

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN RATLARIN ANTİOKSİDAN VİTAMİN
(A, E, C) İLE MDA DÜZEYLERİNE VE GSH-PX AKTİVİTESİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

776627

Tuğba Raika KIRAN

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

116621

ELAZIĞ-2002

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN RATLARIN ANTİOKSİDAN VİTAMİN
(A, E, C) İLE MDA DÜZEYLERİNE VE GSH-Px AKTİVİTESİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Tuğba Raika KIRAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

Bu Tez,Tarihinde Aşağıda Belirtilen Jüri Tarafından Oybirliği/Oyçokluğu ile
Başarılı/Başarısız Olarak Değerlendirilmiştir.

(İmza)

Karataş

(İmza)

[Signature]

(İmza)

[Signature]

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Fikret KARATAŞ

Karataş

Bu tezin kabûlü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun/...../..... tarih ve
.....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN RATLARIN ANTİOKSİDAN VİTAMİN (A, E, C) İLE MDA DÜZEYLERİNE VE GSH-Px AKTİVİTESİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Tuğba Raika KIRAN

Fırat Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

2001, Sayfa . 35

Bu çalışmada, deri altına benzimidazol türevleri enjekte edilen ratların kan serumu, karaciğer ve böbreklerinde A, E, C vitaminleri ve lipit peroksidasyonun göstergesi olan malondialdehit (MDA) miktarları, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (High performance liquid chromatography) (HPLC) ile eritrosit Glutasyon peroksidaz aktivitesi (GSH-Px) ise spektrofotometrik olarak belirlendi.

2-Fenil-1H-benzimidazol ve 2-Furan-2yl,1H-benzimidazol enjekte edilen ratların serum, karaciğer ve böbrek A, E ve C vitaminlerinde kontrol grubuna göre azalma ($p<0.05$), MDA düzeylerinde artma ($p<0.05$), eritrosit GSH-Px aktivitelerinde ise enjeksiyonunun 7. gününde de maksimum artış gözlemlendi fakat 15., 30. ve 45. günlerde tekrar kontrol değerlerine yakın bir değere ulaştığı görüldü.

Tüm bu sonuçlardan 2-Fenil-1H-benzimidazol ve 2-Furan-2yl,1H-benzimidazolün, enjeksiyonun ilk 15. günü maksimum stres oluşturarak serbest radikal oluşumunu arttırdığı, antioksidan vitamin düzeylerini azalttığı, GSH-Px aktivitesinde de artış oluşturduğu söylenebilir. Bu nedenle benzimidazol türevleri ihtiva eden ilaçların kullanımında antioksidan vitamin ile birlikte alınmasının yararlı olabileceği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler : Benzimidazol, A, E, C vitaminleri, MDA, GSH-Px ve HPLC

ABSTRACT

Master Thesis

AN INVESTIGATION OF THE EFFECTS ON THE LEVELS OF ANTIOXIDANT VITAMINS (A, E AND C) WITH MDA AND GLUTATHIONE PEROXIDASE ACTIVITY BY BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES ON RATS

The present study examined the influence of two benzimidazole derivatives, 2-Phenyl-1H-benzimidazole and 2-Furan-2-yl-1H-benzimidazole, in dosages of 20mg kg⁻¹ for 45 days intervals up to day 2, in Wistar rats. The aim of the research was to determine the A, E, C vitamins in blood serum, lung, kidney and lipid peroxidation which is leading to glutathione peroxidase activity in erythrocytes of rats by High performance liquid chromatography (HPLC) and spectrophotometers respectively.

The A, E, C vitamins in serum, lung and kidney which subcutaneous administration with 2-Phenyl-1H-benzimidazole and 2-Furan-2-yl-1H-benzimidazole are lower than those of control group ($p < 0.05$) and a decrease on MDA levels. ($p < 0.05$) After the 7th subcutaneous administration, glutathione peroxidase activity in erythrocytes was decreased as maximum level but in the following days 15th, 30th, 45th it was obtained that the results were nearly close to control group.

As a result, we can say that these benzimidazole derivatives induced maximum stress and decreased the incidence of free radical. Furthermore, they increased the levels of antioxidant vitamins and decreased the activity of glutathione peroxidase. Hence; it will be more useful to take antioxidant vitamins with the drugs which exist in benzimidazole derivatives.

Key Words: Benzimidazole, Vitamins A, E, C, MDA, GSH-Px and HPLC

TEŞEKKÜR

Bu tezin planlanmasında, yürütülmesinde ve çalışmalarım süresince destek ve ilgisini esirgemeyen bilgi, tecrübe ve hoşgörülerinden yararlandığım Sayın Hocam Yrd. Doç. Dr. Fikret KARATAŞ ‘a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım. Çalışmalarımda bana destek olan Yrd. Doç. Dr. Haki KARA’ya ayrıca yardım ve desteğini esirgemeyen eşim Nihat KIRAN’a teşekkür ederim.

Tuğba Raika KIRAN



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET.....	II
ABSTRACT	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TABLoların LİSTESİ	VI
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	VII
KISALTMALARIN LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ	1
1.1.Benzimidazole türevleri ile yapılmış bazı çalışmalar.....	1
1.2. Antioksidanlar.....	8
1.2.1. A Vitamini (Retinol).....	8
1.2.2. E Vitamini (Tokoferol).....	9
1.2.3. C Vitamini (Askorbik Asit).....	10
1.2.4. Malondialdehit (MDA).....	11
1.2.5. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px).....	11
1.3. Amaç.....	12
2. MATERYAL ve METOD.....	12
2.1. Örneklerin Analizlenmesi.....	14
2.1.1. A ve E Vitamini Tayini.....	14
2.2. C Vitamini Tayini.....	15
2.3. MDA Tayini.....	16
2.4. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Tayini.....	16
2.4.1. Hemolizat Hazırlanması.....	17
2.4.2. Hemoglobin Tayini.....	18
2.5. İstatiksel Değerlendirme.....	19
3. BULGULAR.....	20
4. TARTIŞMA.....	24
5. KAYNAKLAR.....	28
ÖZGEÇMİŞ	35

TABLÖLARIN LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 3.1. Kontrol Grubu, 2-Fenil-1H-Benzimidazol ve 2-Furan-2il-1H Benzimidazol enjekte edilen ratlerin günlere göre serum A, E ve C vitaminleri, MDA ve eritrositGSH-Px aktivite değerleri.....	20
Tablo 3.2. Kontrol Grubu, 2-Fenil-1H-Benzimidazol ve 2-Furan-2il-1H Benzimidazol enjekte edilen ratlerin günlere göre karaciğer A, E ve C vitaminleri, MDA değerleri.....	21
Tablo 3.3. Kontrol Grubu, 2-Fenil-1H-Benzimidazol ve 2-Furan-2il-1H Benzimidazol enjekte edilen ratlerin günlere göre böbrek A, E ve C vitaminleri, MDA değerleri.....	22
Tablo 3.4. Kontrol Grubu, 2-Fenil-1H-Benzimidazol ve 2-Furan-2il-1H Benzimidazol enjekte edilen ratlerin günlere göre karaciğer ve böbrek ağırlıklarının değişimi.....	23

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 2.1. Vitamin A'nın çalışma grafiği ve doğru denklemi.....	15
Şekil 2.2. Vitamin E'nin çalışma grafiği ve doğru denklemi.....	15
Şekil 2.3. Vitamin C'nin çalışma grafiği ve doğru denklemi.....	16
Şekil 2.4. MDA'nın çalışma grafiği ve doğru denklemi.....	16
Şekil 3.1. Kontrol grubu ve 2-Fenil-1H-Benzimidazol, 2- Furan-2il-1H-Benzimidazol enjekte edilen grupların günlere göre serum A, E ve C vitaminleri, MDA ve eritrosit GSH-Px aktivitesi sütun grafiği.....	20
Şekil 3.2. Kontrol grubu ve 2-Fenil-1H-Benzimidazol, 2- Furan-2il-1H-Benzimidazol enjekte edilen grupların günlere göre karaciğer A, E ve C vitaminleri, MDA grafiği.....	21
Şekil 3.3. Kontrol grubu ve 2-Fenil-1H-Benzimidazol, 2- Furan-2il-1H-Benzimidazol enjekte edilen grupların günlere göre böbrek A E ve C vitaminleri, MDA grafiği.....	22
Şekil 3.4. Kontrol grubu ve 2-Fenil-1H-Benzimidazol, 2- Furan-2il-1H-Benzimidazol enjekte edilen grupların günlere göre karaciğer ve böbrek ağırlıklarının değişim grafiği.....	23

KISALTMALARIN LİSTESİ

DNA	: Deoksiribonükleik asit
EDTA	: Etilendiamintetra asetik asit
GSH	: Redükte Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GSSG	: Okside Glutasyon
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi)
MDA	: Malondialdehit
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (redükte)
LP	: Lipid Peroxidation (Yağ Peroksidasyonu)
PROD	: Pentoksiresorufun o-deentalaz
EROD	: Etoksiresorufun o-deetilaz
CYP	: Sitokrom P 450
RA	: Retinoik asit
BHT	: Butillenmiş hidroksitoluen
BITN	: Benzimidazol tetra-naftalin
ETU	: Etilentiyoüre
TU	: Tiyoüre
2MBI	: 2 merkopto-2-benzimidazol
SOD	: Süperoksit dismutaz
MBC	: Metil benzimidazol 2-il karbomat
MMBI	: 2-merkapometil-benzimidazol
MBI	: 2 merkopto benzimidazol
PhIP	: 2-amino-1-metil-6-fenilimidazol[4,5-b]
TxB2	: Tromboksan B2
ROS	: Reaktif oksijen
GSSG-Rd	: Glutasyon disülfüt redüktaz
LB2	: Luxabendazol
AA	: Askorbik asit
DMSO	: Di metil sülfooksit
VYS	: Visceral yolk sac (iç yumurta kesesi)
VERO	: African green monkey kidney (Afrikalı yeşil maymun böbreği)

1. GİRİŞ

1.1. Benzimidazol türevleri ile yapılmış bazı çalışmalar

Benzimidazol türevlerinin bir çoğunun analjezik, antibiyotik, antimikrobiyal, spasmolitik, antiviral, anthelmintik, aktivitelere sahip oldukları belirlenmiştir. 1-(β -dimetilaminoetil) benzimidazol türevlerinin morfin benzeri analjezik aktiviteye sahip olduğu kanıtlanmıştır (Nargues ve diğ., 1989).

1-dialkilaminoalkil türevlerinin de antihistaminik, antidepresant ve anestetik aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir. Benzimidazolun antibakteriyel, antifungal, antitüberküler, antikanser aktivitesi gibi farklı biyolojik aktiviteleri olan çok önemli heterosiklik halkaya sahip olduğu belirtilmiştir (Uzunoğlu ve diğ., 1997).

Retinoid tip benzimidazol bileşiği (benzimidazol-tetranafthalin-BITN) sentezlenmiş ve sitokrom P 450 (CYP) bağımlı etoksiresorufun O-deetalaz (EROD) ve pentoksiresorufun O-depentelaz (PROD) enzim aktiviteleri üzerindeki etkileri ratlarda araştırılmıştır. BITN' nin enzim aktiviteleri üzerinde retinoik asit (RA), butillenmiş hidroksitoulen (BHT), kafein ve SKF 525 A'dan daha güçlü inhibe edici etkisi olduğu bulunmuştur. Bunların süperoksit, hidroksil radikali, hidrojen peroksit ve BITN üretiminde etkili olduğu görülmüştür. RA ve BHT'den daha yüksek antikarsiyonejik ve antioksidant potansiyele sahip olduğu olduğu rapor edilmiştir (Ateş ve diğ., 1998).

İki kuvvetli tritoksit bileşik olan etilentiyoüre (ETU) ve tiyoüre (TU) ile kısmen aynı olan, kauçuk antioksidant olarak kullanılan 2-merkapt-2-benzimidazol'ün (2MBI) oral toksitesini tayin için Wistar ratlarına 28 gün boyunca belli dozlarda verilmiş, halojen ve beyaz kan hücrelerinin azaldığı, serum üre nitrojen kolestrol, fosfolipid, gamma-glutamil transpeptidaz ve Na^+/K^+ oranının yükseldiği görülmüştür. T3, T4 ve TSH serum seviyelerinin ölçümü ve 14 günlük üç antitiroid bileşikle beslenmesi sonucu tiroid ağırlığı, 2-MBI için TU ve ETU'dan daha önemli antitiroid etkisi olduğunu göstermiştir (Kawasaki ve diğ., 1998).

Benzen halkasında nitro grupları bulunduran nitrobenzimidazoller sentezlenmiş ve rat karaciğeri için substrat olarak davrandıkları görülmüştür. Nitrobenzimidazollerin, rat karaciğeri DT-diaphorase'e karşı reaktivitesi ile Anobaena ferrodoksin'le tek elektron reaksiyonundaki reaktivitesinin paralel olduğu bulunmuştur. Bununda amol nitro gruplarının birbirini sterik sıkıştırmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Kuzu böbrek fibroblastlarına nitrobenzimidazol toksitesinin sebebi, çift-elektron yapan enzimlerle katalizlenen oksidatif stres olduğu belirlenmiştir (Sarlauskas ve diğ., 1997).

Ratlarda glutatyon tüketmesi ve yağ peroksidlenmesine sebep olan metil-1-(butilkarbomil)-2-benzimidazol-karbomat (benomil) üzerindeki 21-aminostereoid (U 74389 G) ve N, N-difenil-p-fenilindiamin (DPPD) antioksidantların etkisi incelenmiş ve serum hidroperoksitlerinde artış ve glutatyon (GSH) seviyesinde azalma görülmüştür. Benomil'in canlı içindeki toksitesinin hücre membranındaki oksidatif stres ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. DDPG ve U 74389 G antioksidantlarının ise glutatyon tüketmesini inhibe ettiği ileri sürülmüştür (Banks ve diğ., 1997)

Nippostrongylus brasiliensis'lere karşı metil-(5-(4-(2 piridinil)-1-piperazinil) karbonil-1H-benzimidazol-2-11) karbomat ve tiyabendazol'un solucan düşürücü etkisi rat bağırsağında incelenmiştir. İki ilaç da parazit glutatyonunda (GSH) düşüş ve süperoksit dismutaz (SOD) seviyesinde depreyasyon göstermiştir, parazitin situ'da barınmadığı tespit edilmiştir (Srivastava ve diğ., 1991).

Metil benzimidazol 2-il karbomat (MBC), fungi'nin mycelial dokusunda mevcut proteinin fungi tubulini ile özdeş olduğu sonucuna varılmıştır (Davidse ve diğ., 1976).

