

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OKSİDATİF STRESE MARUZ KALAN RATLARIN BAZI
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİNE HESPERETİN
VE ELLAGİK ASİDİN ETKİSİ**

Ahmet ÖZKAYA

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Sait ÇELİK

DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

ELAZIĞ, 2007

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OKSİDATİF STRESE MARUZ KALAN RATLARIN BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİNE HESPERETİN VE ELLAGİK ASİDİN ETKİSİ

Ahmet ÖZKAYA

DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

Bu tez, / / tarihinde aşağıda belirtilen jüri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile başarılı / başarısız olarak değerlendirilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Sait ÇELİK

Üye: Prof. Dr. Nihat DİLSİZ

Üye: Prof. Dr. Ali ÖLÇÜCÜ

Üye: Doç. Dr. Ökkeş YILMAZ

Üye: Yrd. Doç. Dr Mustafa KARATEPE

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının planlanmasında, yürütülmesinde ve çalışmalarım süresince destek ve ilgisini esirgemeyen bilgi, tecrübe ve hoşgörülerinden yararlandığım Sayın Hocam Prof. Dr. Sait ÇELİK'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Araştırmalarım sırasında bilgi, teknik ve hoşgörülerinden yararlandığım Sayın Doç. Dr. Ökkeş YILMAZ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Aynı laboratuarda çalışma imkânı bulduğum, tecrübelerinden yaralandığım değerli arkadaşım Arş. Gör. Dr. Abdurrauf YÜCE'ye, Veteriner Hekim Zafer ŞAHİN, Veysel ÇAK , Arş. Gör. Muammer BAHŞİ ve desteklerini esirgemeyen tüm mesai arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Analizlerin yapılmasında verdikleri destekten dolayı Fırat Tıp Merkezi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Necip İLHAN'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Doktora çalışması süresince verdikleri desteklerden dolayı Yrd. Doç. Dr. A. Orhan GÖRGÜLÜ, Arş. Gör. Dr. Cumhur KIRILMIŞ, Yrd. Doç. Dr Erol ÇİL, Furkan ÖZEN, Ahmet AKKAYA ve Bölüm Şefimiz Mehmet ORHAN'a ayrı ayrı teşekkür ederim.

Doktora çalışmamın 1308 nolu Proje ile mali desteğini sağlayan, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi'ne (FÜBAB) ve fedakar çalışanlarına ayrıca teşekkür ederim.

Ahmet ÖZKAYA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
TABLolar LİSTESİ.....	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Serbest Radikallerle Antioksidan İlişkisi	9
2.2. Alüminyum	11
2.2.1. Metal Şelatörleri.....	13
2.2.2. Kolesterol Sentez İnhibitörleri (Statinler)	14
2.2.3. Antioksidanlar	14
2.3. Polifenollar.....	15
2.4. Flavonoidler	17
2.4.1. Kimyası ve sınıflandırılması	17
2.4.2. Flavonollar	18
2.4.3. Flavanonlar	19
2.4.4. Katesinler	19
2.4.5. Flavonlar	19
2.4.6. Antosiyanidinler.....	19
2.4.7. İsoflavonoidler	19
2.5. Ellagik Asit	20
2.6. Hesperetin	20
2.7. GSH, GSH-Px ve Katalaz Enzimleri	21
2.8. MDA (Malondialdehit)	22
2.9. Vitamin E	22
2.10. Yağ asitleri	23
2.11. Çalışmanın Amacı.....	27
3. MATERYAL ve METOD	28
3.1. Kimyasal Maddeler ve Organik Çözücüler.....	28
3.2. İnceleme Materyali	28

3.3.	Kullanılacak Yardımcı Aletler ve Cihazlar	28
3.4.	Deney Hayvanları	28
3.5.	Biyolojik Örneklerin Lipid Bileşimi İçindeki Kolesterol Miktarının HPLC Cihazı ile Analizi	30
3.6.	Biyolojik Örneklerdeki E Vitamini Miktarlarının HPLC Cihazı ile Analizi	30
3.7.	Lipidlerin Ekstraksiyonu	31
3.7.1.	Yağ Asidi Metil Esterlerinin Hazırlanması	31
3.7.2.	Yağ Asidi Metil Esterlerinin Gaz Kromatografik Analizi	32
3.8.	İstatistiksel Analiz	32
3.9.	Lipit Peroksidasyon Tayini	32
3.10.	Serum Katalaz Enzim Aktivitesi Tayini	33
3.11.	Serum ve Doku GSH-Px Enzim Aktivitesi Tayini	33
3.12.	Serum ve Doku GSH Tayini	33
3.13.	Serum lipitleri ve total protein tayini	34
4.	BULGULAR	35
4.1.	Serum ve Dokularda MDA Değerlendirilmesi	35
4.2.	Serum ve Dokuların Katalaz Enzim Aktivite Değerlendirilmesi	36
4.3.	Serum ve Dokulardaki GSH Değerlendirilmesi	37
4.4.	Serum ve Dokularda GSH-Px Enzim Aktivite Değerlendirilmesi	39
4.5.	Serum LDL, HDL, VLDL Düzeyleri Değerlendirilmesi	40
4.6.	Serum ve Dokulardaki Kolesterol Değerlendirilmesi	41
4.7.	Serum Triglicerit ve Total protein Değerlendirilmesi	43
4.8.	Beyin ve Karaciğer Dokuları Vitamin E Değerlendirilmesi	44
4.9.	Karaciğer ve Beyin Dokusu Vitamin E Asetat Değerlendirilmesi	45
4.10.	Dokuların ve Serum Yağ asidi Bileşimi içindeki Yağ asitleri Oranlarının Değişimi	46
4.10.1.	Karaciğer Dokusu Yağ Asitleri Tablosu ve Değerlendirilmesi	46
4.10.2.	Beyin Dokusu Yağ Asitleri Tablosu ve Değerlendirilmesi	48
4.10.3.	Serum, Yağ Asitleri Tablosu ve Değerlendirilmesi	50
5.	TARTIŞMA	53
	KAYNAKLAR	60
	ÖZGEÇMİŞ	69

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. (a) Oksijen atomunun orbital yapısı, (b) Oksijen molekülünden türeyen oksidan molekülleri	4
Şekil 2.2. Anitoksidanların Sınıflandırılması.....	10
Şekil 2.3. Polifenol Türevli Maddelerden Örnekler	16
Şekil 2.4. Flavonoidin genel yapısı	17
Şekil 2.5. Ellagik asidin genel yapısı	20
Şekil 2.6. Hesperetinin genel yapısı	21

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Reaktif Oksijen Partikülleri	5
Tablo 2.2. İnsan beynindeki yüzde lipit bileşenlerinin yüzdelik değerleri	12
Tablo.2.3 Polifenollerin genel sınıflandırılması.....	15
Table 2.4. Flavonoidler ve besin kaynakları	18
Tablo 2.5. Deney Hayvanları Yem % Bileşimleri	29
Tablo 4.1. Serum ve dokuların MDA değişimleri.....	35
Tablo 4.2. Serum ve dokuların katalaz enzim aktivite değişimleri.....	36
Tablo 4.3. Serum ve dokuların GSH düzeyleri değişimleri	37
Tablo 4.4. Serum ve dokuların GSH-Px enzim aktivite değişimleri.....	39
Tablo 4.5. Serum LDL, HDL, VLDL düzeyleri değişimleri.....	40
Tablo 4.6. Serum ve dokuların kolesterol değişimleri	41
Tablo 4.7. Serum Trigliserit, Total protein değişimleri	43
Tablo 4.8. Dokuların Vitamin E Değişimleri.....	44
Tablo 4.9. Dokuların Vitamin E Asetat değişimleri.....	45
Tablo 4.10. Karaciğer Dokusu Yağ Asitleri Tablosu.....	46
Tablo 4.11. Karaciğer Dokusu Yağ Asitleri Tablosu Devamı	47
Tablo 4.12. Beyin Dokusu Yağ Asitleri Tablosu	48
Tablo 4.13. Beyin Dokusu Yağ Asitleri Tablosu Devamı	49
Tablo 4.14. Serum, Yağ Asitleri Tablosu	52

ÖZET

Doktora Tezi

OKSİDATİF STRESE MARUZ KALAN RATLARIN BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİNE HESPERETİN VE ELLAGİK ASİDİN ETKİSİ

Ahmet ÖZKAYA

Fırat Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
2007, Sayfa: 69

Bu araştırmada, H_2O_2 ve $AlCl_3$ ile oksidatif strese maruz bırakılan sıçanlar üzerine gavaj yöntemiyle verilen Ellagik asit ve Hesperetin'in koruyucu etkileri araştırıldı. Çalışmada MDA, kolesterol, enzimler (katalaz, glutatyon peroksidaz), GSH, vitamin E ve yağ asitleri düzeyleri ölçüldü. Bu amaçla Ellagik asit, Hesperetin ve bunların kombinasyon grupları kullanıldı.

