TGF- β 1/Smad3 pathway and induction of autophagy pathway. *Biochemical and Biophysical Research*, 486(1): 22-28, 2017.
185. Ye X, Ji Z, Wei C, McHale CM, Ding S, Thomas R, Yang X, Zhang L: Inhaled formaldehyde induces DNA-protein crosslinks and oxidative stress in bone marrow and other distant organs of exposed mice. *Environ Mol Mutagen*. 54(9): 705718, 2013.
186. Yılmaz A, Elbey B, Yazgan ÜC, Dönder A, Arslan N, Arslan S, Alabalık U, Aslanhan H: Protective Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester on Fluoxetine-Induced Hepatotoxicity, An Experimental Study, 1.247.191, 2016.
187. Yılmaz HR, Özen A, Songur A, Söğüt S, Özyurt H, Sarsılmaz M: Subkronik formaldehit inhalasyonunun sıçanlarda bazı böbrek enzim aktivitelere etkisi. *Van Tıp Derg*, 9(1): 1-5, 2002.
188. Yılmaz İ: Antioksidan İçeren Bazı Gıdalar ve Oksidatif Stres. İnönü Üniv. Tıp Fak. Derg. 17 (2);143-153, 2010.
189. Yonar Mişe S, Sağlam N, Yöntürk Y, Aytemur A, Koşar A: Formaldehit Uygulanan Gökkuşığı Alabalığı (*Oncorhynchus Mykiss*)'nda Bazı Hematolojik Ve Antioksidan Parametrelerin Araştırılması. *Journal of Fisheries Sciences*, 8(4): 317-323, 2014.

- 190.Zararsız İ, Kuş İ, Çolakoğlu N, Pekmez H, Yılmaz HR, Sarsılmaz M: Formaldehit Maruziyeti Sonucu Sıçan Akciğerinde Oluşan Oksidatif Hasara Karşı Melatonin Hormonunun Koruyucu Etkisi. Van Tıp Derg, 11(4):105-112, 2004.
- 191.Zararsız İ, Sarsılmaz M, Sönmez MF, Evren K, Yılmaz HR, Enver O: Kadavra tespitinde kullanılan formaldehitin sıçan karaciğerinde oluşturduğu hasar ve buna omega-3 yağ asitlerinin etkisi. Fırat Tıp Dergisi, 10(3): 103-107, 2005.
- 192.Zararsız I, Kus I, Akpolat N, Songur A, Ogeturk M, Sarsılmaz M. Protective effects of omega-3 essential fatty acids against formaldehyde induced neuronal damage in prefrontal cortex of rats. Cell Biochem Funct. 24(3): 237-244. 2006.
- 193.Zendehdel R, Fazlı Z, Mazinani M: Neurotoxicity effect of formaldehyde on occupational exposure and influence of individual susceptibility to some metabolism parameters. Environ Monit Assess, 188(11): 648, 2016.
- 194.Zhang L, Freeman LB, Nakamura J, Hecht S, Vandenberg J, Smith MT, Sonawane BR: Formaldehyde and Leukemia: Epidemiology, Potential Mechanisms and Implications for Risk Assessment. Environmental and Molecular Mutagenesis, 51(3): 181-91, 2009.
- 195.Zang ZJ, Fang YQ, Ji SY, Gao Y, Zhu YQ, Xia TT, Jiang MH, Zhang YN: Formaldehyde Inhibits Sexual Behavior and Expression of Steroidogenic Enzymes in the Testes of Mice. Journal Sex Med, 14(11):1297, 2017.
- 196.Zhou D, Zhang J, Wang H: Assessment of the potential reproductive toxicity of long-term exposure of adult male rats to low-dose formaldehyde. Toxicol Ind Health, 27(7): 591-8, 2011.
- 197.Zhao J, Pati S, Redell JB, Zhang M, Moore AN, Dash PK: Caffeic Acid phenethyl ester protects blood-brain barrier integrity and reduces contusion volume in rodent models of traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*, 29(6), 1209-1218, 2012.