Ratlara, tiyoüre yapısından olan 2-merkaptometil-benzimidazol (MMBI) ve 2 merkaptobenzimidazol (MBI) verilmesiyle toksiteleri üzerinde araştırma yapılmıştır. Serum ve idrar konsantrasyonları ölçülmüş, lokomotif aktivite kaybı, koma, akut toksite görülmüştür. MBI'da güçlü tiroid toksitesi, MMBI'da düşük tiroid toksitesi gözlemlenmiştir (Sakemi ve diğ., 1999). 2-MBI ve MMBI verilen Wistar ratlarının erkeklerinde akciğer, karaciğer, böbrek gibi relatif organ ağırlıklarında, serum kolestrolü ve fosfolipitte düşüşler olmuş, tiroid ağırlığı 1-8 kat artmıştır. Dişi ratlarda organ ağırlıklarında artış gözlenmiş, tiroid ağırlığı ve serum kollesterolünde hiç bir fark görülmemiştir (Saitoh ve diğ., 1999).

İonol ve meksidol ve yeni fenol türevi olan N9-imidazo-(1,2 alfa)-benzimidazol (PY-185) bileşiğinin rat kan trombositlerinin fonksiyonel aktiviteleri üzerinde çalışmalar yapılmış ve kan trombojenik potansiyelinde düşme görülmüştür, kan trombosit toplanmasını inhibe ettiği gözlemlenmiştir (Spasov ve diğ., 1989).

1, 4, 5 trialkil-2-tiyoimidazol'un insan trombositlerinde, trombosit inhibe edici etkisi kollojen ve ADP varlığında araştırma yapılmıştır. Tromboksan B2 (TxB2) oluşumunu inhibe ettiği gözlemlenmiştir. 1-isopropil-4,5-dimetil-2-tiyoimidazol aspirinin 4 katı kadar inhibe edici etkisi olduğu tespit edilmiştir (Fatimi ve diğ., 1994).

5-metil-4-(3-piridil)-2-(sübstitelenmiş benzimidazol-5-il) imidazol türevlerinin antitrombosit ve damar genişletici etkisi üzerinde çalışma yapılmıştır. Bunların tromboksan A2 sentetaz ve fosfodiesteraz (PDE), siklooksejenaz gibi trombosit pıhtılaşma dizisinde olan enzimleri inhibe ettiği görülmüştür (Tanaka ve diğ., 1991).

Tavşanlarda, 4-2-(1H-imidazol-1-il)-1-(4-sübstitelenmiş-feniletoksimetil) benzoik asitler analogunun, tromboksan sentetazı inhibe ettiği belirlenmiştir. Benzen üzerinde substate olmuş grubun değişimi, enzimi inhibe eden aktiviteyi değiştirebileceği düşünülmüştür. Esterler ana asitlerden daha güçlü olduklarından, trombosit içindeki deesterleşmeden önce lipotilik esterin geniş trombosit geçirgenliğinden kaynaklanmış olabileceği ileri sürülmüştür (Wu ve diğ., 1999).

Sütten yeni kesilen albino ratları, vücut ağırlıklarına göre, metil 1-(butilkarbamoil)-2-benzimidazol karbomat'la (benomil) beslenmiş; protein, glikojen, A vitamini öğelerindeki etkileri üzerinde incelemeler yapılmıştır. Glikojen, böbrek öğelerinin konsantrasyonlarında doz-bağımlı düşüş olduğu tespit edilmiştir. Hücresel büyüme, böbrek, karaciğer ve dalakta ödem olduğu görülmüştür (Igbedioh ve diğ., 1990).

Mastomys natalensis ve Acanthocheilonema viteaz'de 2.2'dikarbometoksilamino-5.5'dibenzimidazolil keton'un (82/437 CDRI) etkisi periton içine verilerek incelenmiş, parazitin ikamet ettiği dokuda reaktif oksijen (ROS) metabolizmasını değiştirmeden, H₂O₂ deatoksitleme kapasitesini etkisiz hale getirerek ölçülmüştür. Böbrek, akciğer katalazını ve GPx'i inhibe etmediğinden; ev sahibi ve parazit enzimlerinde farklılık olduğu tespit edilmiştir (Batra ve diğ., 1989).

İnsan vücudunda kansere, dişi ratlarda ise meme tümörlerinin oluşumuna sebep olan heterosiklik bir amin olan 2-Amino -1-metil-6-fenilimidazo[4, 5-b] piridin (PhIP), yavaş ve uygun asetilatör Syrian dişi ratlarda NAT 2'de araştırılmıştır. Hızlı ve yavaş asetilatörlerde, PhIP-DNA ürün seviyelerinin pankreasda yüksek, kalpde düşük, meme bezi ve böbrekte düşük olduğu belirlenmiştir. O-asetiltransferaz tarafından N-hidroksi-PhIP'nin metabolik aktivasyonunun memeli epitel hücrelerinde yüksek; kolon, böbrek ve pankreasta düşük olduğu belirlenmiştir. Ratlarda bundan farklı olarak; yüksek doz PhIP(75 mg/kg'ın 10 dozu) ve yüksek yağ diyeti yapılan dişi ve yavaş asetilatör ratlarda farklı göğüs tümörlerine rastlanmamıştır (Fretland ve diğ., 2001).

Benzimidazol karbomatları (mebendazol, albendazol ve fenbendazol) nötral, negatif ve pozitif yüklü ve stabilize edilmiş lipozom ilaç taşıyıcıları kullanılarak, herbirine oral 1000 yumurta aşılana, kronik faz T.canis infeksiyonundaki ratlarda incelenmiştir. Lipozomlu albendazol ve fenbendazol, hafifletici bağışıklık sağlayan lipozomlu glukanla birlikte verilmiştir. Fenbendazol kaslarda daha etkiliyken (%91.5), albendazol beyinde etkili olmuştur (%92.2). Benzimidazol karbomat antihelmintikleri ile birleşen lipozomlar verilen ilacı tutmayı sağlamış ve ilaç etkisini arttırmıştır. T. Canis antijenleri tarafından tutulmasına

rağmen, hafifletici bağışıklık sağlayan glucan tarafından bağışıklık sisteminin uyarımı bu antiparasitik ilaçların etkisini arttırmıştır (Hrckova ve diğ., 2001).

Antioksidan enzimlerinin regulasyonu, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon disülfid redüktaz (GSSG-Rd), embriyo zehirleyicisindeki spesifik hücre hassasiyetini belirlemekte önemli olacağı düşünülmüştür. Erken embriyo organik oluşum evresi somite numarasına (GD 9-13) göre gruplandırılmıştır ve fetüsler gebelik günüyle (GD 14-21) belirlenmiştir. İçyumurta kesesindeki (VYS) GSH-Px aktiviteleri; gelişim periyodu esnasındaki 5-7 kat büyümeyi göstererek, GD 9'dan GD 13'e kadarki belirli günlerde artmıştır. GD 14-21 embriyonik organ GSH-Px'den ve GSSG-Rd aktivitelerinin ikisinde gebelik ilerledikçe, sabit kalmış veya artmıştır. Bu çalışmalar ROS'la ilgili VYS'nin önemini ve embriyoyu koruyuşunu göstermiştir. Organ oluşumu sırasındaki düşük antioksidan aktivitelerin sonuçlarını anlamak, küçük periyodlarda artan oksijen ve xenobiotiklere karşı terotojenik hassasiyete yardımcı olmuştur (Choe ve diğ., 2001).

Sentezlenen benzimidazol metal kompleksleri ve benzimidazolinium tuzlarının potansiyel hücre toksite aktivitesi, tümör hücre şeritlerinde test edilmiştir; MG-22A (rat hepatoma), HT-1080 (insan fibrosarcoma), B-16 (rat melonoma), Nevro 2A (rat nevroblastoma) ve normal rat fibroblast hücreleri, benzimidazol metal kompleksinin 1 (2) MX(2) hücre toksitesine, metal yapısına bağlı olduğu belirlenmiştir (Lukevics ve diğ., 2001).

Hazırlanan α -hidroksi-2-ariliminomidozdin 11a-d, N-(4, 5-dihidromidazol-2-il) -1, 3-2-oxodihidrobenezimidazol 12a-b, 2-amino-N-(4, 5- dihidromidazol-2-il) - benzimidazol 13a-b ve N-(4, 5- dihidromidazol-2-il) indazol 14a-b bileşiklerinin rat beyinde $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ adrenerjik reseptör bağlanmasına dair değerlendirmeler yapılmıştır. Bu bileşikler test edilirken, 2[(2-amino-4, 5-diklorofenil) imino] imidazolinium klorit 3c, $\alpha 2$ -adrenoreseptörlerine çok yüksek bağlanma isteği göstermiştir (Saczewski ve diğ., 2000).

2-aktilpiridin benzoxazol-2, 2-il hidrazon (EPH 52), 2-asetilpiridin benzoimidazol-2-il hidrazon (EPH 61) ve 2-asetilpiridin 1-metilbenzoimidazol-2-il hidrazon (EPH 116) bileşikleri insan tümör xenograftlarıyla kolon oluşum deneylerinde, kolon carcinomanın ortalama inhibisyonunu göstermiştir. Bu novel bileşikleri kolon kanserlerinin inhibisyonunu ve novel hareket mekanizmasını göstermiştir (Easmon ve diğ., 2001).

Luxabendazolün klinik gelişiminin parçası olarak, pharmacokinetiklerin tek damar içine tesiri tavşan serbest-parazitlerinde incelenmiştir. Safra yolu ile vücuttan çıkarılan LBZ'nin bağırsak emilim imkanı, ikinci olarak oral aktif kömür beslenmesinin (beslenme 2) kesilmesiyle mümkün kılınmıştır (beslenme 1). Plazma örneklerindeki LBZ konsantrasyon

eğrilerinin (AUCS) altındaki alanların karşılaştırılması sonucu, her beslenmeye maruz kalan hayvanlarda büyük farklılıklar elde edilmiştir ($p<0.05$). (Alvarez ve diğ., 1998).

4-metil-2-fenil- 1,2,3,4-tetrahidropirimido [1,2-a] benzimidazolün etkisinin ratlarla yapılan çalışmada, sellular bağışıklık sisteminde ve üreme testlerinde cyclosporin A'dan daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Nawrocka ve diğ., 1999).

Spesifik durumdaki uzamış spermatidlerin dökülmesini sağlayan benzimidazol fungusid karbendazimin, spermiogenesisin başarısızlığına ve morfolojikal anormalliklere yol açan, spermatidlerdeki görülmeyen etkilere ve meiotik spermatocytelerde hızlı etkilere sahip olduğunu göstermiştir (Nakai ve diğ., 1998).

Benzothiazol, benzoksazol ve benzimidazol türevi olan 2-asetilpiridin hidrazon, leukemia ve lymphomas gelişiminin durdurulmasına karşı cytotoksik aktiviteyi açıklamak üzere sentezlenmiştir. Bunların ayrıca, Hela uterin carcinoma, SOS kemiği osteosarcoma, akciğer MB9812, akciğer A549, Mcf-7 yürek gelişiminde etkili olduğu görülmüştür. DNA sentezi ile takip edilen RNA sentezini tercihli olarak inhibe etmiştir. Ct-DNA çalışmaları; bileşiklerin, belki de ana aktiviteyi etkileyerek DNA molekülünün kendisiyle etkileşimine girdiğini göstermiştir (Hall ve diğ., 1999).

İki benzimidazol fungicidesi olan benomil ve carbendozim (MCB) pseudopregnant ratlarındaki gelişim kapasitesini, uterin seviyesindeki, hormonal ve moleküler mekanizma yoluyla aracılık eden iki kimyasalın antimitotik aktiviteye sahip olup olmadığını belirlemek üzere çalışma yapılmıştır. Sonuçlar, iki fungicidenin de, uterin protein bileşiminde ($p<0.05$) ve uterin ağırlığında ($p<0.05$) redüksiyon oluşturduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, ayrılan progesteron reseptörleri, cytosol estrogen bağlanma kapasitesi, progesteron ve estadiol serum seviyelerinin değişmediği belirlenmiştir (Spencer ve diğ., 1998).

Cytotoksik özellik gösteren birçok 1-aril-1H, 3H thiazolo [3,4-a] benzimidazol bileşiği bulunmuştur ve fenil halkasında C-1 üzerindeki halojenlerinin, antitümör aktivitesi ve seçiciliği üzerinde önemli etkilerinin olduğu bulunmuştur. Thiazolobenzimidazol türevlerinin önemli ve seçici cytotoksiteye sahip olduğu ileri sürülmüştür (Chimirri ve diğ., 2001).

Klonidin ve moxonidin, insan kanındaki antipihitlaşma etkilerini ve ratlardaki dolaşım aktivitelerini tespit etmek üzere test edilmiştir. Klonidin ve moxonidin gibi ikinci jenerasyon imidazolinlerin, kayda değer drecede antihipertansiyon vasıtaları olarak rol oynadıkları tespit edilmiştir. İmidazolin türevlerinin α -adrenoreseptörlerinin işlevini tersine çevirdiği veya uyardığı görülmüştür, siklooksigenaz, tromboksan A2 sentelaz ve fosfodresteraza karşı inhibe edici aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir. Tipik α 2-adrenoreseptör karşıtı olarak

dikkate alınan ve imidazol türevi olan lofexidin, çok düşük konsantrasyonlarda adrenalinin sebep olduğu trombosit pıhtılaşmasını inhibe etmiştir (Saczewski ve diğ., 1998).

Antibakteriyel ve antimycotic aktivitelerin tayini için birçok benzimidazol türevleri hazırlanmıştır. N'-(N, N-dialkilaminoetil) benzimidazol-5(6)-karboksiamid I ve II'ler önemli antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Bileşikler, sırasıyla S.aureus ve C.albican'lara karşı mutedil inhibe edici etki göstermiştir. Benzimidazol halkasının C-5 pozisyonunda amid yapısı bulunduran bileşikler, iyi aktive göstermemiştir. Bütün bileşikler, E.coli'ye karşı aktivite göstermemiştir (Göker ve diğ., 2001).

2-alkil-1-(4-sübstiteli-4H-1,2,4-triazol-5-thion-3-il) benzimidazol; 2-alkil -1-(5-sübstiteli amino -1,3,4-tiyadiazol-2-il) metil benzimidazol ve 2-alkil-1-[(3,4 disübstiteli tiyazolin-2-ilidin) hidrazinkarbonil] metil benzimidazol bileşikleri sentezlenmiştir. Hazırlanan bu bileşiklerin çoğunluğunun, gram negatif Escherichia coli bakterisine, gram pozitif Staphylococcus aureus bakterisine ve Candida albican mantarlarına karşı aktif olduğu tespit edilmiştir (Nargues ve diğ., 1989).