Deneylerden elde edilen sonuçlara göre, H_2O_2 ve $AlCl_3$ grupları MDA düzeyleri kontrol grubuna göre arttı ($p<0.001$). Ellagik asit'in etkisiyle, Ellagik asit+ H_2O_2 , $AlCl_3$ +Ellagik asit grupları MDA düzeyleri H_2O_2 ve $AlCl_3$ gruplarına göre azaldı ($p<0.001$). Tüm grupların katalaz aktivitesi kontrol grubuna göre arttı ($p<0.001$). Beyin dokusu H_2O_2 ve $AlCl_3$ grupları GSH düzeyi kontrol grubuna göre arttı ($p<0.001$). Serumda, Ellagik asit ve Hesperetin grupları LDL düzeyleri kontrol grubuna göre azalırken ($p<0.05$, $p<0.01$), H_2O_2 ve $AlCl_3$ grupları LDL düzeyleri kontrol grubuna göre arttı ($p<0.05$, $p<0.01$). Hesperetin'in etkisiyle, $AlCl_3$ grubuna göre $AlCl_3$ +Hesperetin grubu LDL düzeyi azaldı ($p<0.001$). Beyin dokusunda, H_2O_2 ve $AlCl_3$ grupları kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre en yüksek değerde gözlemlendi ($p<0.001$). Beyin dokusunda, Hesperetin'in etkisiyle, H_2O_2 + Hesperetin grubu kolesterol düzeyi kontrol grubundan düşük çıktığı gözlemlendi ($p<0.05$). Beyin ve karaciğer dokuları vitamin E seviyesi, Ellagik asit ve Hesperetin gruplarında kontrol grubuna göre arttı ($p<0.001$).

Karaciğer dokusu, H_2O_2 ve $AlCl_3$ grupları palmitik asit (16:0) düzeyi kontrol grubuna göre arttı ($p<0.05$, $p<0.001$). H_2O_2 ve $AlCl_3$ grupları palmitoleik asit (16:1 n-7) düzeyleri kontrol grubuna göre azaldı ($p<0.001$). $AlCl_3$, $AlCl_3$ +Ellagik asit, Ellagik asit+ H_2O_2 , $AlCl_3$ +Hesperetin, H_2O_2 + Hesperetin grupları toplam doymuş (ΣSFA) yağ asidi düzeyleri kontrol grubuna göre arttı ($p<0.05$, $p<0.01$). $AlCl_3$ grubu çoklu doymamış (PUFA) yağ asidi düzeyi kontrol grubuna göre azaldı ($p<0.001$). Tüm grupların W6 yağ asitleri düzeyleri kontrol grubuna göre arttı.

Beyin dokusunda, tüm grupların toplam doymamış ($\Sigma USFA$) ve ΣSFA yağ asidi düzeyleri arasında farklılığın olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).

Serumda, tüm grupların stearik asit (18:0) düzeyleri kontrol grubuna göre azaldı. Ellagik asit MUFA düzeyi kontrol grubuna göre azaldı ($p<0.001$).

Deney sonuçlarımıza göre, Ellagik asit ve Hesperetin'in uygulandığı doz ve süre sonunda serum, karaciğer ve beyin dokularında birçok biyokimyasal parametreler üzerine etkilerinin olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Ellagik asit, Hesperetin, $AlCl_3$, H_2O_2 , MDA, enzimler, vitamin E, kolesterol, yağ asitleri, LDL, karaciğer, beyin, serum, sıçan

*: Bu çalışma 1308 nolu FÜBAP projesiyle desteklenmiştir.

ABSTRACT

PhD Thesis

EFFECT OF HESPERETIN AND ELLAGIC ASİT ON SOME BİOCHEMICAL PARAMETERS OF RATS INDUCED OXİDATIVE STRESS

Ahmet ÖZKAYA

Firat University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry
2007, Page: 69

In this research, we investigated the protective effects of gavaj-administrated Ellagic acid and Hesperetin on the level of MDA, cholesterol, enzymes (catalase, glutathione peroxidase), GSH, vitamin E and fatty acids in rat serum, brain, and liver with oxidative stress that was induced by H₂O₂ and AlCl₃. For this aim, the Ellagic acid, Hesperetin and their combination groups were used.

According to experimental results, the MDA content in the groups of H₂O₂ and AlCl₃ increased when compared to the control group (p<0.001). By the effects of Ellagic acid, the MDA levels in the Ellagic acid+H₂O₂ and Ellagic acid+AlCl₃ groups decreased when compared to the H₂O₂ and AlCl₃ groups (p<0.001). The catalase activities of all groups increased when compared the control group (p<0.001). In the brain tissue, the GSH level of H₂O₂ and AlCl₃ groups increased when compared the control group (p<0.001). In the serum, GSH-Px level all groups increased when compared the control group (p<0.001). In the serum, while LDL levels of the Ellagic acid and Hesperetin groups decreased (p<0.05, p<0.01), the levels increased in H₂O₂ and AlCl₃ groups when compared the control group (p<0.05, p<0.001). By the effects of Hesperetin, the LDL levels of the AlCl₃+Hesperetin group decreased when compared the AlCl₃ group (p<0.001). In the brain tissue, the cholesterol levels of H₂O₂ and AlCl₃ groups observed highest value when compared the control group (p<0.001). By the effects of Hesperetin, In the brain tissue, the cholesterol levels of H₂O₂+Hesperetin group observed lower than control group (p<0.05). In the brain and liver tissues, the vitamin E levels of Ellagic acid and Hesperetin groups increased when compared the control group (p<0.001).

In the liver tissue, the palmitic acid (16:0) levels of H₂O₂ and AlCl₃ groups increased when compared the control group (p<0.05, p<0.001). The palmitoleic acid (16:1 n-7) levels of H₂O₂ and AlCl₃ groups decreased when compared the control group (p<0.001). The total saturated (ΣSFA) fatty acid levels of AlCl₃, AlCl₃+Ellagic acid, Ellagic acid+H₂O₂, AlCl₃+Hesperetin, H₂O₂+Hesperetin groups increased when compared the control group (p<0.05, p<0.01). The polyunsaturated (PUFA) fatty acid level of AlCl₃ group decreased when compared the control group (p<0.001). The W6 levels of all groups increased when compared the control group.

In the brain tissue, there was not different observed between the all group's total unsaturated (ΣUSFA) and ΣSFA fatty acid levels (p>0,05).

In the serum, the stearic acid (18:0) level of all groups decreased when compared the control group. The MUFA level of Ellagic acid group decreased when compared the control group (p<0.001).

According to our experimental results, it was determined that effect of Hesperetin and Ellagic Asit, serum, liver and brain tissues on some many biochemical parameters were for administral dose and time.

Key words: Ellagic acid, Hesperetin, AlCl₃, H₂O₂, MDA, enzymes, vitamin E, cholesterol, fatty acids, LDL, liver, brain, serum, rat

*: This study was supported by numbers 1308 with FÜBAP Project.

1. GİRİŞ

Serbest radikaller dış yörüngelerinde bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron içerirler [1]. Hem organik hem de anorganik moleküller halinde bulunurlar. Serbest radikaller, hücredeki doymamış yağ asitleri, DNA molekülleri ve protein moleküllerindeki sülfidril bağlarıyla reaksiyona girerek hücre ve dokulara zarar verirler [2]. Radikallerin aktif olma özelliği difüzyon mesafesi ile ilişkilidir. Hidroksi radikali son derece yüksek aktif özellikte olduğundan meydana geldiği hücre bölümünden daha uzağa difüzyona gerek kalmadan derhal olduğu yerde reaksiyona girer. Hidrojen peroksit ise mitokondriyal membranlar, peroksizomal membranlar ve plazma membranlarından kolayca difüze olarak toksik etkisini açığa çıkıdığı noktadan daha uzak hücre bölümlerinde gösterebilir [3].

Vücudumuzu oluşturan her hücrede radikallere karşı, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), Glutasyon redüktaz (GSSGR) vb enzimlerden oluşan radikal süpürücü enzim sistemi dediğimiz bir savunma mekanizması ile A, E, C, lipolik asit gibi antioksidan vitaminlerden oluşan yardımcı savunma mekanizması mevcuttur [4].

Flavonoidler polifenolik bileşikler olup bitki orjinli yapılardır. Günümüze kadar 4000 farklı flavonoid tanımlanmıştır. Flavonoidler, flavonollar, flavonlar, katesinler, flavanonlar, antosiyanidinler ve isoflavonoidler olarak gruplandırılmıştır.

Flavonoidler, hücre sistemi içerisinde çeşitli biyolojik etkilere sahiptir [5]. Flavonoidlerin antimikrobiyal, antiviral, antiülserojenik, sitotoksik, antineoplastik, mutajenik, anti-inflammatuar, antioksidan, antiplatelet aktivitelerinin varolduğu belirtilmiştir [6]. Flavanonlar grubunda taxifolin, naringenin, hesperidin bulunmaktadır [7].

Flavonoidlerin antioksidan etkinlikleri, lipid peroksidasyonunu durdurmaları ile açıklanmaktadır. Flavonoidlerin *in vivo* antikanserojenliği ile ilgili kesin bir kanıt bulunmamasına rağmen, ames testlerinde mutajenliği kanıtlanmış çalışmalarda flavonoid bileşiklerin çeşitli denek hayvanlarında tümör gelişimini durdurduğu tespit edilmiştir [8]. Polifenol türevli maddeler serbest radikallere ve fenoksi radikallerin oluşturduğu oksidatif strese karşı kritik önem taşımaktadır [9]. Bozunmamış hücre yapısı veya dokuların oksidatif strese karşı korunması MDA (Malondialdehit) nın ölçülmesi ile anlaşılır ki doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna işaret eder [10].