7.ÖZGEÇMİŞ

Handan AYDIN KAHRAMAN, 1990 yılında Kars/Arpaçay'da doğdu. İlköğretim ve Ortaöğretimini Kars'ta tamamladı. 2008 yılında Kars Sağlık Meslek Lisesi'nden birincilikle mezun oldu. Liseden mezun olduktan sonra hem memuriyete hem de üniversiteye başladı. Lisans eğitimini 2008-2012 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü'nden dereceyle tamamladı. 2008-2015 yılları arası Hemşire olarak görev yaptı. Lisansüstü eğitimine 2013 yılında Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Ana Bilim Dalı'nda başladı. Harran Üniversitesi'ne 2015 yılında öğretim görevlisi olarak göreve başlayan araştırmacı şuan Erzincan Üniversitesi'nde öğretim görevlisi olarak görevine devam etmektedir.



8. EKLER



KAFKAS ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (KAÜ-HADYEK)

Sayı: 2016/124
Konu: Araştırma

24.11.2016

Sayın Yrd. Doç. Dr. Gözde ATILA
Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Öğretim Üyesi - KARS

Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (KAÜ-HADYEK)'nce değerlendirilip çalışma onayı istenen **KAÜ-HADYEK/2016-121** Kodlu ve **"Ratlarda Formaldehit toksikasyonu ile indüklenen nefrotoksisite ve hepatoksisiteye bağlı oluşturulan Oksidatif stres üzerine Kafeik Asit Fenetil Ester'in koruyucu etkileri"** adlı araştırmanızın KAÜ-HADYEK yönergesi ilkelerine uygun olarak planlandığı anlaşılmış ve projenin deney hayvanı kullanım etiği açısından **"UYGUN"** olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Saygılarımla.

Prof. Dr. İsa ÖZAYDIN
KAÜ-HADYEK Başkanı

EK:

1- Etik Kurul Kararı (1 Adet)

Yazışma Adresi

Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
(KAÜ-HADYEK) Başkanlığı
Kafkas Üniversitesi Rektörlüğü, 36100 KARS

Tel: 0 474 2251158 – 2426836
Faks: 0 474 2251161
E-Posta: hadyek@kafkas.edu.tr



KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(KAÜ-HADYEK)
KURUL KARARLARI

TOPLANTI TARİHİ :	24.11.2016	TOPLANTI SAYISI :	2016/11
Araştırmanın Kodu :	KAÜ-HADYEK/2016-121	Başvuru Tarihi :	21.11.2016
Araştırmanın Adı :	<i>Ratlarda Formaldehit toksikasyonu ile indüklenen nefrotoksisite ve hepatoksisiteye bağlı oluşturulan Oksidatif stres üzerine Kafeik Asit Fenetil Ester'in koruyucu etkileri</i>		

Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Prof. Dr. İsa ÖZAYDIN, başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

KARAR 126

KAÜ-HADYEK'e müracaat eden Yrd. Doç. Dr. Gözde ATILA'nın "Ratlarda Formaldehit toksikasyonu ile indüklenen nefrotoksisite ve hepatoksisiteye bağlı oluşturulan Oksidatif stres üzerine Kafeik Asit Fenetil Ester'in koruyucu etkileri" adlı 21.11.2016 tarih ve KAÜ-HADYEK/2016-121 kodlu başvuru formu görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (KAÜ-HADYEK)'nce değerlendirilip çalışma onayı istenen ve yukarıda adı belirtilen araştırma projesi KAÜ-HADYEK Yönergesi kapsamında değerlendirilmiş olup, projenin Kafkas Üniversitesi deney hayvanı kullanım etiği açısından "UYGUN" olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Prof. Dr. İsa ÖZAYDIN

Başkan

Doç. Dr. Mehmet Ali KIRPIK Başkan Yrd.	İMZA	Yrd. Doç. Dr. Cihan ÇİTİL Üye	İMZA
Yrd. Doç. Dr. Yasemin ADALI Üye	İMZA	Yrd. Doç. Dr. Ali YIĞIT Üye	İMZA
Yrd. Doç. Dr. Mustafa SERTÇELİK Üye	İMZA	Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Avni EROĞLU Üye	İMZA
Yrd. Doç. Dr. Sevda ELİŞ YILDIZ Üye	İMZA	İbrahim YILDIZ Sivil Üye	İMZA
Yrd. Doç. Dr. Sezen HARMANKAYA Üye	İMZA	Suat ÇALIŞ Sivil Üye	İMZA

ASLININ AYNIDIR

24.11.2016

Prof. Dr. İsa ÖZAYDIN

KAÜ-HADYEK Başkanı