2. pozisyona alkanoik veya merkptoalkanoik asid zinciri ile sübstitute olmuş 1-benzilbenzimidazol ve 3-benzimidazol [4,5,b] piridin serileri, tromboksan A2/prostaglandin H2 (TXA2/PGH2) reseptör antagonistlerinin değerlendirmesini yapmak için sentezlenmiştir. İnsan trombosit TXA2/PGH2 reseptörleri için her bileşiğin etkisi; radio-ligand bağlanmasıyla [125 I] PTA-OH kullanılarak değerlendirilmiştir. İmidazol çekirdeğinin 2. pozisyonundaki 3,3-dimetilbütanoil asid zinciri içeren bileşikler, insan trombosit TXA2/PGH2 reseptörleri için yüksek etki değerleri göstermiştir. TXA2 reseptör antagonistlerine karşı çok yüksek aktivite göstermiştir. 14 günlük besleme sonucunda ratlarda ve köpeklerde çok yüksek tolerans görülmüştür (Nicolai ve diğ., 1993).

1-[2-[2-(4-hidroksi-2,3,5 trimetilfenoksi) etoksi] etil] -2-(4-metil-1-homopiperazin) benzimidazol, antijen-antivücut reaksiyonunun başlatılmasıyla rat peritoneal mast hücrelerinden histaminin ayrılmasını önlemiş, rat basofilik leukemia-1 (RBL-1) hücrelerinde 5-lipoksigenazı inhibe etmiştir ve rat böbrek mikrozomlarında Fe^{+3} -ADP'nin sebep olduğu NADPH-bağımlı lipid peroksidasyonunu önlemiştir. Bu bileşiklerin antiallerjik vasıtalarla büyük rol oynadığı düşünülmüştür (Nakano ve diğ.,1999).

2. pozisyonda sikloheksil veya siklopentil içeren benzimidazoller 2, 5 veya 6-sübstiteli benzoksazol ve 5 veya 6-sübstiteli-2-sikloheksilaminometil benzoksazoller antimikrobiyal aktivitelerini ve mümkün yapı-aktivite ilişkisini açıklamak üzere sentezlenmiştir. Labaratuar koşullarında, üç gram-pozitif, iki gram-negatif bakteri ve Candida albican mantarlarına karşı birçok kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak test edilmiştir.

Sentezlenen bu bileşiklerin test edilen mikroorganizmalara karşı çok geniş antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Ören ve diğ., 1998).

Bazı benzimidazol, benzothiazol ve imidazol türevleri sentezlenmiş ve benzothiazol türevlerinin gram-pozitif bakterisi, *Enterococcus faecalis* ve *Staphylococcus aureus*'un gelişimini inhibe ettiği tespit edilmiştir. Antibakteriyel aktiviteyi sağlayan bileşiklerin yapısal formüllerinde, sülfür atomunun ve bileşiğin iyonik karakterlerinin rol oynadığı düşünülmüştür. 1, 3-dimetil benzimidazol-2 dithioat dışındaki bileşiklerin hiçbirisi gram-negatif bakteri, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı önemli etki göstermemiştir. Bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin, bakterinin hücre duvarı yapısıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür (Küçükbay ve diğ., 1995).

Bazı benzimidazol türevlerinin, laboratuvar koşullarında virüs replikasyonundaki inhibe edici etkileri üzerinde araştırma yapılmıştır. HSV 2 replikasyonunda, sentezlenen hiç bir bileşik önemli etki göstermemiştir. Metil karbonatlar, Cocksackrevirus B2 üzerinde antiviral aktivite göstermişlerdir. Bileşikler, cytotoksit olmayan konsantrasyonda VERO hücrelerinde virüs gelişimini önlemiştir. Benzimidazolün 1. pozisyonundaki nitrojen üzerindeki karbomil varlığının antiviral aktivite için etkili olmadığı görülmüştür ve 2.pozisyonundaki sübstitelerin varlığındaki öneme dikkat çekilmiştir (Garuti ve diğ., 1999).

5-floro-2-(5'-nitro-2'-furyl) benzimidazol (F-O-NO₂) ve 13 adet 5'-nitro sübstiteli benzimidazol türevlerinin, laboratuvar ve hücre içi koşullarında antibakteriyel ve antitümör aktivitelerinin tespiti yapılmıştır. 5' pozisyonundaki NO₂ grubunun mikrobiyolojik aktiviteyi yükselttiği ve furanik türevlerinin tiyofenillere oranla daha aktif olduğu belirlenmiştir (Pedini ve diğ., 1990).

5-sübstiteli metil-2-aril ve 2-alkilbenzimidazol türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin *Candida albicans*; gram-negatif bakteri ve gram-pozitif bakterilere karşı antimikrobiyal aktiviteleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. 1a, 1b, 1g ve 1i bileşikler gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerine karşı streptomisin den daha yüksek antibakteriyel aktivite göstermiştir. Bütün bileşiklerin, antifungallar gibi Klotrimazol'den daha az aktif olduğu bulunmuştur. Fakat; 1b, 1c, 1e ve 1g antifungal aktivite göstermiştir. 1g bileşiği olan 1-(dietilaminometil)-2-(4-klorofenil)-5-nitrobenzimidazol hidroklorit, para pozisyonunda klor atomu bulunduran birçok mikroorganizmaya karşı daha iyi aktivite göstermiştir (Ersan ve diğ., 1997).

1 veya 2. Pozisyonundaki haloarilazo, haloarilaminometilen ve haloarilamino ile benzer prido [1, 2-a] benzimidazol (PBIs) serilerinin antineoplastik gelişimi üzerinde çalışılmıştır. Bu türevlerin bazıları tümör hücrelerine karşı belirgin bir aktivite göstermiştir. En yüksek

aktiviteyi, p-florofenilamino-3-fenil-PBI ve onun p-klorofenil analogu göstermiştir. Hazırlanan bu bileşiklerin, klinik olarak kanserli tiplerden ayrılan (kolon, melanoma, akciğer, yumurtalık, beyin, leukemia, renal) 60 insan hücresine karşı antineoplastik aktivitesi üzerinde çalışılmıştır. P-klorofenilamino analogu renal kanser panellerine, CNS, kolon, akciğer, leukemiada bazı hücrelere karşı aktivite gösterirken; m-trifloro-metilfenilamino türevi akciğer kanser hücrelerinin çoğunluğuna karşı aktivite göstermiştir. 2-arilamino metilen-3-fenil-PBI serileri inaktifken, 2-arilazo-3-fenil-PBI serilerinin söylenen aktivitelerinin, leukemia hücrelerine karşı p-florofenil azo bileşiğinin göstermiş olduğu aktivite olduğu tespit edilmiştir. P-kloro-fenilazo bileşiği renal kanser hücrelerine karşı az aktivite göstermiştir. Aril kısmında p-floro ve p-kloro atomları bulunduran; 1-arilamino ve 2-arilazo-3-fenil-PBIs, 4-aril-amino-sikloalkil PBI ve bunun p-klorofenil analogunun, 4(p-florofenilamino)-sikloalkil PBI ve 2-(p-florofenilazo)-3-fenil-PBI'dan daha aktif olduğu tespit edilmiştir (El-Hawash ve diğ., 1999).

Diabetli ratlarda antidiabetik vasıta olarak; $\alpha 2$ adrenoseptör blokajından bağımsız, önemli ölçüde insülin salgısındaki artışa sebep olan; 1-benzil-4-alkil-2-(4', 5'-dihidro-1' H-imidazol-2'-il) piperazin serisinin, 1-metil-4-(2', 4'-diklorobenzil)-2-(4', 5'-dihidro-1' H-imidazol-2'-il) piperazin, PMS 812(S-21663)'un sınıflandırılmasıyla sonuçlanmıştır. 1, 4-diizopropil-2- (4', 5'-dihidro-1' H-imidazol-2'-il) piperazin, PMS 847 (S-22068) ve 1, 4-diizobutil-2-(4', 5'-dihidro-1' H-imidazol-2'-il) piperazin, PMS 889 (S-22575)'ın en aktif bileşikler olduğu belirlenmiştir (Le Bihan ve diğ., 1999).

Thiabendazole (2-[4-thiazolyl]benzimidazole) kan klinik faydasıyla, solucanların verdiği zararın tedavisinde etkili olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca 2- (α -hidroksibenz) benzimidazolün (HBB) inhibe edici özelliğinin polivirüslerin üremesini tamamıyla engellediği saptanmıştır (El-Hawash ve diğ., 1999).

1.2. Antioksidanlar

1.2.1. A Vitamini (Retinol)

Suda çözünmeyen, yağda ve organik çözücülerde çözünen bir maddedir. A vitamini bir primer alkol grubuna ve çok sayıda doymamış bağa sahiptir. Bir büyüme vitamini olan A vitaminin alkol (retinol), aldehit (retinal) ve asit (retinoik asit) formları da mevcuttur. Memelilerde sadece retinol A vitamini etkisi göstermezken, karotenoidler (α , β ve γ -karotenler) A vitamini etkisi gösterir (Keha ve diğ., 1997).

Ayrıca α -karoten ve γ -karotenin birleşmesiyle bir molekül A vitamini oluşur. A vitamini karaciğerde yağ asidi esteri halinde depolanır (Tüzün, 1997).

Gıda ile alınan β -karotenler, karoten dioksigenaz enzimi ile oksidatif parçalanmaya uğrarlar. Bu parçalanmada moleküler oksijenden yararlanılır ve safra tuzlarının varlığında hızlanan olay sonucunda iki molekül retinal açığa çıkar. İntestinal mukozada retinal NADPH yardımıyla spesifik bir retinal redüktaz enzimi tarafından retinole indirgenir. Retinolün büyük kısmı doymuş yağ asitleri ile ester oluşturarak kan dolaşımına lenf kanalı ile verilir. Düşük oksijen kısmi basınçlarında β -karotenler, antioksidan özellik göstermektedirler (Mayes, 2000).

A vitamini görme, büyüme, üreme ve epitel hücrelerin sağlamlığı fonksiyonlarına sahiptir. İnsanın günlük A vitamini ihtiyacı 1mg civarındadır. Karaciğer, böbrek, yağ, yumurta sarısı A vitamini için zengin kaynaklardır. Sarı ve koyu yeşil sebzeler ve meyveler A vitamini öncülü olan karotenler bakımından zengindirler. A vitamininin eksikliğinde eklemelerde iltihaplanmalar ve beraberinde göz kornealarında iltihaplar, hastanın görme netliğinin azalması, göz altı derilerinde büzülmeler, hastanın gece ile gündüz görmelerinde uyumsuzluk gözlenmektedir. A vitamini iyi bir antioksidan etkisinden dolayı görme siniri uyarımını artırır, gözlerdeki netliği azaltacak beyaz lekeler yok olur (Tüzün, 1997; Özer, 1996).

A ve C vitamini singlet oksijen temizleyicisi özelliği nedeniyle diğer oksijen radikallerine karşı da koruyucu etkiler yapar (Kılınç, 1985).

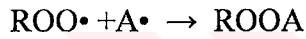
1.2.2. E Vitamini (α -Tokoferol)

E vitamini tokoferol yapısında olup, yağda çözünen bir vitamindir. Doğal olarak alfa, beta, gama, eta ve zeta gibi çeşitli tokoferoller bulunmaktadır. Bunların hepsi, izoprenoidlerin substitue edildiği 6-hidroksi kromanlar veya tokoferollerdir. D- α -tokoferol geniş dağılım gösteren ve en büyük biyolojik aktiviteye sahip olan formudur (Akkuş, 1995).

Bitkisel yağlar E vitamini bakımından zengindir. Karaciğer ve yumurta orta derecede E vitamini içerir. α -tokoferol için önerilen günlük gereksinim erkeklerde 10 mg, kadınlarda 8 mg'dır. E vitamini gereksinimi, çoklu doymamış yağ asiti alımı arttıkça zaman artar. E vitamini ince bağırsaklarda absorplanır (Özer, 1996). E vitamini eksikliği erken doğan bebeklere özgüdür. Yetişkinlerde genellikle kusurlu lipid emilimi ve taşınmasıyla birliktedir. İnsanlarda E vitamini eksikliği belirtileri eritrositlerin peroksitlere karşı duyarlılığı ve anormal hücre membranlarının oluşmasıdır (Özer, 1996).

Enzim ve bileşiklerin çoğu oksidatif stresin etkilerine karşı hücreleri korurlarken, E vitamini antioksidan savunmanın tümünde önemli bir yere sahiptir. E vitamini serbest radikallerin oksidasyonuna karşı hücre membranındaki çoklu doymamış yağ asitlerini korumada ilk savunma hattını oluşturur (Zintzen, 1978).

Sellüler ve organel zarlar arasına girerek serbest radikalleri daha az reaktif bileşiklere çevirerek zarları lipid peroksidasyonuna karşı korur. E vitamini , peroksit ve hidroperoksitleri hidrojen iyonlarıyla doyurup, peroksit radikallerinin aktivitesini azaltarak otooksidasyonun başlatıcısı olan bu reaksiyonları inhibe eder. GSH-Px'e benzer etki göstererek hücrede zar oksidasyonunu önleyerek, dokuların yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü sağlar. E vitamini (AH), etkisini zar fosfolipidlerinde bulunan araşidonik aside bağlanarak gösterir ve kendi başlattığı reaksiyon ile bir radikale (A•) dönüşerek peroksidasyon zincir reaksiyonunu keser (Zintzen,1978).



Her bir E vitamini iki oksidasyon zincirini durdurur. Çünkü vitamin E radikali zincirin devamı için az reaktiftir (Erenel ve diğ.,1992).

E vitamininin antioksidan fonksiyonu çoğu diyetel bileşenlerin durumu ile yakından ilgilidir. E vitamini verilmemiş hayvanlar, E vitamini verilmiş hayvanlara göre çevrenin etkilerine karşı genellikle daha duyarlıdır. E vitamini eksikliği olan deneklerde metabolik olan hidroperoksitler, aldehidler ve diğer oksidasyon ürünlerinin artığı, E vitamini verilen deneklerde lipid peroksidasyonu sebep olan serbest radikallerin azaldığı gözlenmiştir (Chow, 1991).