En çok bilinen flavonoidlerden naringin, metal şelatı, antioksidan ve serbest radikal yok edici özelliğindedir [11]. Literatürde flavonoidlerin mutajenlere karşı [12] ve lipid peroksidasyonuna karşı etkileri olduğu bildirilmiştir [13].

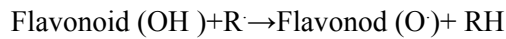
Yapılan bir çalışmada, hesperidin hidrojen peroksidin oluşturduğu oksidatif strese karşı hücreleri koruduğu idda edilmiştir [14]. Hesperidin ve lipoik asit, farenin böbrek ve karaciğerindeki akut toksik içeren As (III) e karşı koruma özelliği sağlamaktadır [15].

Alüminyum (Al) vücut içine yiyecek, hava, su ve ilaçlar ile girer. Vücut içinde doku ve organlarda toplanır [16]. Alüminyum'un organ sistemleri içerisinde kan, böbrek, kemik ve beyin gibi organlarda toksik etkisi olduğu belirtilmiştir [17]. Deneysel analizlerde nörolojik hastalıklardan alzheimer hastalığı (AD) ve parkinson hastalığı (PD) gibi hastalıklarda alimünyumun etkisi olduğu saptanmıştır [17,18]. Alimünyum hücre membran akıcılığında intrasellular kalsiyum miktarında, lipit peroksidasyon üretiminde ve glutatyon düzeylerinde değişimlere yol açtığı belirtilmiştir [19].

Normal hücrede serbest radikal hasarlarına karşı direnen mekanizmalar vardır [20]. En büyük antioksidant savunma sistemi içerisinde gulutasyon (GSH), Vitamin C (Askorbik Asit), Vitamin E (α -tokoferol), karotenoidler, flavonoidler, polifenollar ve antioksidan enzimler vardır. GSH sentezinin inhibisyonu, nöral hastalıklara ve mitokondrial dejenerasyonlara sebep olur [21].

Flavonoidler, fenolik yapıdadır. Meyveler, sebzeler, tahıllar, çiçekler ve çaylarda bulunur [22]. Günümüze kadar dört binden fazla flavonoid tanımlanmıştır. Yapraklar, meyveler ve çiçeklerin renklerinin oluşumunda da rol oynarlar [23].

Flavonidler reaktif oksijen türleri (ROS) hasarını engelleyebilirler. Serbest radikallere karşı direkt olarak savunucu olarak kullanılabilirler [24].



Ayrıca, flavonoidler yüksek reaktif oksijen türevli peroksinitrit radikallere karşı antioksidan savunma gösterebilir [25]. Örneğin, flavonollar süperoksit anyonları, singlet oksijen, lipid peroksi radikalleri ve metal iyon şelatlarına karşı savunucu görevi üstlenirler [26].

Ellagik asit, bitkilerde fenol yapısında doğal olarak bulunur ve anti-mutajenik, anti-kanserojenik aktivitesi olan bir maddedir [27].

Yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmada, polifenolların antioksidan etkisi gözlenmiştir [28]. Ellagik asitin, *in vitro* da hidroksi anyonu ve süperoksit anyonuna karşı koruyucu potansiyeli olduğu gözlenmiştir. Son çalışmalarda gözlenen Ellagik asitin etanola karşı mide içinde mukosal korunumunu sağladığı belirtilmiştir [29]. Ayrıca süperoksit dismutaz (SOD) ile eşit potansiyele sahip olduğu gözlenmiştir. Çünkü süperoksit radikaller ülserativ kolon iltihabı hastalığına neden olur. Ellagik asit, kolonik lezyonlara karşı hastalıktan koruyucu etkisi gösterir ki bu da Ellagik asitin savunucu özelliğini göstermektedir [30].

Ellagik asit farelerde 20-metilkolntrasen ile oluşturulan deri tümörleri, toksinler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve nitrozaminlere karşı antikanserojenik etki göstermektedirler [31].

Aflatoksin B1 ve N-metil N-nitrozo re'nin mutajenliğini Ellagik asit azaltmıştır. Bir potansiyel çevresel kanserojen olan N-nitrozo dietillamin'in farelerde oluşturduğu akciğer tümör oluşmasına Ellagik asit'in inhibit rl k etkisi gözlenmiştir [32]

Ellagik asitin gebe ratlarda fetal dönemde plesenta içinde meydana gelen lipid peroksit artışlarını engellediği gözlenmiştir [33].

Ellagik asit, radyasyon sebebi ile plesenta içinde ve fetüsün karaciğer hücrelerinde meydana gelen morfolojik değişmeleri engeller. Ellagik asit, N-metil-N-nitrozo ürenin oluşturduğu etkilere karşı embriyoyu koruyucu etkisi gözlenmiştir [34].

Flavanonlar içerisinde Hesperetin, naringenin ve taxifolin bulunmaktadır. Flavanonlar asıl kaynağı turunçgiller ve en çok tüketilen portakallardaki hesperidindir (125-250 mg/l) [35].

Flavonollar ve flavanonlar birçok yiyecekte bulunmasına rağmen flavanonlar nohut, kimyon, alı , meyan kökü ve turunçgillerde bulunmaktadır. Ayrıca, hesperidin kimyon ve nanede bulunur. Narirutin ve naringenin alı ta bulunur [36].

Flavanonlar turunçgillerin tadında katkıda bulunur. Neohesperidoz flavanonları naringin gibi tadı genellikle acı, hesperidin gibi tadı genellikle tatsızdır [37].

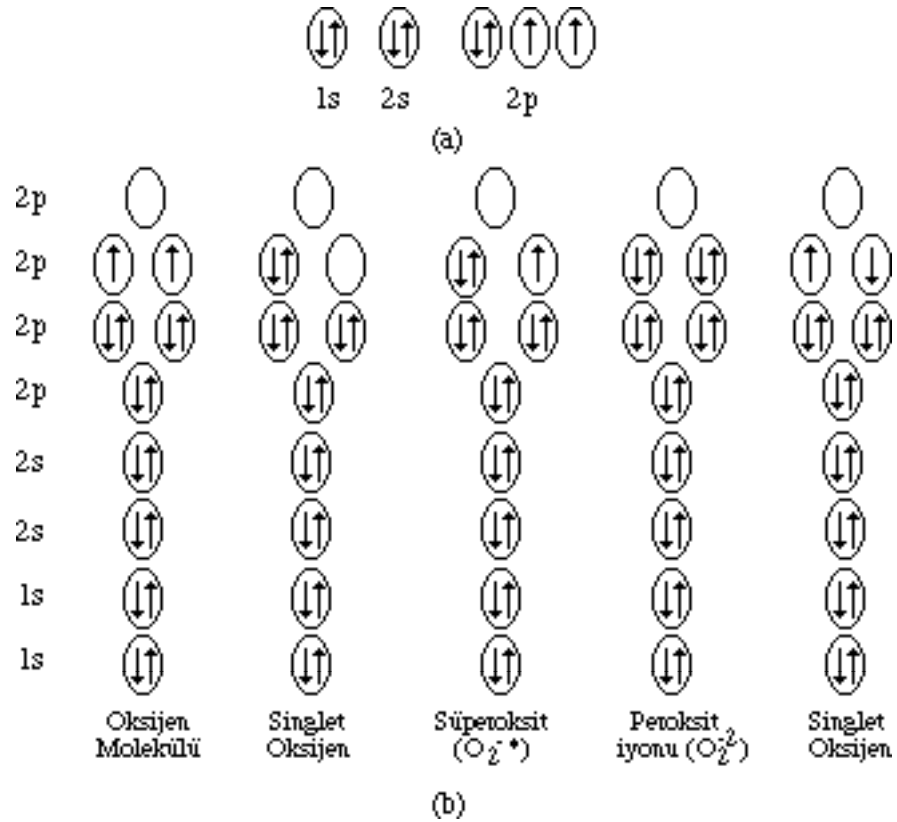
Hesperetin ile yapılan bir çalışmada kolon kanseri, meme kanseri ve idrar kesesi kanserlerine karşı olumlu etkileri olduğu göstermiştir [38].

Hesperetin diğer flavanonları olan naringenin gibi antioksidan aktiviteye sahiptir. Buna rağmen bu aktivitesinin bazı polifenollardan daha az olduğu belirtilmiştir. Hesperetin ve naringenin diğer etkilerinden bir tanesi de lipid metabolizması üzerinedir. Bunlar HepG2 hücrelerinin apolipoprotein B bölümünün düzenlenmesi ve kolesterol ester sentezinin inhibisyonudur [39]. Ayrıca bu bileşiklerin estrogen reseptörlerine bağlandığı da ifade edilmiştir [40].

2. GENEL BİLGİLER

Atomun yapısı, bir çekirdek ve çevresinde bulunan değişik sayıda elektronlardan oluşmaktadır. Enerji düzeylerine göre belirli bir düzende yerleşen elektronlar, orbital adı verilen yörüngelerde hareket etmektedirler. Her orbitalde yerleşik iki elektron, birbirine zıt yönde kendi eksenini etrafında dönmektedir. Buna uygun olarak her bir orbitale bir tane aynı yönde dönen elektron yerleşmekte ve atom numarasına göre sayıları artan aynı sıra ile ters yönde dönecek şekilde orbitale yerleşmektedir.

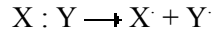
Oksijen atomunun atom numarası 8, elektron sayısını vermektedir. Oksijen molekülündeki aynı yönde dönen iki elektrona sahip 2p orbitali önem taşımaktadır. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektron bir orbitalden diğerine geçtiğinde veya farklı orbitallerde farklı yönde döndüğünde singlet oksijen oluşmaktadır. Orbitallerden birine veya ikisine ters dönüşlü bir veya ters dönüşlü iki elektron yerleştirilmesi ile radikal elde edilmektedir. Doğal oksijen molekülünde çeşitli oksidan molekülleri meydana gelmektedir (Şekil 2.1.) [41].



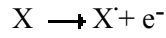
Şekil 2.1. (a) Oksijen atomunun orbital yapısı, (b) Oksijen molekülünden türeyen oksidan molekülleri

Serbest radikal, oksidan molekül veya en doğru adlandırma ile reaktif oksijen partikülleri, atomik veya moleküler yapılarında eşlenmemiş tek elektron içeren ve bu nedenle reaktif özellik taşıyan moleküllerdir. Serbest radikaller başlıca üç şekilde oluşabilmektedir.

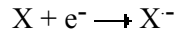
1. Bir molekülü oluşturan kovalent bağın homolitik kopması sonucu eşlenmiş elektronlardan herbirinin ayrı parçada kalması ile meydana gelebilmektedir.



2. Bir molekülün elektron kaybetmesi sonucu oluşabilmektedir.



3. Bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile elde edilebilmektedir.



Negatif yüklü elektron sayısının çekirdekdeki pozitif yüklü proton sayısı ile eşit olmadığı moleküller oldukları için dayanıklı olmayan serbest radikaller, elektron konfigürasyonlarını pozitif yükü dengelemeleri gerektiğinden çok reaktiftirler. Tek elektronunu bir başka moleküle verebilen bu radikaller, bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilmektedirler. Sonuçta radikal olmayan bir yapı, radikal şekline dönüşebilmektedir [41]. Tablo 2.1. Reaktif Oksijen Partikülleri verilmiştir.

Tablo 2.1. Reaktif Oksijen Partikülleri

Radikaller	Radikal Olmayanlar
Süperoksit radikal ($O_2^{\cdot -}$)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Hidroksi radikal ($\cdot OH$)	Lipid hidroperoksit (LOOH)
Peroksit radikal ($ROO^{\cdot}$)	Hipohalöz asid (HOX)
Alkoksil radikal ($RO^{\cdot}$)	N-halojenli aminler ($R-NH-X$)
Semikinon radikal ($HQ^{\cdot}$)	Singlet oksijen (O_2)
Hemoproteine bağlı serbest radikaller	Ozon (O_3)
	Azot dioksit (NO_2)

Serbest radikaller organik ya da anorganik yapıli molekülleler olabilir. Stabil olmayıp sisteme yoğun bir kararsızlık veren yük dengersizliklerini gidermek için yani elektron konfigürasyonlarını pozitif yüke dengeleyebilmek için oldukça aktif bir yapı özelliğı gösterirler. Radikallerin aktif olma özelliğı başlıca difüzyon mesafesi ile ilişkilidir. Ancak hidroksi ($\cdot\text{OH}$) radikali son derece yüksek aktif özellikte olduğundan meydana geldiğı hücre bölümünden daha uzağı difüzyona gerek kalmadan oluştuğı yerde derhal reaksiyona girer. Buna karşılık süperoksit radikali, hidroksi radikalinden daha az reaktif olduğ u için açığı çıktığı hücre bölümünden daha uzak noktalara rahatlıkla diffüze olabilir. Ancak bu difüzyon hücre içindeki SOD'ın yüksek konsantrasyonu ile sınırlıdır. Hidrojen peroksit ise mitokondriyal membranlar, peroksizomal membranlar ve plazma membranından kolayca difüze olarak toksik etkisini açığı çıktığı noktadan daha uzak hücre bölümlerinde gösterebilir [42].

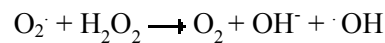
Çok kısa yaşam süreleri olan serbest radikaller tüm hücre bileşenleri ile kolayca etkileşebilme özelliğıne sahiptirler.

Serbest radikaller hücrenin tüm fonksiyonlarında oluşabilme özelliğindedir. Radikal oluşumu hücre tiplerine göre değışiklik göstermesine rağmen tüm aerobik hücrelerde belirli düzeylerde radikal oluşturmaktadır [43].

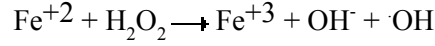
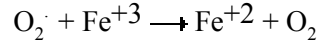
Oksijenin dış molekülleer yörüngesine bir veya daha fazla çiftleşmemiş elektronların eklenmesi yaygın şekilde bulunan bu molekülü güçlü bir toksine, bir serbest oksijen radikaline dönüştürür. Serbest radikallere yaygın birkaç örnek olarak merkezinde oksijen bulunan süperoksit anyonu (O_2^-), kükürt bulunan tiyil ($\text{RS}^\cdot$), karbon bulunan triklorometil (CCl_3) ve çiftleşmemiş elektronun her iki atom arasında delokalize olduğ u nitrikoksit (NO) verilebilir.

Serbest oksijen radikalleri oksijenin belirli koşullarda kısmen indirgenmesi sonucu oluş an çok kısa ömürlü ve güçlü oksidan nitelikli oksijen metabolitleri olan hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksi radikali ($\cdot\text{OH}$) ve singlet oksijendir [44].

Oksijen kökenli ara ürünlerin birbirleri ile ilişkili oldukları bilinmektedir. Bunların göreceli konsantrasyonları endojen gidericilerin (Scavenger) ve katalitik metal iyonların varlığına bağılıdır [45]. Süperoksit anyonu sulu ortamda fazla reaktif değildir, yarı geçirgen hücre membranlarında kolayca geçebilir ve olasılıkla iyon kanalları aracılığı ile intrasellüler kaynağından dışarıya diffüze olabilir [46]. Serbest oksijen radikalleri arasında en reaktif ve en sitotoksik olanlar hidroksi radikali ve singlet oksijendir. Bu iki radikal serbest demir iyonunun yardımıyla hidrojen peroksit ve süperoksit anyonunun birbirleri ile reaksiyona girmelerinden oluş ur (Haber-Weiss reaksiyonu sonucu oluş ur) [47].



Bununla birlikte fizyolojik pH'da bu reaksiyonun hız sabiti demir tarafından katalizlenen aşğıdaki iki reaksiyonla karşılaştırıldığında çok yavaştır [48].



Ferrik demir (Fe^{+3}) önce süperoksit anyonu ile reaksiyona girerek ferröz demire (Fe^{+2}), ardından da hidroksi radikali oluşturmak için yeniden H_2O_2 ile oksitlenmektedir. Bu iki basamaklı reaksiyon süperoksit ile oluşan Fenton Reaksiyonu olarak bilinir [49]. Hemoglobinin *in vitro* olarak oksidan strese maruz kaldığında katalitik demiri salıvererek bir biyolojik Fenton Reaktifi olarak etki gösterebileceği bilinmektedir [50]. Serbest oksijen radikalleri zararlı etkileri yanı sıra taşınma ve hücre büyümesinin kontrolü gibi normal hücresel işlevlerde rol oynarlar. H_2O_2 50 nmol/L - 50 $\mu\text{mol/L}$ arasındaki düşük dozlarda prostanooidlerin oluşumunu stimüle eder [51].

Ayrıca sitolojik olmayan konsantrasyonlarda endotel hücrelerinde cGMP üretimini uyarır. Hem prostanooidler hem de cGMP vasküler tonusun kontrolü ve hücreler arası iletişimde etkilidirler [52]. Son zamanlarda gelişme sırasında dokularda oluşturulan reaktif oksijen türlerinin hücre iskeleti, membran polaritesi kalsiyum ve diğer iyon akımları üzerindeki etkileriyle dokuların gelişimini ve organogenezi etkileyebilecekleri ileri sürülmüştür [53].

Organizmada pek çok türde radikal oluşabilmektedir. Ancak en sık olarak lipid yapılarla oluşur. Doymamış yağ asitlerinin alil grubundan bir hidrojen çıkarsa lipid radikali meydana gelir. Oluşan lipid radikali oksijen ile reaksiyona girer ve lipid peroksi radikali oluşturur. Lipid peroksi radikali diğer lipidlerle zincir reaksiyonu başlatır ve lipid hidroperoksitler oluşur. Ortamda bulunan demir ve bakır iyonları lipid peroksidasyonunu hızlandırır. Lipid radikaller yüksek derecede sitotoksik ürünlere de dönüşebilir. Bunlar arasında en çok bilinen ürün aldehid grubundan malondialdehittir (MDA). Mitokondrilerdeki oksijenli solunumda olduğu gibi birçok anabolik ve katabolik işlemler sırasındaki reaksiyonlarda moleküler düzeyde elektron kaçışları olur ve bu sırada Reaktif Oksijen Partikül türevleri (ROP) oluşur. Aşağıda ROP'ların *in vivo* ortamda kaynakları görülmektedir [54].