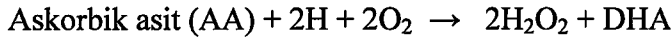
1.2.3. C Vitamini (Askorbik Asit)

Vitamin C, kapalı formülü $C_6H_8O_6$ olan bir ketolaktondur. Kollajenin prolin ve lizin birimlerinin hidroksilasyon reaksiyonlarında koenzim olarak görev alır. Suda çözünebilen vitaminlerden olan askorbik asit, özellikle yeşil taze sebze, patates, domates, meyve ve turunçgillerde bol miktarda bulunur. C vitamini bağırsaklarda kolayca emilir ve kana karışır. Askorbik asit yeterince alınmadığı zaman skorbüt hastalığı, kansızlık ve uyuşuklukla başlar ilerledikçe kanamalar olur, bağ dokuları zayıflar ve kemikler kırılabilir. C vitamini besinlerle fazla alınması, koroner kalp hastalığı ve bazı kanserler gibi kronik hastalıkların

görülme sıklığını azaltır. C vitamini fazlası idrar ve terle dışarı atılır. Böylece alınan fazla miktar depo edilmez (Tüzün,1997; Özer, 1996).

C vitamini (Askorbik asit) güçlü indirgeyici aktiviteye sahip olduğundan aynı zamanda güçlü bir antioksidandır. Süperoksit ve hidroksil radikali ile kolayca reaksiyona girerek onların temizlenmesinde rol oynar (Akkuş, 1995 ;Granado ve diğ., 1998). C vitaminin etkili bir singlet oksijen temizleyicisi olduğu da belirtilmektedir (Kılınç, 1985).

İnsanlar, diğer primatlar, kobaylar ve meyve yiyen yarasaların, L-glukonolakton oksidaz enzimini içermedikleri için sentezleyemedikleri gerekli bir diyet vitaminidir. AA, güçlü bir indirgeyici ajan ve antioksidan olup süperoksit, peroksit ve hidroksil radikalleriyle reaksiyona girerek bir ara ürün olan semidehidroaskorbat yoluyla metaboliti dehidroaskorbik asiti (DHA) oluşturur (Erenel ve diğ.,1992).



1.2.4. Malondialdehit (MDA)

Günümüzde birçok hastalığın ortaya çıkmasında serbest radikallerin önemli rolü olduğu ileri sürülmektedir (Halliwell, 1993). Serbest radikallerin membranların reseptörlerine kovalent bağlanması, çoklu doymamış yağ asidi/protein oranını değiştirir ve lipid peroksidasyonunu başlatır. Lipid peroksidasyonuna bağlı olarak organellerde fonksiyon bozukluğu oluşur (Akgül ve diğ., 1999). Bu şekilde oluşan lipid peroksitleri kolaylıkla yıkılarak, en önemlisi malondialdehit (MDA) olan reaktif karbon bileşiklerini meydana getirirler. Bu nedenle, MDA miktarının ölçümü dokulardaki lipid peroksidasyonunun derecesini yansıtmaktadır (Draper ve diğ., 1990).

1.2.5. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

GSH-Px intrasellüler bir enzim olup aktif merkezinde selenosistein içerir. GSH-Px; iki adet tiyol grubu ihtiva eden glutasyonu , glutasyon disülfide okside ederken hidroperoksitleri indirger. Redükte glutasyon, glutasyon redüktaz enzimi tarafından NADPH kullanarak rejenere edilir. NADPH ise pentoz fosfat yolundan elde edildiğinden bu yol detoksifikasyon mekanizmasını destekleyici bir görünümde (Açan ve diğ.,1992; Gutteridge ve diğ.,1982; Yöntem ve diğ., 1993).

GSH-Px enzimi, karaciğer, böbrek, eritrositler, damar endoteli ve gözün lens metabolizmasında büyük önem taşır (Underwood ve diğ., 1977). GSH-Px peroksidlerin alkollere dönüşümünü katalize ederek; eritrosit, zar lipidleri, hücre zarı, selluler ve subselluler membranların oksidatif etkiden korunmasını sağlar (Oldfield, 1987).

Antioksidanların çoğu radikallerin etkisini önlemek amacıyla hastalıkların tedavisinde kullanılır. Ancak katalaz ve GSH-Px enzimleri tedavi amacıyla kullanılamazlar. Protein yapısında oldukları için bağırsak enzimleri tarafından inaktive edilirler. Ancak ağız yoluyla alınan selenyum, glutatyon peroksidaz ve katalaz etkisini in vivo olarak artırıp serbest radikallerin toksisitesini ortadan kaldırmaya çalışır (Halliwell ve Gutteridge, 1999).

1.3. Amaç

Bu çalışmada Benimidazol ve türevlerinin ratların antioksidan vitaminleri (A, E ve C), lipid peroksidasyonunun bir ürünü olan malondialdehit (MDA) miktarına etkileri ve GSH-Px aktivitesine etkilerini belirlemek, ayrıca bu parametreler arasındaki ilişkileri araştırmak amaçlanmıştır.

2. MATERYAL VE METOD

Materyal: Araştırma materyali olarak rat (Wistar) kullanıldı.

Grupların oluşturulması ve uygulama: Yaklaşık altı hafta beslenmiş ve enjeksiyona hazır hale gelmiş erkek ratlara (Wistar) benimidazol ve türevleri uygun dozlarda 3'er gün ara ile 25 mg/kg dozda deri altına enjekte edildi. 7., 15., 30 ve 45 gün enjeksiyondan sonra her gruptan 7 tane kan ve doku örnekleri alınmak üzere ayrıldı.

Uygulama süresince ratların bulunduğu ortamın 12 saat ışık, 12 saat karanlık olacak şekilde düzenleme yapıldı. Ayrıca hayvanlara istedikleri kadar (fazlasıyla) yem ve su verildi, kafes temizliğine yeterli itina gösterildi. Hayvanların beslenmesi için yemler Elazığ Yem fabrikasından temin edilen standart yem ile yapıldı. Su ise Elazığ şehir suyu şebekesinden temin edildi. Uygulama süresince hiçbir hayvan ölümü olmadı.

İlgili literatür taramasından sonra (Saitoh ve diğ., 1999; Igbedioh ve Akinyele, 1990) ligand ve komplekslerinin molekül yapıları (büyüklük) göz önüne alınarak uygulamaların

kontrol ve denek grupları için 0. gün, 3. gün, 6. gün, 9. gün, ..., olacak şekilde 3 gün ara ile yapılmasına karar verildi.

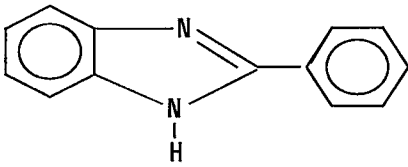
Uygulama maddelerinin dozları literatürden faydalanılarak kararlaştırıldı ve şartlara uygun olarak 25 mg/kg vücut ağırlığı (Liu ve diğ., 1992) olacak şekilde önce DMSO'da çözüldü ve DMSO miktarı % 10'un altında olacak şekilde piyasadan tedarik edilen mısır özü yağı ile seyreltildikten sonra hayvanlara deri altından uygulandı.

Kontrol gruplarına, DMSO miktarı % 10'un altında olacak şekilde yağ hazırlanarak 0.5 mL çözelti deri altına enjekte edildi. Uygulama gruplarına ise 0.5 mL çözelti içerisindeki ligand ve metal kompleksleri derişimi 25 mg/kg vücut ağırlığı dozunu ihtiva edecek şekilde hazırlanan çözeltiler deri altına 15 gün enjekte edildi (Papageorgiou ve diğ., 1997).

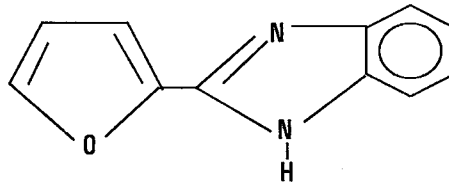
Kan örneklerinin alınması: Uygulama süresi sonunda her gruptan 7 tane rat eter ile anestezi yapılarak göğüs kafesleri açıldı ve kalplerinden kan alındı. Alınan kan örnekleri santrifüjlenerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlara en geç üç gün içerisinde gerekli analizler uygulandı. Analiz anına kadar serum örnekleri -20°C'da bekletildi.

Eritrosit GSH-Px aktivitesi Tayini için kan örneğinin hazırlanması: Hayvanlarda kan alımı sırasında 1 ml kan EDTA'lı tüplere alındı. EDTA kandaki serbest Ca'u bağlayarak kanın pıhlaşmasını önler. Alınan kan örnekleri serum fizyolojik ile 3 kez yıkanarak, oluşan hücre süspansiyonu 1:5 oranında soğuk distile su ile sulandırılarak lizat elde edildi.

“Uygulamalarda kullanılan bileşiklerin formülleri:



2-Fenil-1H-benzimidazol



2-Furan-2-il-1H-benzimidazol

Bu araştırmada formülleri görülen sentezlenmiş ve karakterize edilmiş olan orijinal benzimidazol ve türevleri (Servi, 2002) kullanıldı.

2.1. Örneklerin Analizlenmesi

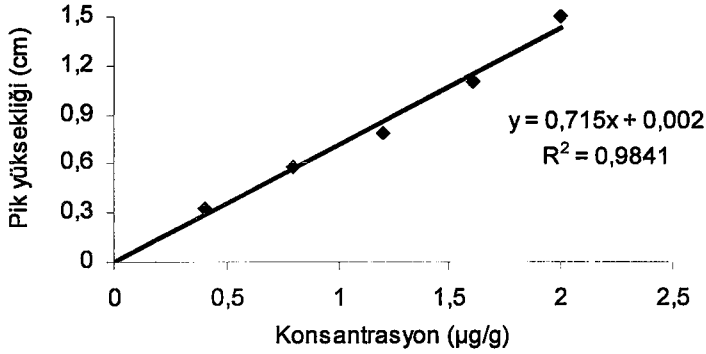
2.1. 1. A ve E Vitamini Tayini

Derin dondurucudan alınan serum örnekleri karanlıkta çözüldükten sonra, serum örneğinden 0.3 ml bir tüpe alınıp üzerine 1.5 ml etanol ilave edilerek proteinler çöktürüldü. Süzülerek ayrılan süzüntü üzerine 0.3 ml n-hegzan ilave edilerek vortekste karıştırıldı. Daha sonra 4000 devir/dk'da 3 dakika santrifüjlenerek üstteki hegzan fazı otomatik pipet ucu kullanılarak ayrıldı. Her bir serum örneği için hegzanla ekstraksiyon işlemi iki defa tekrarlandı. Böylece, serum içindeki A ve E vitamininin tamamı hegzan fazına alındı. Ayrılan hegzan fazı azot gazı altında kuruluğa kadar uzaklaştırıldı. Daha sonra örnekler tekrar 0.25 ml % 100 metanolde çözülerek analize hazır hale getirildi. Bu metanol çözeltisinden 20 µL alınarak HPLC'ye enjekte edildi. HPLC'de hareketli faz olarak metanol : asetonitril : kloroform (47 : 42 : 11) karışımı kullanıldı. Vitamin A (retinol) 326, vitamin E (α-tokoferol) ise 296 nm'lik dalga boylarında tayin edildi (Çetinkaya ve Özcan, 1991; Catignani, 1983; Miller ve diğ., 1984). Geri kazanım değerleri E vitamini için % 98,2 ve A vitamini için % 97.8 olarak hesaplandı.

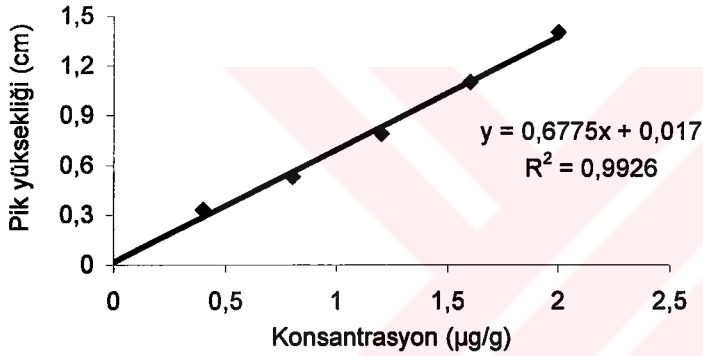
A ve E vitamin miktarlarını belirlemek için herbirinin ayrı ayrı değişik konsantrasyonlarda stok çözeltiler hazırlanarak bu çözeltilerin pik yükseklikleri belirlendi. Daha sonra belirlenen bu pik yüksekliklerine karşı derişim (konsantrasyon) grafiğe alınarak çalışma grafiği çizildi (Şekil 2.1 ve Şekil 2.2). Her çalışmada yeni bir çalışma grafiği çizilerek o çalışmanın vitamin verileri o günkü çalışma grafiğinin doğru denkleminde hesaplandı. Doğru denkleminde y yerine örneğin pik yüksekliği yazılarak x bulundu ve eğer seyreltme yapılmışsa seyretme faktörü ile çarpıldı.

Geri Kazanım: Geri kazanım için serum örneği üzerine konsantrasyonu bilinecek şekilde belirlenecek parametrelerin standartları ilave edildi. Herbir numune için anlatılan ön işlemler tekrarlandı. Standart çözeltisi ile birlikte standart ilaveli serum örnekleri ve standart ilave edilmemiş serum örnekleri aynı şartlarda analizlendi. Standart ilaveli örneklerin pik yüksekliklerinden standartlara ait pik yükseklikleri çıkarıldı ve standart ilave edilmemiş serumun pik yüksekliğine bölünerek geri kazanımlar aşağıdaki gibi hesaplandı. Geri kazanımın amacı, metodun güvenilirliğini test etmek ve ortamda tayini istenen maddenin ne kadarının belirlendiğini ölçmektir.

$$\% \text{ Geri Kazanım} = \frac{\text{Standart İlaveli Serum} - \text{Standart}}{\text{Normal Serum}} \times 100$$



Şekil 2.1. Vitamin A'nın çalışma grafiği ve doğru denklemi

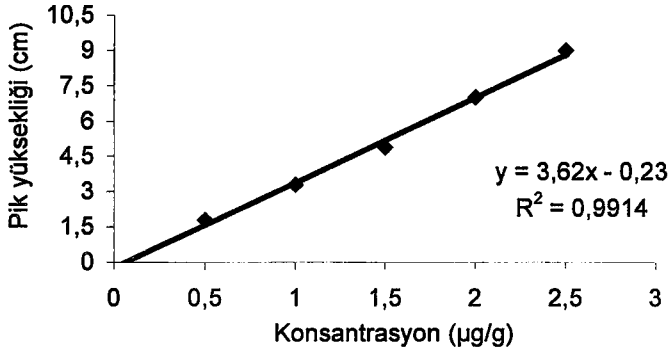


Şekil 2.2. Vitamin E'nin çalışma grafiği ve doğru denklemi

2.2. C Vitamini Tayini

Serum örneğinden 0.2 ml alınarak üzerine 0.5M HClO₄'den 0.2 ml ilave edilerek proteinler çöktürüldü. Sonra saf su ile toplam hacim 1 ml'ye tamamlanarak çözelti santrifüjlenip çökelek ve süzüntünün ayrılması sağlandı (Cerhata ve diğ., 1994). Daha sonra üstteki süzüntüden 20 µL alınarak HPLC'de Mobil faz : 3.7 mM KH₂PO₄ (pH: 4, H₃PO₄ ile) Akış hızı : 1ml dk⁻¹. Dalgaboyu : 245 nm'de C₁₈ kolonu kullanılarak C vitamini tayin edildi (Tavazzi ve diğ., 1992). C vitamini için geri kazanım % 99.0 olarak hesaplandı .

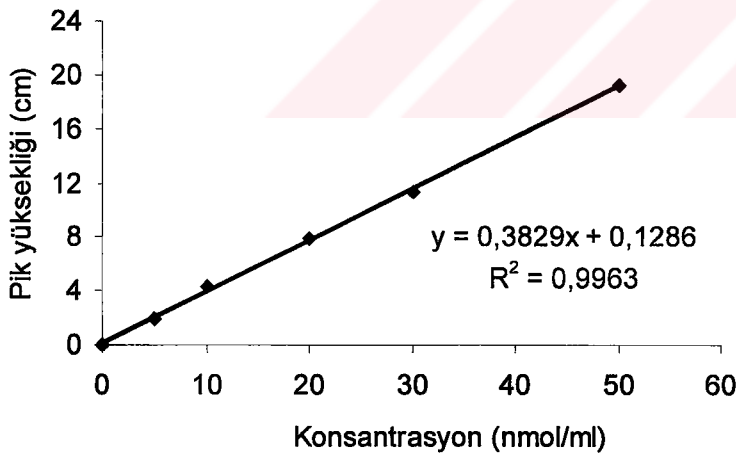
Değişik konsantrasyonlarda hazırlanmış olan stok C vitamini çözeltilerinin pik yükseklikleri ölçülerek çalışma grafiği çizildi (Şekil 2.3). Çalışma grafiğinin doğru denklemi yardımıyla C vitamini miktarları belirlendi. Serum örnekleri 5 kat seyreltildiği için seyrelme katsayısı olan 5 ile çarpılarak C vitamini miktarları hesaplandı.



Şekil 2.3. Vitamin C'nin çalışma grafiği ve doğru denklemi

2.3. MDA Tayini

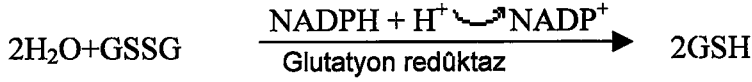
Kan serumundan 50 µl alınıp üzerine 1M HClO₄'den 0.20 ml ilave edilerek proteinler çöktürüldü. Daha sonra saf su ile toplam hacmi 1 ml'ye tamamlanarak 4000 devirde 5 dk santrifüjlendi. Üstteki süzüntüden 20 µl alınarak, mobil fazı 30 mmol KH₂PO₄ ve metanol karışımı (%65-%35, H₃PO₄ ile pH=4) olan ve akış hızı 1.5 ml/ dk'ya ayarlanarak 254 nm HPLC'ye enjekte edildi. MDA analizlerinde uygulanan metod Tsaknis ve diğ. (1998)'dan modifiye edilerek yapıldı. MDA için geri kazanım % 98.5 olarak bulundu.



Şekil 2. MDA'nın çalışma grafiği ve doğru denklemi

2.4. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Tayini

Prensip: GSH-Px, hidrojen peroksit (H-O-O-H) varlığında redükte glutatyonun (GSH) okside glutatyon (GSSG) yükseltgenmesini kataliz eder. Hidrojen peroksidin bulunduğu ortamda GSH-Px'in oluşturduğu GSSG, glutatyon redüktaz (GR) ve NADPH yardımıyla GSH'ye indirgenir.



GSH-Px aktivitesi, NADPH'ın NADP⁺ 'ya yükseltgenmesi sırasındaki absorbans farkının 340 nm'de okunmasıyla ölçülür.

2.4.1. Hemolizat Hazırlanması:

Hazırlanmış olan lizat eşit miktarda çift güçlü drabkin solusyonu ile karıştırıldı. Bu karışımın 0.1ml'sine içerisinde 0.005 M EDTA bulunan pH:7'de 0.05 M fosfat tamponundan 2.58 ml eklendi ve böylece enzim kaynağı hazırlanmış oldu.

Deneyde kullanılan reaktifler:

GSH (150 mM) : 50 mg GSH 1 ml tamponda çözülür.

NaN₃ (1M) : 65 gr sodyum azid 1 ml tamponda çözülür.

NADPH (3 mM) : 10 mg NADPH alınır 2 ml tamponda çözülür.

GSH-Redüktaz : Ticari preparattan (U/ml, spesifik aktivite) direkt olarak seyreltme yapmaksızın kullanılır.

H₂O₂ (50 mM) : 15 µL H₂O₂ alınıp 5 ml tampona katılır.

Tampon (pH=7.5 50mM fosfat tamponu: 600 ml A + 400 ml B + 2.08 gr Na₂EDTA şeklinde hazırlanır.

A = Na₂HPO₄ , 50 mM , 7.1 gr/lt

B= KH₂PO₄ , 50 mM, 6.8 gr/lt

Deneyin yapılışı

	<u>Numune</u>	<u>Kör</u>
Fosfat tamponu (ml)	2.66	2.68
Redükte GSH (ml)	0.10	0.10
NADPH (ml)	0.10	0.10
GSH-Redüktaz (ml)	0.01	0.01
NaN ₃ (ml)	0.01	0.01
Numune [Eritrosit (ml)]	+ 0.02	+ -
	2,9	2,9

Tüpler iyice karıştırılarak oda sıcaklığında (25°C) 30 dakika inkübe edildi. Sürenin sonunda her tüpe 0.1 ml H₂O₂ ilave edilerek reaksiyon başlatıldı. Dalgaboyu 340 nm'ye ayarlanmış spektrofotometrede 5 dakika süre ile takip edildi. İlk absorbans-son absorbans değeri alınarak 5'e bölündü (ΔA/dakika).

Enzim aktivitesinin hesaplanması :

$$E = 6.22 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$$

V_T = total hacim (ml)

V_n = Total hacimdeki numune hacmi

l = küvet çapı (1cm)

ΔA / t = Dakikadaki absorbans

10⁶ = Molü mikromole dönüştürme sabitesi

$$U \text{ (}\mu\text{mol /dakika)} = \frac{(\Delta A / t) \times V_T \times 10^6}{E \times V_n \times l} = \frac{(\Delta A / 5) \text{ dak. } 3 \times 10^6}{6.22 \times 10^3 \times 0.02 \times 1} = \frac{(\Delta A / 5) \times 3 \times 10^6}{124.44}$$

Hemoglobin Drabkin ile ölçülecek spesifik aktivite U/gr. Hb olarak belirlendi (Paglia ve Valentine, 1967).

2.4.2. Hemoglobin Tayini:

Hemoglobin miktarı Drabkin yöntemiyle ölçüldü. Bu yöntemde ferrisiyanür, hemoglobindeki demiri oksitleyerek iki değerlikli demiri üç değerlikli demire çevirerek methemoglobine dönüşmesini sağlar. Bunu takiben potasyum siyanid ile kararlı bir pigment olan siyanmethemoglobin meydana gelir. Siyanmethemoglobinin absorbansı spektrofotometrik olarak 546 nm'de okunur.

Ayırıcılar:

1-Drabkin çözeltisi: 50 mg KCN + 200 mg K₃Fe(CN)₆ + 1g NaHCO₃ alınarak distile su ile 1 litreye tamamlanan çözelti renkli şişede ve oda ısısında 1 yıl süreyle saklanabilir.

2-Hemoglobin standartı : 18 g/dl

İşlem :

	<u>Kör</u>	<u>Standart</u>	<u>Örnek</u>
Drabkin çözeltisi (ml)	5.0	5.0	5.0
Hb standartı (ml)	-	0.02	-
Hemolizat (ml)	-	-	0.02
Distile su (ml)	0.02	-	-

Tüpler iyice karıştırıldı ve oda ısısında 20 dk bekletildikten sonra 546 nm’de köre karşı absorbsanları okundu (Fairbank ve Farias, 1986).

Hesaplama:

$$\text{Hemoglobin (g/dl)} : \frac{\text{Örnek absorbsansı}}{\text{Standart absorbsansı}} \times \text{Standart Konsantrasyonu}$$

2.5. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadaki bütün istatistiksel analizler, SPSS istatistik programı ile yapıldı. Deneysel çalışmalar sonunda elde edilen veriler normal dağılım göstermediğinden grup karşılaştırmaları Anova tek faktör analizi ile yapıldı. Bu analiz sonucunda önemli çıkan parametreler için gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalarda Anova tek faktör analizi uygulandı α değeri 0.05 olarak kabul edildi (Düzgüneş ve diğ., 1983).

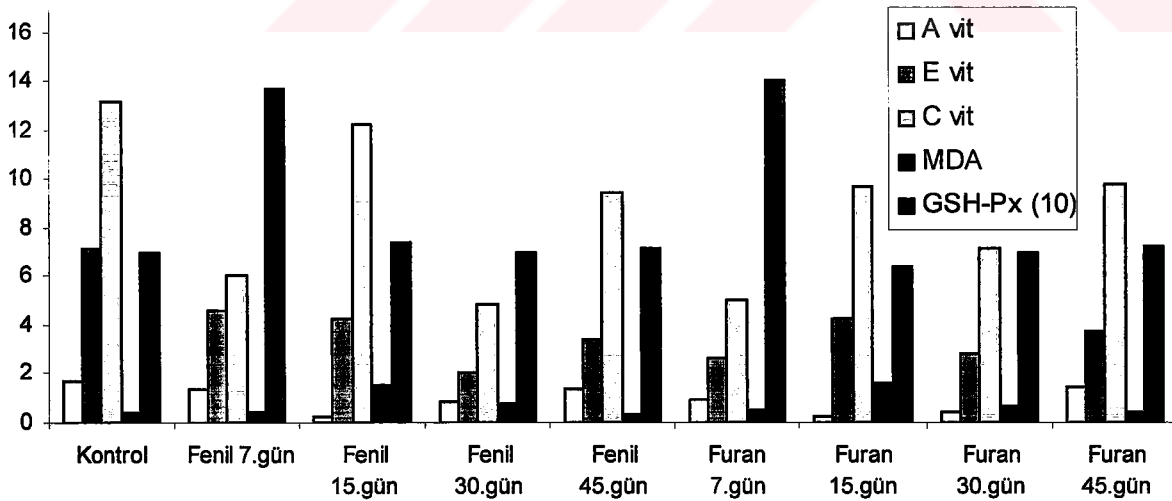
3. BULGULAR

Bulgular uygulama süresinin 7., 15., 30. ve 45. günlerinde her bir parametrenin değeri ortalama±SS olarak verildi. Ayrıca 2-Fenil-1H-Benzimidazol ve 2-Furan-2il-1H Benzimidazol uygulamaları aynı tablo da gösterildi.

Tablo 3.1. Kontrol Grubu, 2-Fenil-1H-Benzimidazol ve 2-Furan-2il-1H Benzimidazol Enjekte Edilen Ratların Günlere Göre Serum A, E ve C Vitaminleri ile miktarları, MDA ve Eritrosit GSH-Px Aktivite'sinin Ortalama ve SS Değerleri.

	Besleme Gün Sayısı	Hayvan Sayısı (n)	A Vitamini (µg/dl)	E Vitamini (µg/ml)	C Vitamini (µg/ml)	MDA (nmol/ml)	GSH-PX (U/grHb)
ontrol Grubu	15.Gün	7	1.67±0.29	7.13±0.91	13.14±3.44	0.39±0.11	69.43±9.10
2-Fenil-1H- benzimidazol	7.Gün	7	1.35±0.25	4.63±0.80	6.05±1.62	0.41±0.10	136.67±10.80
	15.Gün	7	0.23±0.11	4.25±1.08	12.25±2.72	1.53±0.30	73.50±9.65
	30.Gün	7	0.87±0.26	2.02±0.74	4.85±1.29	0.76±0.14	70.33±11.41
	45.Gün	7	1.32±0.25	3.57±0.86	9.55±1.91	0.41±0.14	67.00±11.45
2-Furan-2il-1H benzimidazol	7.Gün	7	0.95±0.27	2.63±0.73	5.03±0.90	0.50±0.12	140.17±14.36
	15.Gün	7	0.27±0.11	4.22±0.87	9.65±1.77	1.58±0.31	64.00±7.67
	30.Gün	7	0.46±0.11	2.77±0.46	7.15±1.55	0.71±0.08	70.67±7.79
	45.Gün	7	1.42±0.25	3.68±0.58	9.80±1.64	0.41±0.09	71.83±8.18
			P<0.005	P<0.005	P<0.005	p< 0.005	

Karşılaştırmalar kontrol grubuna göre yapılmıştır

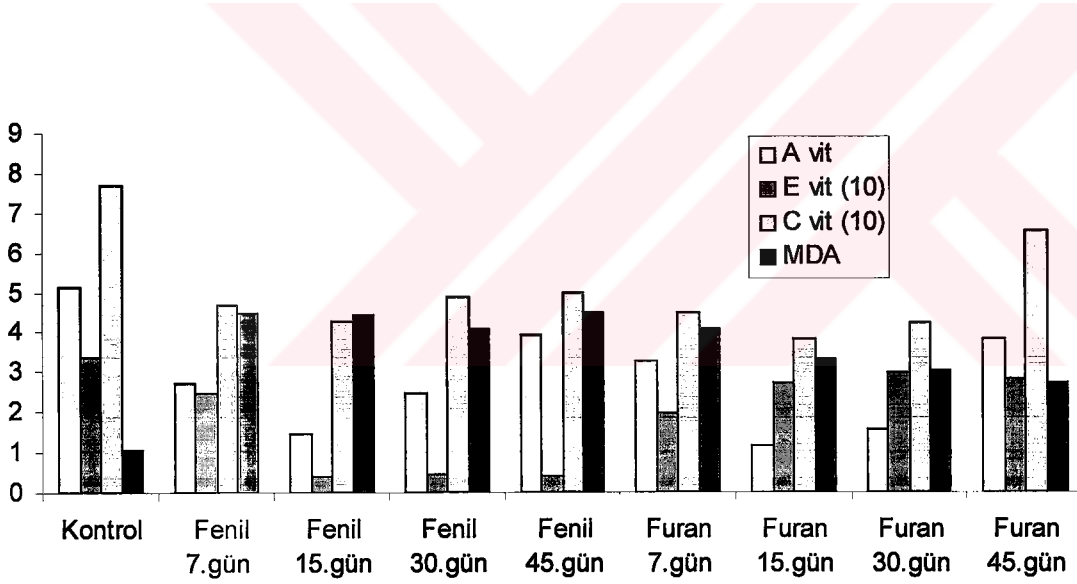


Şekil 3.1. Kontrol, 2-Fenil-1H-Benzimidazol ve 2-Furan-2il-1H Benzimidazol Enjekte Edilen Grupların Günlere Göre Serum A, E ve C Vitaminleri, MDA ve Eritrosit GSH-Px Aktivitesi Sütun Grafiği.