Reaktif Oksijen Partiküllerinin Kaynakları:

I - Normal biyolojik işlemler

- 1 - Oksijenli solunum
- 2 - Katabolik ve anabolik işlemler

II - Oksidatif stres yapıcı durumlar

- 1 - İskemi - hemoraji - travma - radyoaktivite intoksikasyon
- 2 - Ksenobiotik maddelerin etkisi
 - a-) İn hale edilenler
 - b-) Alışkanlık yapan maddeler
 - c-) ilaçlar
- 3 - Oksidan enzimler
 - a-) Ksantin oksidaz
 - b-) İndolamin dioksigenaz
 - c-) Triptofan dioksigenaz
 - d-) Galaktoz oksidaz
 - e-) Siklooksigenaz
 - f-) Lipooksigenaz
 - g-) Monoamino oksidaz
- 4 - Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu
- 5 - Fagositik inflamasyon hücrelerinden salgılanma (nötrofil, monosit, makrofaj, eosinofil, endotelyal hücreler)
- 6 - Uzun süreli metabolik hastalıklar
- 7 - Diğer nedenler: Sıcak şoku, güneş ışını, sigara [54].

III - Yaşlanma süreci

İskemi, hemoraji, travma ve radyoaktivite gibi durumlarda mitokondrilerdeki aerobik oksidatif fosforilasyon dengesi etkilenir ve elektron taşıma sisteminden elektron kaçakları daha fazla olur ve ROP düzeyi artar. ROP'ların düzeyi, yaşlanma süreci ile paralel bir artış gösterir. Yaşlanma ile protein karboksilasyonunun artışı ve katalize edici tüm enzimlerin azalmasının bu dengesizlikte önemli rolleri vardır. Glukoz gibi maddeler ROP'ları oluşturacak şekilde proteinlerle reaksiyona girerler; bu ise diyabetik hastaların seneler boyunca yüksek kan glukozuna maruz kalması nedeniyle hipergliseminin yan etkilerini kolaylaştırıcı "oksidatif stress" oluşumuyla sonuçlanır. İnfeksiyöz olaylarda başta, *Staphylococcus aureus* gibi patojenler ayrıca lökotrienler, prostaglandinler gibi mediyatör maddeler nötrofil, eosinofil ve makrofajları aktive ederler, membrana bağlı NADPH oksidaz enzimi yoluyla ROP salgılanmasına yol açarlar.

Belirli bir düzeye kadar olabilen oksidan molekül artışı yine vücutta daima belirli bir düzeyde bulunan doğal antioksidan moleküller tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Böylece sağlıklı bir organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir

denge içindedir. Oksidanlar belirli düzeyin üzerinde oluşur veya antioksidanlar yetersiz olursa yani denge bozulursa söz konusu oksidan moleküller organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbohidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açarlar [54].

Artmış Reaktif Oksijen Partiküllerinin Zararları:

- Hücre organelleri ve membrandaki lipid ve protein yapısını bozarlar,
- Hücre içi yararlı enzimleri etkisizleştirirler,
- DNA'yı tahrip ederler,
- Mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar,
- Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipoksigenaz, siklooksigenaz, ksantinoksidaz, indolamin dioksigenaz, triptofan dioksigenaz, galaktoz oksidaz gibi litik enzimleri aktive ederler,
- Hücresinin potasyum kaybını arttırırlar,
- Trombosit agregasyonunu arttırırlar,
- Dokulara fagosit toplanmasını kolaylaştırırlar,
- Hücre dışındaki kollagen doku komponentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkarlar [54].

2.1. Serbest Radikallerle Antioksidan İlişkisi

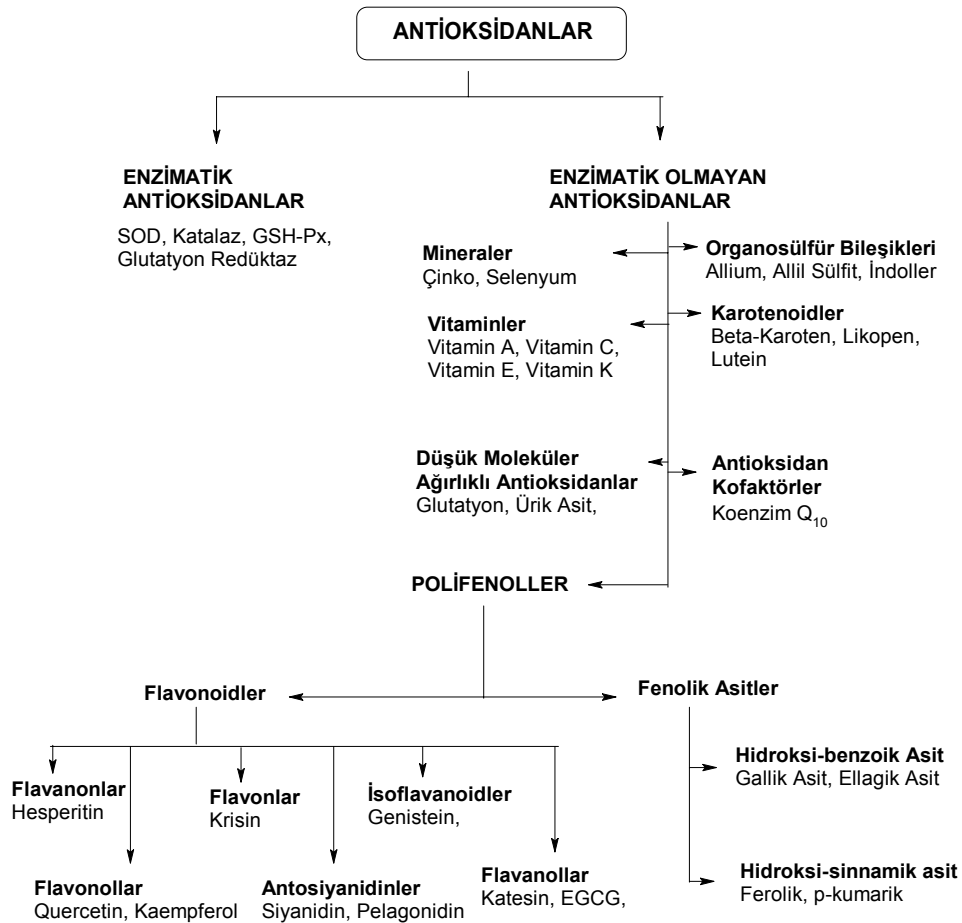
Son yıllarda antioksidanların birçok hastalığa karşı önemi son derece artmıştır. Serbest radikallerin keşfiyle kanser, diyabet, kalp hastalıkları, otoimmün hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar v.b. birçok hastalık ilişkisi belirtilmiştir. Tıbbi bitkilerde antioksidan özellikli maddelerin keşfiyle sağlık alanında kullanımı artmıştır ve birçok hastalığın tedavisinde kullanımı belirtilmiştir.

Serbest radikaller son derece reaktif moleküller olup oksidatif strese sebep veren maddelerdir [55]. Oksidatif stres hücrede lipitlere, proteinlere, enzimlere, karbohidratlara ve DNA'ya zarar verir. DNA moleküllerine, enzimlere ve proteinlere bağlanarak proteinlerin parçalanması sonucunda hücre büyük zarar görür [56]. Bunun sonucunda da yukarıdaki hastalıklar ortaya çıkar.

İnsan antioksidan savunma sisteminde enzimatik savunma sistemleri dediğimiz süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz enzimleri vardır. Bunların yanında hidrofilik savunuculardan askorbat, ürat, glutatyon ve flavonoidler vardır. Lipofilik radikal savunucularından ise tokoferoller, karotenoidler ve ubiquinon vardır. Metabolizma sistemi için sentezlenen maddelerin yanında dışarıdan diyetle alınan önemli antioksidan türevli

maddeler vardır. Bunlar içerisinde en önemli olanları askorbik asit, lipoik asit, polifenoller ve karotenoidlerdir. Hastalıkların oluşumunda ROS karşı savunma zayıf olursa oksidatif hasarın artışıyla hücrede tahribatlar meydana gelir. Bu durumda dışarıdan alınan bu antioksidanlar oksidatif stresin oluşturduğu hasarları azaltmakta kullanılmaktadır. Epigallocatechin-3-o-gallate (EGCG), likopen, quersetin, genistein, ellagik asit, ubikinon ve indole-3-karbinol, askorbik asit, vitamin E önemli antioksidanlar olarak bilinir. Bu maddeler hastalıkların engellenmesi için de kullanılmaktadır [57].