Tablo 3.2. Kontrol Grubu. 2-Fenil-1H-Benzimidazol ve 2-Furan-2il-1H Benzimidazol Enjekte Edilen Ratların Günlere Göre Karaciğer A, E ve C Vitaminleri ile MDA'nın Ortalama $\pm$ SS Değerleri.

	Besleme Gün Sayısı	Hayvan Sayısı (n)	A Vitamini ($\mu\text{g/dl}$)	E Vitamini ($\mu\text{g/ml}$)	C Vitamini ($\mu\text{g/ml}$)	MDA (nmol/ml)
<i>Kontrol Grubu</i>	<i>15.Gün</i>	7	5.13 $\pm$ 0.79	33.83 $\pm$ 4.17	77.00 $\pm$ 8.10	1.07 $\pm$ 0.37
2 Fenil-1H- Benzimidazol	7.Gün	7	2.70 $\pm$ 0.62	24.50 $\pm$ 6.29	47.00 $\pm$ 6.96	4.48 $\pm$ 0.74
	15.Gün	7	1.48 $\pm$ 0.53	3.88 $\pm$ 0.82	42.50 $\pm$ 7.01	4.40 $\pm$ 0.65
	30.Gün	7	2.47 $\pm$ 0.54	4.63 $\pm$ 0.80	48.83 $\pm$ 8.01	4.05 $\pm$ 0.67
	45.Gün	7	3.90 $\pm$ 0.72	4.20 $\pm$ 0.85	49.67 $\pm$ 8.33	4.50 $\pm$ 0.81
2Furan-2il-1H Benzimidazol	7.Gün	7	3.28 $\pm$ 0.77	19.50 $\pm$ 3.62	44.83 $\pm$ 7.22	4.05 $\pm$ 0.79
	15.Gün	7	1.17 $\pm$ 0.47	27.17 $\pm$ 5.74	38.33 $\pm$ 6.74	3.30 $\pm$ 0.88
	30.Gün	7	1.55 $\pm$ 0.53	29.50 $\pm$ 5.32	42.17 $\pm$ 7.99	3.02 $\pm$ 0.69
	45.Gün	7	3.80 $\pm$ 0.97	28.33 $\pm$ 6.35	65.33 $\pm$ 9.48	2.73 $\pm$ 0.69
			P<0.005	P<0.005	P<0.005	p< 0.005

Karşılaştırmalar kontrol grubuna göre yapılmıştır

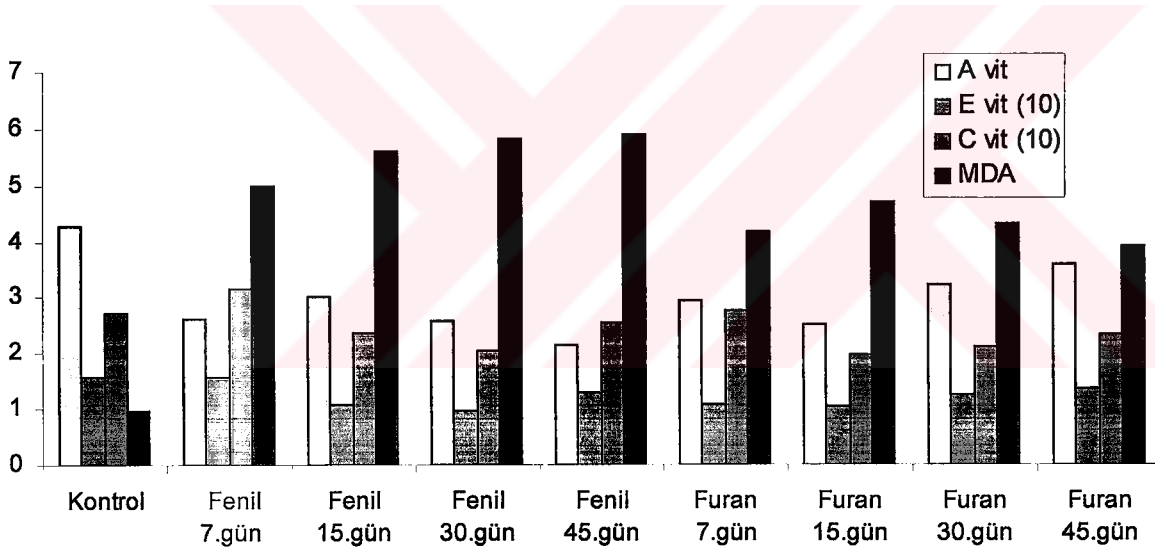


Şekil 3.2. Kontrol. 2-Fenil-1H-Benzimidazol ve 2-Furan-2il-1H Benzimidazol Enjekte Edilen Grupların Günlere Göre Karaciğer A, E ve C Vitaminleri ve MDA Grafiği.

Tablo 3.3. Kontrol Grubu, 2-Fenil-1H-Benzimidazol ve 2-Furan-2il-1H Benzimidazol Enjekte Edilen Ratların Günlere Göre Böbrek A, E ve C Vitaminleri ile MDA Ortalama $\pm$ SS Değerleri.

	Besleme Gün Sayısı	Hayvan Sayısı (n)	A Vitamini ($\mu\text{g/dl}$)	E Vitamini ($\mu\text{g/ml}$)	C Vitamini ($\mu\text{g/ml}$)	MDA (nmol/ml)
Kontrol Grubu	15.Gün	7	4.27 $\pm$ 0.58	15.68 $\pm$ 2.33	27.17 $\pm$ 5.81	0.96 $\pm$ 0.22
2 Fenil-1H- Benzimidazol	7.Gün	7	2.62 $\pm$ 0.68	15.93 $\pm$ 0.79	31.67 $\pm$ 5.75	4.98 $\pm$ 0.73
	15.Gün	7	3.03 $\pm$ 0.38	10.77 $\pm$ 1.89	23.83 $\pm$ 5.35	5.60 $\pm$ 0.69
	30.Gün	7	2.60 $\pm$ 0.47	9.67 $\pm$ 1.51	20.50 $\pm$ 4.32	5.82 $\pm$ 0.84
	45.Gün	7	2.17 $\pm$ 0.54	13.00 $\pm$ 1.85	25.50 $\pm$ 5.32	5.90 $\pm$ 0.75
2 Furan-2il-1H Benzimidazol	7.Gün	7	2.95 $\pm$ 0.76	10.87 $\pm$ 2.94	27.50 $\pm$ 7.48	4.18 $\pm$ 0.68
	15.Gün	7	2.50 $\pm$ 0.42	10.45 $\pm$ 2.80	19.83 $\pm$ 6.15	4.70 $\pm$ 0.67
	30.Gün	7	3.23 $\pm$ 0.73	12.52 $\pm$ 3.72	21.33 $\pm$ 5.72	4.30 $\pm$ 0.70
	45.Gün	7	3.60 $\pm$ 0.74	13.45 $\pm$ 3.98	23.17 $\pm$ 5.31	3.92 $\pm$ 0.60
			P<0.005	p< 0.005	P<0.005	p< 0.005

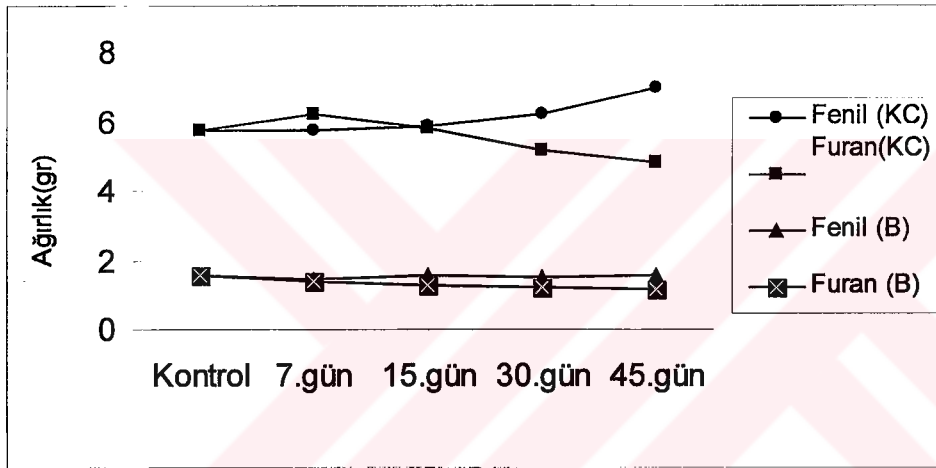
Karşılaştırmalar kontrol grubuna göre yapılmıştır



Şekil 3.3. Kontrol, 2-Fenil-1H-Benzimidazol ve 2-Furan-2il-1H Benzimidazol Enjekte Edilen Grupların Günlere Göre Böbrek A, E ve C Vitaminleri ve MDA Grafiği.

Tablo 3.4. Kontrol Grubu, 2-Fenil-1H-Benzimidazol ve 2-Furan-2il-1H Benzimidazol Enjekte Edilen Ratların Günlere Göre Karaciğer ve Böbreklerdeki Ağırlıkların Değişimi

	Besleme Gün Sayısı	Hayvan Sayısı (n)	Karaciğer Ağırlığı (gr)	Böbrek Ağırlığı (gr)
Kontrol Grubu	15.Gün	7	5.96±0.47	1.57±0.12
2 Fenil-1H-Benzimidazol	7.Gün	7	5.69±0.45	1.41±0.13
	15.Gün	7	5.80±0.48	1.48±0.16
	30.Gün	7	6.19±0.21	1.49±0.14
	45.Gün	7	6.98±0.26	1.56±0.10
2 Furan-2il-1H Benzimidazol	7.Gün	7	6.20 ± 0.39	1.41 ± 0.12
	15.Gün	7	5.81 ± 0.21	1.27± 0.25
	30.Gün	7	5.19± 0.17	1.20 ± 0.12
	45.Gün	7	4.87 ± 0.25	1.15 ±0.11



Şekil 3.4. Kontrol Grubu, 2-Fenil-1H-Benzimidazol ve 2-Furan-2il-1H Benzimidazol Enjekte Edilen Ratların Günlere Göre Karaciğer ve Böbreklerdeki Ağırlıkların Değişim Grafiği

4. TARTIŞMA

Sütten yeni kesilen albino ratları, vücut ağırlıklarına göre, metil 1-(butilkarbamoil)-2-benzimidazol karbomat'a (benomil) beslenmiş; protein, glikojen, A vitamini ögelerindeki etkileri üzerinde incelemeler yapılmıştır. Glikojen, böbrek ögelerinin konsantrasyonlarında doz-bağımlı düşüş olduğu tespit edilmiştir. Hücresel büyüme, böbrek, karaciğer ve dalakta ödem olduğu görülmüştür (Igbedioh ve Akinyele, 1990).

2-merkaptobenzimidazol (2-MBI) ve 2-Merkaptometilbenzimidazol (MMBI) ile beslenen Wistar ratlarının erkeklerinde akciğer, karaciğer, böbrek gibi relatif organ ağırlıklarında, serum kolestrolü ve fosfolipidde düşüşler olmuş, tiroid ağırlığı 1-8 kat artmıştır. Dişi ratlarda organ ağırlıklarında artış gözlenmiş, tiroid ağırlığı ve serum kolestrolünde hiç bir fark görülmemiştir (Saitoh ve diğ., 1999).

Bu çalışmada 2 Furan-2il-1H benzimidazol ile beslenen ratların karaciğer ve böbrek ağırlıklarında beslenme gün sayısı (7, 15, 30, 45) boyunca azalmalar tespit edilmiştir (Tablo ve Şekil 3.4).

2 Fenil-1H-benzimidazol ile beslenen ratların karaciğer ve böbrek ağırlıklarında beslenme gün sayısı (7, 15, 30, 45) boyunca hafif bir artış ve hücresel büyüme görülmüştür (Tablo ve Şekil 3.4). Bulgularımız literatürlerle uyumludur. Bu sonuçlardan fenil ve furan benzimidazolün bu organları olumsuz yönde etkilemediği ileri sürülebilir. Ayrıca bu gruptaki deneklerin karaciğer ve böbreklerinde gözlemsel olarak yağlanma tespit edilmiştir.

Bazı benzimidazol türevleri sentezlenerek ratların; karaciğer ve böbreğindeki etkileri, mikrozomal NADPH bağımlı yağ peroksidasyon (LP) seviyesi ölçülmüştür. Akciğer ve böbrekteki PROD (pentoksiresorufun O-depentilaz) enzim aktivitesindeki yükseliş, EROD (etoksiresorufun O-deetilaz) enzim aktivitesinden daha belirgin olduğu görülmüştür. Sentezlenen benzimidazoller CYP aktivitesinde farklı etkiler gösterdiğinden, LP'de laboratuvar koşulları etkilerine bağımlı değişken dokulara sahip olduğu; ratlarda ise NADPH-sitokrom P450 redüktaz aktivitesinin olmadığı gösterilmiştir (Eke ve diğ., 1998).

Ascaris lumbricoides hastalığına yakalanan Endonezyalı çocuklara A vitamini ve albendazol (5-propiltiya-1H-benzimidazol-2-il karbomik asit metil ester) ilavesi sonucu retinol serum konsantrasyonlarının arttığı tespit edilmiştir. Sadece A vitamini ilave edilen grupta retinol serum konsantrasyonunun değişmediği görülmüştür (Tanumihardya ve diğ., 1996)

2-Fenil-1H benzimidazol enjekte edilen ratlara ait serumların A, E, C vitamin düzeylerinde 2 Furan 2il-1H benzimidazol enjekte edilen ratlara ait serumların A, E, C vitamin düzeylerine kıyasla artış, MDA ve GSH-Px düzeylerinde ise düşüş görülmüştür.

2-Fenil-1H benzimidazol enjekte edilen rat karaciğerlerinin E, C vitamin düzeylerinde 2 Furan-2il-1H benzimidazol enjekte edilen rat karaciğerlerine kıyasla azaldığı, MDA ve A vitamini düzeylerinin ise arttığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlardan 2-Fenil-1H benzimidazolün, 2 Furan-2il-1H benzimidazole göre karaciğerde serbest radikal oluşumunu artırarak antioksidan vitamin düzeylerini azalttığı ve lipid peroksidasyonunu artırmış olabileceği ileri sürülebilir.