Antioksidanlar iki büyük grupta sınıflandırılır. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlardır. Bu antioksidanların bazıları metabolizmada sentezlenen maddelerdir. Bunlar enzimler ve enzim kofaktörlerdir. Enzimatik olmayan antioksidanların kaynağı ise diyetlerdir. Diyet antioksidanları çeşitli sınıflara ayrılır. Bunlar içerisinde en önemli olanlar polifenollerdir. Polifenoller genel olarak fenolik asitler ve flavonoidler olarak ayrılır. Diğer diyet antioksidanlar içerisinde de vitaminler, karotenoidler, organosülfüral bileşikler ve minareler bulunmaktadır [58].



Şekil 2.2. Antioksidanların Sınıflandırılması

2.2. Alüminyum

Alüminyum dünya kabuğunun her yerinde bolca bulunan kimyasal bir maddedir. Alüminyum tüm yaşantımızda olmasına karşın kimyasal özellikleri bakımından uygun olmayan özelliklere sahiptir [59]. Alüminyum günümüzde zararlı iki farklı konsantrasyonda hücre içinde toplanarak zarar verir. Düşük konsantrasyonda alüminyum kronik çevresel kirliliği sonucunda ve diyetle alınan miktarı ile insan metabolizmasında toplanır. Yüksek konsantrasyonda alüminyum, alüminyum temelli ilaçlarla alınmaktadır. Bu ilaçlardaki fosfat bağlayıcıları, antasidler, antidiarheik'ler vb. yüksek dozda alındığında akut iatrojenik intoksikasyona sebebiyet vermektedir [60]. Yüksek alüminyum konsantrasyonu genel olarak diyaliz hastalarında kullanılmaktadır. Düşük konsantrasyonlu alüminyum ise uzun yıllarda beyinde toplanarak bir çok hastalığa neden olmaktadır [61].

Yağ asitleri zincirlerinin fiziksel özellikleri membran akıcılığıyla ilgilidir. Yağ asitleri membrandaki diğer bileşiklerle etkileşebilir. Bu yapılar kolesterol, protein ve fosfolipitlerdir [62].

Çeşitli dokularda özellikle beyin dokusunda membran içindeki fosfolipitler ve kolesterol oranı birçok prosesle ilgilidir. Proteinlerin aktivitesi mikro çevresel etkilerden etkilenebilir. Bunun sonunda da çeşitli ciddi sonuçlar olabilir. Demirin ve diğer metallerin anormal olarak toplanması Alzheimer (AD) , Parkinson hastalığı (PD) gibi nöropatolojik hastalıklara sebep olur. Serbest radikaller bu tür hastalıkların temelinde önemli rol oynar [63]. İnsan beyni serbest radikallere maruz kalarak hücrelerde ödemler oluşur ve fosfolipitlerin bozulmasına sebebiyet verir. Yaklaşık elli yıl önce bu hastalıklarla antioksidan enzimlerle serbest radikallerin ilişkileri bildirilmiştir [64]. Günümüzde ise lipit peroksidasyonu sonucunda beynin hasar gördüğünü, kronik beyin hastalıklarından AD, PD ve diğer hastalıkların ilişkili olduğu belirtilmiştir [65].

Oksidatif hasarda DNA, lipitler, proteinler ve diğer moleküller hasar görürler. Oksidatif hasar çok büyük hasarlara yol açar ve patolojiyle ilişkilidir [66]. Lipid peroksidasyon hücredeki yağ asitlerinin radikallere maruz kalması sonucunda oluşmaktadır. Bu yolla birbirini izleyen hidroperoksidaz (ROOH), alkoksil (RO[•]) ve peroksil (ROO[•]) gibi radikaller meydana gelmektedir [66]. Oksidanların oluşumunda aerobik solunum yapan hücrelerde özellikle mitokondirilerde oluşmaktadır. Memeli hücrelerinde 10¹² O₂ molekülü günlük, bununla birlikte 2×10¹⁰ süperoksit ve peroksit reaktif oksijen türleri (ROS) hücreye sızmaktadır. Bununla birlikte NO_x türevli maddeler, geçiş metalleri oksidatif hasara yol açmaktadır [67]. ROS enzimatik proseste ve redoks reaksiyonlarında organizma hücrelerinde genel olarak

üretilmektedir. Merkezi sinir sistemi, reaktif oksijen türlerinden en fazla etkilenen bölümdür. Çünkü bu sistemin büyük bölümünde yüksek oranda lipitler bulunmaktadır [68].

Tablo 2.2. İnsan beynindeki yüzde lipit bileşenlerinin yüzdeler değeri

	Gri Bölümü(%)	Beyaz Bölümü(%)
Kolesterol	22	27.5
Totalfosfolipit	69.5	45.9
Fosfatidylserin	8.7	7.9
Galaktoserebosid	5.4	19.8
Galaktoserebosid sulfat	1.7	5.4

Lapresle ve arkadaşları alüminyum solunum yoluyla akciğerlere verdiği zararları açıklamıştır [69]. Sonra birçok makalede özellikle demir ve alüminyumun anormal olarak metabolizmada toplanması sonucunda nörolojik hastalıklar oluşturduğu belirtilmiştir. Beyindeki alüminyum konsantrasyonu, üremik hastalarda önemli derecede yüksek bulunmuştur. $Al(OH)_3$ üremik hastalarda beyin gri bölgelerinde yüksek oranda olduğu gözlenmiştir [70]. AD genelde 77 yaşından sonra alüminyum gastrointestinal absorpsiyonunda artış olduğu saptanmıştır [71].

Alüminyumun sebep olduğu hastalıklar şunlardır:

Alzheimer hastalığı

Anemi

Kemik hastalığı

Kanser

Kardiyotoksit

Dializ hastalığı

Gastrointestinal toksiti

Demir ve alüminyum membran içerisinde oluşturduğu lipit peroksidasyonu sonucunda AD oluşumuna neden olmaktadır. Nöronların demir ile oksidatif hasara maruz kalması, demirin alüminyum uyarıcı etkisiyle nörotoksit etkisi sonucunda bu hastalık oluşur [63]. Bu iki metalin peroksidasyonda aynı hedefe yöneldiği görülür. Öyleki alüminyum nöronal membrana bağlanması, demirin oluşturduğu serbest radikaller bu olayı kolaylaştırmaktadır [72]. Bunun sonucunda da alüminyum membrana bağlanması artışı sonucunda oksidasyon olayı daha hızlı

gerçekleşerek membrandaki hasar artışı fazla olmaktadır [73]. Farelerle yapılan çalışmada alüminyumun beyinde pro-oksidant etkisi olduğu belirtilmiştir [74].

Alüminyum kalsiyum metabolizmasını etkilediği, özellikle kalsiyumun renal itrahını arttırdığı, kemik rezorpsiyonunun artması ile kalsiyumun kemikten uzaklaştığı ve yerine alüminyumun biriktiği, dolaşıma geçen kalsiyumun ise, paratiroid hormon sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir . Alüminyumun kemiklerde birikmesi ile kemik dokusunu meydana getiren hücrelerin faaliyeti engellenerek kemik teşekkülünün hızının azaldığı ve kemikleşmenin bozulduğu, sonuçta kemikte lezyonların görüldüğü bildirilmiştir. Alüminyumun kemikleşmeye engel olduğu ilk defa 1973 yılında rapor edilmiştir. Kronik hemodiyaliz hastasında görülen mikrositik hipokromikanemiden de bu element sorumlu tutulmuştur. Alüminyumun hemoglobin sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir. Hemodiyaliz hastalarında ve kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda, paratiroid karsinoması ilk defa 1982'de rapor edilmiştir [75].

2.2.1. Metal Şelatörleri

Alzheimer hastalığında $A\beta_{42}$ artışına bağlı nörotik plak oluşumunda metal iyonlarının başlatıcı rolü olabilir. İleri yaşlarda bakır, alüminyum, demir ve çinko gibi metal iyonları beyinde daha fazla konsantre olur. Bu metal iyonları, $A\beta_{42}$ agregasyonunu indüklemekte ve Alzheimer oluşumuna yol açmaktadır . Alzheimer hastalığında yüksek konsantrasyonlarda olduğu saptanan bu metal iyonların azaltılması ile tedavide başarı elde edilmiştir. Deferoksamin isimli şelatör ile metal iyonlarının uzaklaştırılması, beyinde oluşan senil plaklarda çözülme başlatmaktadır. Diğer taraftan, βA ile metal iyonların kombinasyonu beyinde hidrojen peroksit oluşumunu indüklemekte ve oksidatif hasara neden olmaktadır. Metal iyonlarının azaltılması veya uzaklaştırılması yaklaşımı, tedavide sadece hastalığın ilerlemesini yavaşlatmıştır. Daha önce antibiyotik olarak kullanılan, fakat B_{12} eksikliği oluşturduğu için 1970'li yıllarda Japonya'da ruhsatı iptal edilen Kliokinol bu metallerle şelat oluşturmaktadır. Alzheimer hastalığı modellenmiş farelerde yapılan bir çalışmada, kliokinol alan farelerde, kontrollere göre hastalığın ilerlemesinin yavaşladığı ve βA birikimin azaldığı, bunun yanı sıra bilişsel yeteneklerde de belirgin bir iyileşme olduğu gözlenmiştir. Amerika'da kullanımdan çekilmeyen ve B_{12} ilave edilerek kullanılmaya devam edilen kliokinol ile Alzheimer hastalığına yönelik yeni endikasyon için klinik çalışmalar halen devam etmektedir [76].