2-Fenil-1H benzimidazol enjekte edilen rat böbreklerinin E, C vitaminleri ve MDA düzeylerinde, 2-Furan-2il-1H benzimidazol enjekte edilen rat böbreklerine oranla arttığı, A vitamini sonuçlarının ise azaldığı görülmüştür.

Kontrol grubuna nazaran 2-Fenil-1H benzimidazol ve 2-Furan-2il-1H benzimidazol ile beslenen rat serumlarına ait A, E, C vitamin düzeylerinde artış görülmüştür ($p<0.005$).

Kontrol grubuna göre 2-Fenil-1H benzimidazol ve 2-Furan-2il-1H benzimidazol enjekte edilen rat karaciğerlerinde A, E, C vitaminlerinde düşüş, MDA düzeyinde ise artış tespit edilmiştir ($p<0.005$).

Kontrol grubuna göre 2-Fenil-1H benzimidazol ve 2-Furan-2il-1H benzimidazol ile beslenen rat böbreklerinde A, E, C vitaminlerinde düşüş, MDA düzeyinde artış görülmüştür ($p<0.05$).

Yukarıdaki verilerden 2-Fenil-1H benzimidazol ve 2-Furan-2il-1H benzimidazolün oksidatif stres oluşturarak, ratların kan serumu karaciğer ve böbrek antioksidan vitaminlerin(A, E ve C) düzeylerini azaltmış ve lipidperoksidasyonunun göstergesi olan MDA miktarını artırmış olabileceği yorumu yapılabilir.

2-Fenil-1H benzimidazol ve 2-Furan-2il-1H benzimidazol enjekte edilen rat serum ve karaciğerlerinde A vitamin düzeyi kontrol grubuna nazaran 7 ve 15. günlerde azalma, 30 ve 45. gün sonunda artış göstermiştir (Tablo ve Şekil 3.1-3.2). 2-Fenil-1H benzimidazol enjekte edilen rat böbreklerinde A vitamini düzeyi 7. gün sonunda kontrol grubuna göre düşüş göstermiştir. 2-Furan-2il-1H benzimidazol enjekte edilen rat böbreklerinde ise A vitamini düzeyi 7 ve 15. gün sonunda düşüş, 30 ve 45. günler sonunda ise kontrol grubuna kıyasla artış görülmüştür (Tablo ve Şekil 3.3).

2-Fenil-1H benzimidazol enjekte edilen rat serumlarında E vitamini düzeyi, kontrol grubuna göre 7, 15 ve 30. günler sonunda düşüş, 45. gün sonunda artış göstermiştir. 2-Furan-2il-1H benzimidazol enjekte edilen rat serumlarında ise E vitamini düzeyinin kontrol grubuna

kıyasla 7, 15, 30 ve 45. günler sonunda sırayla önce düşüş sonra artış gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo ve Şekil 3.1). 2-Fenil-1H benzimidazol enjekte edilen rat karaciğerlerine ait E ve C vitamini kontrol grubuna göre 7 ve 15. günler sonunda düşüş, 30. gün sonunda artış ve 45. gün sonunda yeniden düşüş göstermiştir. 2-Furan-2il-1H benzimidazol enjekte edilen rat karaciğerlerinde E vitamini düzeyi kontrol grubuna göre 7. gün sonunda düşüş, 15 ve 30. gün sonunda artış, 45. gün sonunda tekrar düşüş göstermiştir (Tablo ve Şekil 3.2).

2-Fenil-1H benzimidazol enjekte edilen rat böbreklerinde E ve C vitamini düzeyleri kontrol grubuna nazaran 7. gün sonunda artış, 15 ve 30. gün sonunda düşüş, 45. gün sonunda tekrar artış göstermiştir. 2-Furan-2il-1H benzimidazol enjekte edilen rat böbreklerine ait E vitamini düzeyi kontrol grubuna göre 7. gün sonunda düşüş, 15, 30, 45. gün sonunda artış göstermiştir (Tablo ve Şekil 3.3). 2-Fenil-1H benzimidazol ve 2-Furan-2il-1H benzimidazol enjekte edilen ratların serumlarında C vitamini düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla 7, 15, 30 ve 45. günler sonunda sırayla önce düşüş sonra artış gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo ve Şekil 3.1). 2-Fenil-1H benzimidazol enjekte edilen rat karaciğerlerinde ise C vitamini kontrol grubuna göre 7 ve 15. günler sonunda düşüş 30. gün sonunda artış ve 45. gün sonunda yeniden düşüş göstermiştir (Tablo ve Şekil 3.2). 2-Furan-2il-1H benzimidazol enjekte edilen rat böbreklerinde C vitamini kontrol grubuna göre 7, 15 ve 30. günler sonunda düşüş, 45. günde ise artış göstermiştir (Tablo ve Şekil 3.3). Vitamin düzeylerindeki artış ve azalmaların antioksidan özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir..

2-Furan-2il-1H benzimidazol enjekte edilen rat serumlarında MDA düzeyi kontrol grubuna kıyasla 7 ve 15. gün sonunda artış, 30 ve 45. günler sonunda düşüş göstermiştir.

2-Fenil-1H benzimidazol enjekte edilen rat karaciğerlerinde MDA düzeyi 7 ve 15. günlerde aynı değeri gösterirken, kontrol grubuna nazaran artmıştır, 30. gün sonunda azalma, 45. gün sonunda artış göstermiştir. 2-Furan-2il-1H benzimidazol ise 7. gün sonunda artış, 15, 30 ve 45. günler sonunda düşüş gösterdiği gözlemlenmiştir. 2-Fenil-1H benzimidazol enjekte edilen rat böbreklerinde MDA düzeylerinin kontrol grubuna nazaran 7, 15, 30 ve 45. günler sonunda artış görülmüştür. 2-Furan-2il-1H benzimidazol enjekte edilen rat böbreklerinde ise 7 ve 15. günler sonunda artış, 30 ve 45. günler sonunda düşüş göstermiştir. MDA düzeylerindeki artış ve azalmaların oksidatif stresten kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bulgularımız Tanumihardya ve arkadaşlarının (1996) yaptıkları çalışmayla uyum içinde değildir. Kontrol grubuna nazaran Tablo 2 ve 3'de 2-Fenil-1H benzimidazol ve 2-Furan-2il-1H benzimidazol enjekte edilen rat serum, karaciğer ve böbreklerindeki A, E ve C vitaminlerinde düşüş tespit edilmiştir.

Ratlarda glutatyon tüketmesi ve yağ peroksitletmesine sebep olan metil-1-(butilkarbomil)-2-benzimidazol-karbomat (benomil) üzerindeki 21-aminostereoid (U 74389 G) ve N, N-difenil-p-fenilindiamin (DPPD) antioksidanların etkisi incelenmiş ve serum hidroperoksitlerinde artış ve glutatyon (GSH) seviyesinde azalma görülmüştür. Benomil'in canlı içindeki toksitesi hücre membranındaki oksidatif stres ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. DDPG ve U 74389 G antioksidanları ise glutatyon tüketmesini inhibe ettiği görülmüştür (Banks ve Soliman, 1997).

Nevroleptanolgesia ve bileşenlerinin rat akciğerlerindeki lipid peroksidasyonunu belirlemek için çalışmalar yapılmıştır ve sonuç olarak; fentonil ve droperidol metabolizması sırasında oluşan serbest radikallerin, azot oksidin tek elektron redüksiyonu esnasında meydana gelen radikallerle reaksiyona girdiği görülmüştür. Bu tip reaksiyonlar, organizmadaki serbest radikal konsantrasyonunu indirgemiş, bundan dolayı lipid peroksidasyonun başlama ihtimali oluşturmuştur (Chinev ve diğ., 2001).

2-Fenil-1H benzimidazol enjekte edilen rat serumlarının GSH-Px düzeylerinde, kontrol grubuna göre 7, 15, 30 ve 45. günler sonunda sırasıyla önce artış, sonra düşüş görülmüştür. 2-Furan-2il-1H benzimidazol enjekte edilen rat serumlarında GSH-Px düzeyleri ise 7. gün sonunda artış, 15. gün sonunda düşüş, 30 ve 45. günler sonunda tekrar artış göstermiştir (Tablo ve Şekil 3.1). 2-Fenil-1H benzimidazol ve 2-Furan-2il-1H benzimidazol enjekte edilen rat serumlarındaki GSH-Px düzeyinde görülen artış metabolizmanın bu maddelere karşı adaptasyonu olarak yorumlanabilir. Bulgularımız literatürle uyumlu değildir.

Tüm bu sonuçlardan 2-Fenil-1H benzimidazol ve 2-Furan-2il-1H benzimidazolün enjeksiyonun ilk 15. gününe kadar kontrol grubuna göre antioksidan vitamin (A, E ve C) düzeylerinde belirgin bir azalmaya ($p<0.005$) MDA düzeyinde ise bir artışa ($p<0.005$) sebep olduğu görülmektedir. 15. güne kadar olan değişimler bu iki bileşiğinde oksidatif stres oluşturarak serbest radikal oluşumunu artırdığı ve buna bağlı olarak da lipid peroksidasyonun arttığı (MDA) ve antioksidan vitaminlerin ise harcanmış olabileceği söylenebilir. GSH-Px enzim aktivitesinde ise 7. günde maksimum artış gözlenmiştir ($p<0.005$). Enzim aktivitesindeki bu artış metabolizmanın oksidatif strese bir cevabı olabilir.

Sonuç olarak 2-Fenil-1H benzimidazol ve 2-Furan-2il-1H benzimidazol ve türevlerini ihtiva eden ilaçların kısa süreli kullanımlarında antioksidan vitaminlerle birlikte alınmasının yararlı olabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

- Açan. N.L. ve Tezcan. E.F., 1992, Glutasyon Redüktaz, **Biyokimya Dergisi**; 17(2): 67-83
- Akgül E, İlhan N, İlhan N, Halifeoğlu İ. Tip II diabetes mellitusda lipid peroksidasyonu ve eritrosit antioksidan enzim aktiviteleri. **Biyokimya Dergisi**, 1999; 24(3): 28-33
- Akkuş. İ., 1995, Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, **Mimoza yayınları**. Konya.
- Alvarez. L. B., Ortiz. A. I., Martinez. I. T. M., Cubria. C., Ordenez. D., 1998, Pharmacokinetics of intravenous luxabendazole in rabbits: influence of the enterohepatic circulation, **Biopharma-ceutics & Drug Disposition**. 19(5): 341-347.
- Ateş. Z. Suzen. S., Büyükbingöl. E., Can-Eke. B., Iscan. M., 1998, Effects of a benzimidazole compound on mono oxygenase activities, **Toxicol Science Feb**; 23(1): 53-68.
- Banks. D., Soliman. M.R., 1997, Proteativeeffects of antioxidants againts benomyl-induced lipid peroxidation and glutathione depletion in rats, **Med.Tr. Prom Ekol**; (6): 22-5
- Batra. S., Singh. S.P., Fatma. N., Sharma. S., Chatterjee. R.K., Srivastava. V.M., 1989, Effect of 2.2'-dicarbomethoxylamino-5.5'-dibenzimidazoly ketone on antioxidant defenses of Acanthoceilonema Viteae and its laboratory host Mastomys natalensis, **Free Radic Res Common**. 7(3-6): 179-87.
- Catignani. G., L., 1983, Simultaneous Determination of Retinol and α -Tocopherol in Serum or Plazma by Liquid Chromatography, **Clin. Chem.**, 29(4): 708-712.
- Cerhata. D., Bauerova. A., Ginter. E., 1994, Determination of Ascorbic Acid in Blood Serum Using High-Performance Liquid Chromatography and its Correlation with Spectrophotometric, **Caska-Slov-Farm**. 43(4): 166-168.
- Chapman, J.M., Delucy, P., Wong, O.T., Hall, I.H., 1990, Structure Activity Relationship of Imido N-Alkyl Semicarbazones, Thiosemicarbazones and Acetylhydrazones as Hypolipidemic Agents in Rodents, **Lipids**, 25 (7): 391-397.
- Chimirri. A., monforte. P., musumeci. L., Rao. A., Zappala. M., moforte. A.M., 2001, Synthesis and Antitumour Activity of 1H. 3H-Thiazolo [3.4-a] benzimidazole Derivatives, **Archiv der pharmazie**, 334(6): 203-208.
- Chinev. S., Bakalova. R., Kovacheva. S., Ribarov. S.R., 2001, Lipid peroxidation in rat lung induced by neuroleptanalgesia and its compenents. **Department of Anaesthesiology, Medical University**, Bulgaria.
- Choe. H., Hansen. Y.M., Harris. C., 2001, Spatial and Temporal Ontogenies of Glutathione Peroxidase and Glutathione Disulfide Reductase During Development of the Prenatal Rat, **Y.Biochem. Mol. Toxicol** 15: 197-206.

- Chow. C.K. 1991, Vitamin E and oxidative stress, **Free Radic Biol Med.**, 11(2): 215-232.
- Çetinkaya. N., And Özcan. H., 1991, Investigation of Seasonal variations in Cow Serum Retinol and β -Carotene by High Performance Liquid Chromatographic Method. **Comp. Biochem. Physiol.**, 100A(4): 1003-1008.
- Davidse. L.C., Flach. W., 1976, Differential binding of methyl benzimidazole-2-yl carbamate to fungal tubulin mechanism of resistance to this antimitotic agent in mutant Strains of *Aspergillus nidulans*. **Brain Res** . 108(2): 351-61.
- Draper. H.h. and Hadly. M., 1990. Methods in Enzymology. 186: 421.
- Düzgüneş, O., Kesici, T., Gürbüz, F., 1983, İstatistik Metodları, A.Ü. Ziraat Fakültesi Yayınları, No : 861, **Ankara, Üniv. Basımevi**, Ankara.
- Easmon. Y., Puerstinger. G., Roth. T., Fiebig. H.H., 2001, 2- benzoxazolyl and 2-benzimidazolyl hydrazones derived from 2-acetypyridine: A novel class of antitumor agents. **International Journal of cancer**. 94(1): 89-96.
- Eke. C.B., Püsküllü. M.O., Büyükbingöl. E., Iscan. M., 1998, A study on the antioxidant capacities of some benzimidazoles in rat tissues **Aneseziol Renimatol**. (2): 56-9.
- El-Hawash. S.A.M.,Badawey El-Sayed. A.M.,Kappe. T., 1999, Benzimidazole condensed ring systems. Synthesis and anticancer evaluation of certain pyrido[1.2-a]benzimidazole derivatives. **Pharmazie**. 54: 5.
- Erenel. G., Erbaş. D. ve Akıcıoğlu. A., 1992, Serbest Radikaller ve Antioksidant Sistemler. **Gazi Tıp Dergisi**. 3: 243-250.
- Ersan. S.,Nacak. S.,Acar. N.,Noyanalpan. N., 1997, Synthesis and antimicrobial activity of 1-dialkylaminomethyl-2-(p-substituted phenyl)-5-substituted benzimidazole derivatives. **Arzneim.-Forsch./Drug Res**. 47(I): 4.
- Fairbank .V.K. and Farias. R.N., 1986, Biochemical Aspects of Hematology. Ed. N.W. Tietz In: **Textbook of Clinical Chemistry**. W.B. P.1506-1507. Saunders Company.
- Fatimi. Y., Lagorce.Y.F., Charbernaud. M.L., Buxeraud. Y., Raby. C., 1994, Synthesis and inhibitory effects of 1.4.5 trialkyl-2-thioimidazole derivtives on plateiet aggregation. **Wrld Rev.Nutr.Diet**. 75: 169-72.
- Fretland. A.J.,Devanaboyina. U.S.,Nangju. N.A.,Leff.M.A.,Xiao.H.G., 2001, DNA adduct level and absence of tumors in female rapid and slow acetylator congenic hamsters administered the rat mammary carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4.5-b] pyridine. **United States Public Health Service.National Cancer Institute. J. Biochem. Mol**. R01-Ca 34627.