2.2.2. Kolesterol Sentez İnhibitörleri (Statinler)

Kolesterol yüksekliği ile Alzheimer hastalığı oluşması arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar kolesterolü düşük olanlarda, özellikle kolestreol düşürücü statin türü ilaç kullananlarda Alzheimer hastalığına rastlanma oranının çok düşük olduğunu göstermiştir. Kolesterol, β A sentezini artırması ile hastalığın oluşmasına katkıda bulunur. Tavşanlarda kolesteroldeki her %10'luk artış, Alzheimer hastalığına yol açan β A plak oluşumunu iki kat artırmaktadır. Kolesterol azlığı ise, α -sekretazı artırırken, membranda γ -sekretaz enzimini inhibe etmektedir. Kolesterol düşürücü statinlerden simvastatin, hastalarda β A sentezini azaltırken paralel olarak Alzheimer hastalığının ilerlemesini yavaşlatmaktadır. Statinlerin bu yararlı etkisinin mekanizması kesin olarak bilinmemekle beraber, sekretazların modülasyonuna bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Kolesterolü kolesterol esterlerine dönüştüren ve kolesterol homeostazını sağlayan kolesterol asetil transferaz enziminin farmakolojik olarak inhibisyonu veya bloke edilmesi ile de β A sentezi azalır. Ancak halen devam eden klinik çalışmalar bu tarz bir tedavinin hastaların bilişsel fonksiyonlarında plaseboya göre belirgin bir düzelme yapmadığını göstermiştir [76].

2.2.3. Antioksidanlar

Alzheimer hastalığı patogeneğinde oksidatif hasarın nöron üzerine etkisi oldukça önemlidir. Oksidatif stresi azaltmak ve antioksidan korumayı arttırmak hastalığın başlamasını ve ilerlemesini azaltabilir. Preklinik çalışmalar antioksidanların tedavi edici etkileri olduğunu göstermiştir. Özellikle Ginko biloba ekstresinin hidrojen peroksite bağlı hasardan nöronları koruduğu gösterilmiştir. Ginko biloba ekstresi Eg761, 52 haftalık bir klinik çalışmada, hastalığın bazı semptomlarında belirgin bir düzelme sağlamıştır. Melatoninin antioksidan etkisine ilaveten antiamiloidojenik etkisi olduğu da gösterilmiştir. Vitamin E ve idebenon gibi antioksidan ve serbest radikal etkili bileşikler β A'ya bağlı nörotoksisiteyi ve bilişsel fonksiyondaki bozulmaları düzeltebilir. İki yıl süren bir çalışmada, idebenonun Alzheimer tedavisinde güvenilir bir ilaç olduğu gözlenmiştir. İki yıl süren bir başka çalışmada da selejilin (10 mg/kg) ve vitamin E'nin (2000 IU/gün) Alzheimer hastalığındaki etkinliği test edilmiş ve bu ilaçların bilişsel fonksiyonlarda anlamlı bir düzelme oluşturduğu gözlenmemiştir [76].

2.3. Polifenollar

Polifenollar (hidroksi benzenler) özellikle iki ve daha çok fenol gruplar içeren bu yapılar insan ve hayvan diyetleri içerisinde bulunan, bitki içerisindeki yapılardır. Bu maddeler vitaminler ve mineraller gibi en geniş olarak göze çarpan diyet gruplarıdır. Günümüzde sekizbinden fazla polifenol türevli madde tespit edilmiştir. En basit fenollerden en karmaşık yapı olan tanninlere kadar bu maddeler bitki yapılarında bulunmaktadır. Son yıllarda yeni türler olarak tanımlanan polifenollerin antioksidan, anti-inflammatör, anti-östrojenik, anti-mutajenik, anti-kanserojenik etkileri hayvan hücre sistemi içerisinde gösterdiği belirtilmiştir [77].

Fenolik asitler	C6–C1	Gallik asit, vanilik asit , syringik asit , tannik asit
Hidroksisinnamik asit	C6–C3	Ferulik asit , <i>p</i> -kumarik asit, kaffeik asit
Koumarin, isokoumarin	C6–C3	Umbelliferon, aesculetin, scopoletin
Stilben	C6–C2–C6	Resveratrol
Anthraquinon	C6–C2–C6	
Flavonoid	C6–C3–C6	Apigenin, EGCG, genistein, kaempferol, myricetin, rutin, quercetin
Diarylheptanlar	C6–C7–C6	Curcumin, yakuchinone A, yakuchinone B
Lignan, neolignan	(C6–C3) ₂	
Lignin	(C6–C3) _n	

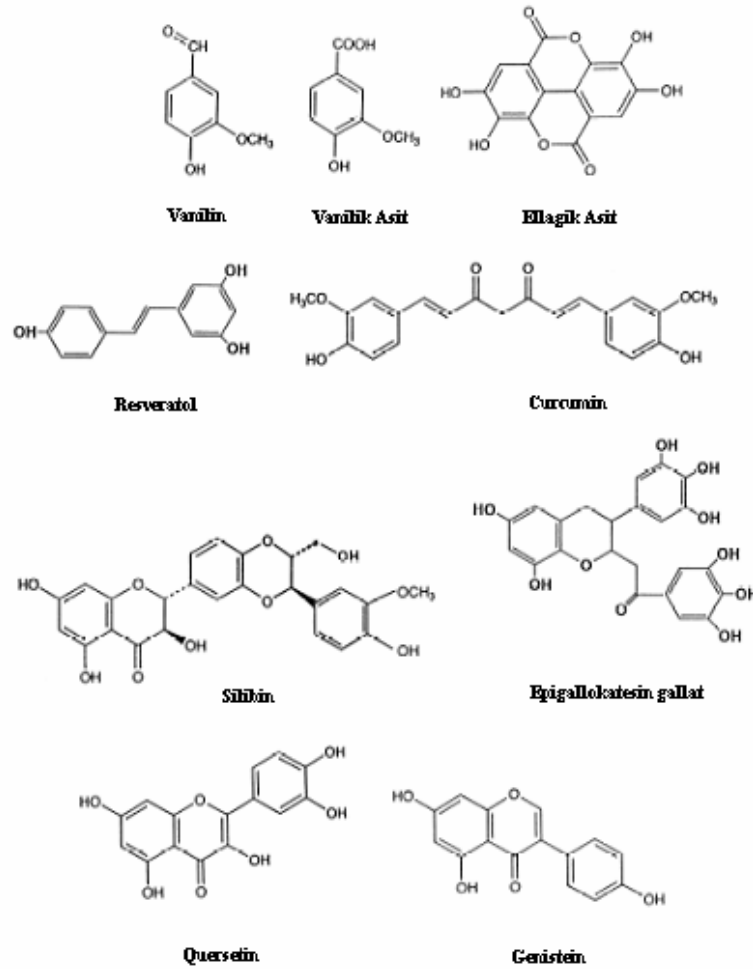
Tablo.2.3 Polifenolların genel sınıflandırılması

- Basit fenolik asitlere vanillik asit örnek verilebilir.
- Ellagik asit, bir dikoumarin türevli yapılarda bulunur. Bu madde çeşitli meyvelerde, fındıkta ve çeşitli sebzelerde vardır.
- Curcumin (curcuma longa), içerisinde sarı renkli olarak (diarylheptan) yapı formunda bulunur.
- Resveratrol, stilbene sınıfında (3,5,4'-trihydroxystilbene) olup üzüm meyvesinde vardır.
- Silybin, silymorin olarak ta bilinir ve deve dikenini sütünde bulunan bir flavonoid türevidir.
- (-)- Epigallocatechin gallate (EGCG), yeşil çayda bulunan en büyük antioksidan özellik gösteren maddelerdendir.
- Quercetin, önemli bir flavonoid olup bir çok bitkide bulunur.

Bu sınıflandırmadaki maddelerin saf olarak metabolizmaya alınması mümkün olmadığından genelde ekstrakte bileşenleri halinde alınır. Bazı örnekler olarak şunlar verilebilir.

- Yeşil çay ekstraktı, EGCG ve katesinler içeriği olarak birlikte bulunurlar .Antioksidan özellikleri vardır.
- Siyah çay ekstraktı, polifenol karışımında proantosiyanidinler, bisflavonollar, theaflavinler ve thearubigin fraksiyonları vardır. Antioksidan özelliğe sahiptirler.
- İsoflavonlar, soya ekstraktındaki en önemli maddelerden olan genistein ve daidzein içerirler. Bunlar menopozda hormon yenileme terapisinde destekleyici maddeler olarak kullanılır.

Biyolojik aktiviteleri olan polifenol yapıları içerisinde en önemli ve yaygın olan yapılar flavonoidlerdir. Flavonoidler bitkilerde renk verici pigmentlere sahiptirler. Bu grupta yaklaşık beş bin madde bulunmaktadır. Flavonoidlerin en önemli alt sınıfları ise flavonlar, flavonollar, isoflavonoidler ve proantosiyanidinlerdir [77].