- Garuti. L., Roberti. M., Gentilomi. G., 1999, Synthesis and Antiviral assays of some 2-substituted benzimidazole-N-carbamates. **Il Farmaco**, 55: 35-39.
- Göker. H., Tunçbilek. M., Süzen. S., Kus. C., Altanlar. N., 2001, Synthesis and antimicrobial activity of some new 2-phenyl-N-substituted carboxamido-1H-benzimidazole derivatives. **Arch. Pharm. Med. Chem.** 334: 148-152.
- Gutteridge J.M.C., Halliwell B., 1988, The deoxiribaz Assay: An Assay both for free radical and for Site-Specific Hydroxyl Radical Production. **Biochem.** 253-932.
- Granado. F., Olmedilla. B., Gil-Martinez. E., Blanco. I., Millan. I., Rojas-Hidalgo. E., 1998, Carotenoids, Retinol and Tocopherols in Patients with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Their Immediate Relatives. **Clin. Sci.(Colch)**. 94(2): 189-95.
- Hall. I.H., Peaty. N.Y., Henry. Y.R., Easmon. Y., Heinisch. G., Pürstinger. G., 1999, Investigations on the mechanism of Action of the Novel Antitumor Agents 2-Benzothrazolyl, 2-Benzoxazolyl and 2-Benzimidazolyl Hydrazones Derived from 2-Acetylpridine. **Archiv der Pharmazie**. 332(4): 115-123.
- Halliwell, B., Gutteridge, W.M.C., 1999, **Free Radicals in Biology and Medicine**, Oxford Medicine Press, 246-351.
- Hrckova. G., Velebny. S., 2001, Treatment of Joxocara canis infections in mice with liposome-incorporated benzimidazole carbamates and immunomodulator glucan. **Parasitological Institute. The Slovak Academy of Sciences**. (2): 141-6. Kosice. Slovak Republic.
- Igbedioh. S.O., Akinyele. I., Q., 1990, Effect of benomyl toxicity on some liver constituents of albino rats. **Exp. Cell. Res. Yan.** 186(1): 149-57.
- Kawasaki. Y., Umemura. T., Saito. M., Momma. Y., Matsushimo. Y., Sekiguchi. H., Matsumoto. M., Sakemi. K., Isama. K., Inoue. T., Kurukawa. Y., Tsuda. M. 1998, Toxicity study of a rubber antioxidant 2-mercaptobenzimidazole by of repeated oral administration to rats. **National Institute of Health Sciences. Dig. Dis. Science**. 43(2): 235-40.
- Keha. E., Küfrevioğlu. Ö.İ., 1997, **Biyokimya Şafak Yayınevi**. 151-157. Erzurum.
- Kılınç. K., 1985, Oksijen Radikalleri, Üretilmeleri, Fonksiyonları. Toksik Etkileri. **Biyokimya Dergisi**. 10: 60-89.
- Küçükbay. H., Çetinkaya. E., Durmaz. R., 1995, Synthesis and Antimicrobial Activity of Substitued Benzimidazole, Benzothiazole and Imidazole Derivatives. **Arzneim.-Forsh./Drug Res.** 45(II): 12.

- Le Bihan.G.,Rondou.F.,Tounin.A.P., 1999, Design and synthesis of Imidazole derivatives active on glucose homeostasis in a rat model type II diabetes. Synthesis and biological activities of 1,4-dialkyl, 1,4-dibenzyl and 1-benzyl-4-alkyl-2-(4'.5'-dihydro-1'H-imidazol-2'-yl) piperazines and isosteric analogues of Imidazoline. **J.Med.Chem.** 42: 1587-1603.
- Liu, C.M., Lin, T.S., Sartorelli, A.C., 1992, Synthesis and Antitumor Activity of Amino Derivatives of Pyridine-2-Carboxaldehyde Thiosemicarbazone. **J. Med. Chem.**, 35: 3672-3677.
- Lukevics. E., Arsenyan. P., Shestakova. I., Domracheva. I., Nesterova. A., Pudova. O., 2001, Synthesis and antitumour activity of trimethylsilylpropyl substituted benzimidazoles.**Latvian Institute of Organic Synthesis. Aizkraukles.** 21:LV-1006.
- Mayes. P.A., 2000, Structure and function of lipid soluble vitamins. Harper's Biochemistry. Appleton and Lange. **Stamford-Connecticut.** 642-652.
- Miller. K., W., Lorr. N., A., Yang. C., S., 1984, Simultaneous Determination of Plasma Retinol α -tocopherol, lycopene, α -carotene and β -Carotene by High Performance Liquid Chromatography. **Analytical Biochem.** 138: 340-345.
- Nakai. M., Hess. R.A.,1998, "Effects of carbendazim (methyl 2-benzimidazole carbamate; mbc) on meiotic Spermatocytes and Subsequent spermiogenesis in the rat testis. **The Anatomical Record.** 247(3): 379-387.
- Nakano. H.,Inoue. T.,Kawasaki. N., Miyataka.H., 1999, Synthesis of benzimidazole derivatives as antiallergic agents with 5-lipoxygenase inhibiting action. **Chem. Pharm. Bull.** 47(11): 1573-1578.
- Nargues. S.H., Soad. A.H., Hawash. M.E.,1989, Synthesis of benzimidazole derivatives as Potential Antimicrobial agents. **IL Farmaco.** 44 (12): 1225-1232.
- Nawrocka. W., Zimecki. M., 1999, Synthesis and Immunotropic Activity of Some 2-aminobenzimidazoles. **Archiv der Pharmazie.** 331(7-8): 249-253.
- Nicolai. E.,Goyard. J.,Benchetrit. T., Teulon.J.M.,Caussade.F., 1993, Synthesis and structure-activity relationship of novel benzimidazole and Imidazo[4.5-b]pyridine acid derivatives as thromboxane A2 receptor antagonists. **J. Med.Chem.** 36: 1175-1187.
- Oldfield. J.E., 1987, The Two Faces of Selenium. **J. Nutrition.** 117: 2002-2008.
- Ören. I.,Temiz. Ö.,Yalçın. İ., 1998, Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2,5- and/or 6-substituted benzoxazole and benzimidazole derivatives. **European Journal of Pharmaceutical Sciences.** 7: 153-160.

- Özer. N., 1996, Temel Biyokimya. Editörler (Onat. T., Emerk. K.) **Saray Medikal Yayıncılık**. 785-820. İzmir.
- Paglia. D., E., and Valentine. W., N., 1967, Studies on The Quantitative and Qualitative of Erythrocyte Glutathione Peroxidase. **J. Lab. Klin. Med.** 70(1): 158-168.
- Papageorgiou, Z., Iakovidou, D.M., Mioglou, E., Boutis, L., Kotsis, A., Demertzi, D.K., Domopoulou, A., West, D.X., Demertzis, M.A., 1997, Antineoplastic and Cytogenetic Effects of Complexes of Pd (II) with 4N-Substituted Derivatives of 2-Acetyl-Pyridine-Thiosemicarbazone. **Anticancer Research**. 17: 247-252.
- Pedini. M., De Meo. G., Ricci. A., 1990, New Heterocyclic derivatives of benzimidazole with germicidal activity-7-2-(5'-nitro-2'-furyl or 2'-thienyl) benzimidazoles with different substituents in the 5- position. **Il Farmaco**. 45(3): 303-312.
- Saczewski. F., Debowski. T., petrusewicz. Y., Trzeciak. H., Krzystanek. E., Krzystanek. M., Gdaniec. M., Nowakowska. E., 1998, Synthesis Structure. and Biological Activities of some N-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1,3-dihydrobenzimidazole Derivatives. **Arch. Pharm. Med. Chem.** 331: 224-248.
- Saczewski. F., Kobierska. E., Debowski. T., 2000, Synthesis. Structure and Binding of some 2-Imidazolines to Rat Brain Alfa-1 and Alfa-2-Adrenergic Receptors. **Archiv der Pharmazie**. 333(12): 425-430.
- Saitoh. M., Umemura. T., Kawasaki. Y., Momma. Y., Matsushima. Y., Sakemi. K., Isama. K., Kitayima. S., Ogawa. Y., Hasegawa. R., Suzuki. T., Hayashi. M., Inoue. T., Ohno. Y., Sotuni. T., Kurokawa. Y., Tsuda. M., 1999, Toxicity study of a rubber antioxidant mixture of 2- mercaptomethyl-benzimidazoles . by repeated oral administration to rats. **Br.Y.Pharmacol.** 127(7): 1666-70.
- Sakemi. K., Usami. M., Mitsunaga. K., Ohno. Y., Tsuda. M., 1999, Comparative toxicokinetic study of rubber antioxidants, 2-mercaptobenzimidazole and 2-mercaptomethyl benzimidazole by single oral administration in rats. Division of Pharmacology., **Eksp. Klin. Formakol.** 62(5): 38-41
- Sarlauskas. Y., Dickancaite. E., Nemeikaite. A., Anusevicius. Z., Nivinskas. H., Segura-Aguilar. Y., Cenas. N., 1997, Nitrobenzimidazoles as substrates for DT-diaphorase and redox cycling compounds: their enzymatic reactions and cytotoxicity. Institut of Biochemistry., **Am. Y. Physiol.** 273(3Pt2): H1530-6.
- Servi. S., 2002, The Efficient Synthesis of 2-Arylamino-2-Imidazolines, 2-Heteroaryl Substituted Benzimidazoles, and Their Derivatives. **South African Journal of Chemistry**. baskıda

- Spasov. A.A., Ostrovski. O.V., Ivakhnenko. I.V., Kosolapov. V.A., Ansmova. V.A., 1989, The effect of compounds with antioxidant properties on thombocyte functional activity. **Farmakol. Toksikol.** 52(5): 37-41.
- Spencer. F., Chi. L., Zhu. m.x., 1998, Effect of Beomyl and Carbendazim on steroid and molecular mechanisms in uterine Decidual Growth in Rats. **Journal of Applied Toxicology.** 16(3): 211-214.
- Srivastava. Y.K., Batra. S., Gupta. S., Katiyar. Y.C., Srivastava. V.M., 1991, Effects of anthelmintics on the antioxidant system of *Nippostrongylus brasiliensis*. **Farmakol. Toksikol.** 54(6): 42-44.
- Tanaka. A., Ito. K., Nishino. S., Motoyama. Y., Takasugi. H. 2. 1991, Studies on anti-platelet agents. II. Synthesis and platelet inhibitory activity of 5-methyl-4-(3-pyridyl)-2-(substituted benzimidazol-5-yl) imidazoles. **Yao Xue Xue Bao.** 26(10): 741-746.
- Tanumihardyo. S.A., Permaesih. D., Muherdiyantiningsih. E., Rusmil. K., Fatah. A.C., Wilbur. S., Muhilal. Karyadi. D., Olsan. Y.A., 1996, Vitamin A status of Indonesian children infected with *Ascaris lumbricoides* after dosing with vitamin A supplements and albendazole. **World Health Forum.** 17(4): 367-368.
- Tavazzi. B., Lazzarino. G., Di-Pierro. D., Giardina. B., 1992, Malondialdehyde Production and Ascorbate Decrease are Associated to The Eperfusion of The Isolated Postischemic Rat Heart. **Free-Radic-Biol-Med.** 13(1): 75-78.
- Tsaknis. J., Stavros. L., Michael. H., Gillian. S., Vassiliki. T., 1998, Rapid high performance liquid chromatographic method of determining malondialdehyde for evaluation of r.a.dity in edible oils. **Analyst.** 123: 325- 327.
- Tüzün. C., 1997, Biyokimya. 3. Baskı. **Palme Yayıncılık.** 151-187. Ankara.
- Underwood, E.J., 1997, Trace Elements in Human and Animal Nutrition, **Acedemic Press.** 302-346. New York.
- Uzunoğlu, Ş., Tosun. A.U., Özden. T., Yeşilada. E., Berkem. R., 1997, Synthesis and Activities of 5-substituted-2-(p-substituted phenyl)-1-dialkylaminomethyl benzimidazole derivatives. **II Farmaco.** 52(10): 619-623.
- Wu. Q.Y., Yang. Y.Q., 1999. Synthesis and platelet aggregation inhibitory activity of analogues of 4-((2-(1H-imidazole-1-yl)-1(4-substituted-phenyl)ethoxy)methyl) benzoic acids). **Y. Cardiovasc Pharmacol.** 34(5): 690-693.
- Yöntem. M., Akkuş. İ., Şekeroğlu. M.R., Vural. H., Öztok. İ., Kalak. S. ve Koçyiğit. A., 1993, Erkeklerde Orta Derecede Alkol Alımının Eritrosit Glutatyon Peroksidaz Aktivitesi Üzerine Olan Etkisi. **S.Ü. Tıp Fak. Dergisi.** 3: 339-344.

Zintzen. H., 1978, A Summary of The Vitamin E/Selenium Problem in Ruminants. News and Reviews. Roche. 1-18.



ÖZGEÇMİŞ

1974 Osmaniye doğumluyum. İlk ve orta öğrenimimi İskendurun' da tamamladım. 1997 yılında Fırat Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden mezun oldum. 2000 yılında Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim dalında yüksek lisansa başladım. Evliyim ve bir kızım var.

Tuğba Raika KIRAN