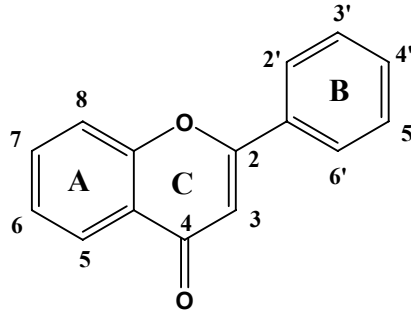


Şekil 2.3. Polifenol Türevli Maddelerden Örnekler

2.4. Flavonoidler

2.4.1. Kimyası ve sınıflandırılması

Flavonoidler iki benzen halkası(A ve B)'dan oluşur ve bu iki benzen halkası arasında oksijen içeren pyrene halkası (C) bağlanmıştır.



Şekil 2.4. Flavonoidin genel yapısı

Flavonoidler C halkasının C-3 pozisyonunda hidroksil grubu bulunduran flavonoidler 3-hidroksi flavonoidler olarak sınıflandırılırlar (flavonollar, antosiyanidinler, leukoantosiyanidinler ve katesinler). Eğer flavonoidlerin C halkasının C-3 pozisyonunda hidroksil grubu yoksa bunlar 3-desoksiflavonoidler (flavanon ve flavonlar) olarak sınıflandırılır.

Flavonoidlerin sınıflandırılmalarının esası bu halkalarda hidroksil grupları ve metil gruplarının olup olmamasına göre yapılmaktadır.

İsoflavonoidlerde diğer gruplardan farklı olarak B halkası C halkasına C-2 pozisyonunda değil C-3 pozisyonundan bağlanmıştır.

Antosiyanidinler ve katesinlerde C halkasında bulunan C-4 pozisyonundaki karbonil grubu yoktur.

Flavonoidler bitkilerde glikozitler olarak bulunurlar. Aglikonlar yani şeker kısmının olmadığı yapılar daha az bulunmaktadır. Esas olarak sekiz farklı monosakkarit veya bunların kombinasyonları olan di ve tri sakkaritler flavonoid Aglikonun farklı hidroksil gruplarına bağlanabilirler.

Flavonoidlerin büyük bir çoğunluğu flavonoid Aglikonlar ve bu şekerlerin farklı kombinasyonun da birleşmesinden oluşur. D-glikoz ve L-rhamnoz durumundadır. Glikozitler genelde o-glikozitlerdir ve şeker kısmı C-3 veya C-7 pozisyonundaki hidroksil grubuna bağlanmaktadır. Flavonoidler birçok meyve sebzelerde bulunurlar. En yaygın olan flavonoidlerin alt sınıfları ve bulundukları bitkiler tabloda verilmiştir [78].

Table 2.4. Flavonoidler ve besin kaynakları

Flavonoid	Kaynaklar
Flavonollar	
Quersetin-3,4V- glikozit	
Quersetin-3- glikozit	
Quersetin-3-rhamno glikozit (rutin)	siyah çay
Quersetin-3-galaktoz	elma
Quersetin-3-ramnozit	üzüm
Quersetin-3-arabinozit	soğan
Quersetin-3-glikozit	
Quersetin-3-ramnoglikozit	
Quersetin-3-ramnozit	
Quersetin-3-galaktozit	
Myrisetin-3-glikozit	
Flavonlar	kırmızı biber
Luteolin-7-apiosylglikozit	
Flavanonlar	
Hesperetin-7-ramno glikozit (hesperidin)	portakal suyu
Naringenin-7-ramno glikozit (narirutin)	greyfurt suyu
Naringenin-7-ramnoglikozit (naringin)	
Naringenin-7-ramno glikozit (narirutin)	
Flavonollar	
(+)-Katesin	elma
(-)-Epikatesin	çay
(+)-Katesin	
Epikatesin	
Antosiyanidinler	
Siyanidin-3-glikozit	siyah üzüm
Siyanidin-3-rutinozit	
Delfinidin-3-glikozit	
Delfinidin-3-rutinozit	
İsoflavonoidler	
Genistein-7-glikozit	Soya
Daidzein-7-glikozit	

2.4.2. Flavonollar

En yaygın flavonol içerisinde quersetin bulunmaktadır. Birçok meyve ve sebze de bulunan quersetin en çok soğan içerisinde bulunmaktadır. Quersetin bitkilerde birçok farklı glikozidik formları vardır. En yaygın formları olan quersetin-3-ramnoglikozit veya rutin olarak da adlandırılan quersetin-3-rutinositlerdir. Soğandaki quersetin bir veya iki glikoz molekülü bağlar (quersetin 4'-glikozit ve quersetin-3,4'-glikozit) 'dır. Elmada ise quersetin galaktositler, çilekte quersetin arabinositler halinde bulunurlar [78].

2.4.3. Flavanonlar

Flavanonlar birçok meyvede yaygın olarak bulunurlar. Meyve kabuğunda ve meyve sularında belirli oranlarda bulunmaktadır. Hesperedin (Hesperetin-7-rutinozit) ve narirutin (naringenin-7-rutinazit) mandalina, portakal ve greyfurtta da bulunan en önemli flavonoidlerdendir [78].

2.4.4. Katesinler

Katesinler genellikle aglukanlar veya gallik asitte esterleşmiş halde bulunurlar. (+)-Katesinler ve (-)-epikatesinler birçok meyve ve sebze de bulunurlar. En yaygın olarak elma, üzüm, şeftali, armutta bulunmakla birlikte en çok çayda bulunmaktadır [78].

2.4.5. Flavonlar

Flavonların bulunduğu dietler de en yaygın olarak apigenin ve luteolin vardır. En yaygın olanı kırmızı biber ve kerevizde bulunmaktadır [78].

2.4.6. Antosiyanidinler

Antosiyanidinler (antosiyanidin glikozitler) meyvelerdeki violet mavi, kırmızı renklerden sorumludur. Erik, elma, patlıcan ve birçok çilek, kiraz gibi meyvelerdeki renklerden sorumludur.

En yaygın antosiyanidinler içerisinde pelargonidin, delphinidin ve malvidin vardır [78].

2.4.7. İsoflavonoidler

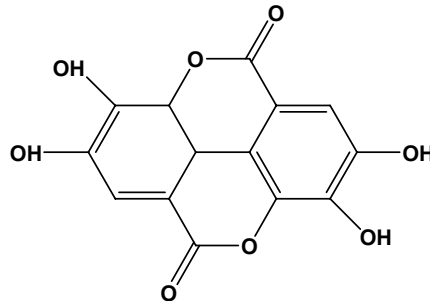
En göze çarpan isoflavonoidlerden genistein ve daidzein vardır. En yaygın olarak soya ve üzümde bulunmaktadır [78].

2.5. Ellagik Asit

Ellagik asit kanseronejik bir madde olan benzo[a]piren' e karşı antimutajenik ve antikanserojen özelliği vardır. Ellagik asit'in potansiyel bir çevresel kanserojen olan N-nitrozodiotilamin'e maruz kalmış farelerdeki akciğer neoplaziye karşı tümör inhibitörü olduğu ispatlanmıştır. Ellagik asidin koruma mekanizması DNA'ya bağlandığı yerlerde, kanserojenin DNA'ya bağlanma süresince kanserojen metabolitlerinin aktivitesini durdurarak kanserojen olayında kiritik bir önem taşır. Ayrıca Ellagik asit ve quersetin'le yapılan çalışmada lipit peroksidasyonlarında mikrosomal proteinlerine bağlanan bu fenolik maddelerin serbest radikallere karşı savunma yaptığı belirtilmiştir [79].

Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidatif modifikasyonu atherojenik reaksiyonlarda önemlidir ve kronik kalp hastalıklarında ölümcül etkileri vardır. Antioksidanlar atherojenesis olayında LDL oksidasyonunu inhibe eder. Günümüzde flavonoidler ve fenolik asitlerle yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarında LDL oksidasyonunu azalttığı tespit edilmiştir. Bu olay özellikle greyfurt suyundaki fenolik bileşiklerinin *in vivo* çalışmalarında insanlarda LDL oksidasyonunu engellediği açıkça gözlenmiştir.

Ellagik asidin, sıçanlarda karaciğer mikrosomal sistemlerde lipit oksidasyonu engellediği ancak LDL oksidasyonunda zayıf bir inhibitör olduğu belirtilmiştir. Fenolik bileşiklerin multiple hidroksil gruplarından özellikle 3',4'-o-dihidroksi grupları LDL oksidasyonuna karşı en etkili antoksidanlar olarak tespit edilmiştir [80].



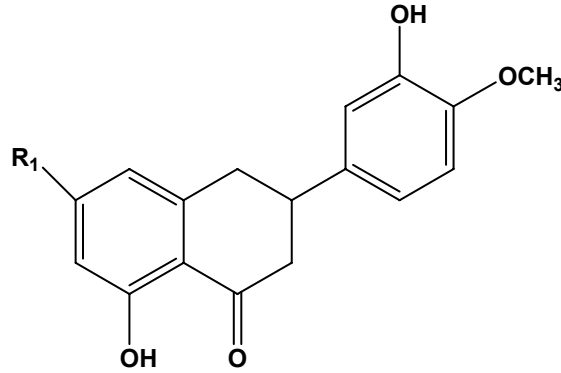
Şekil 2.5. Ellagik asidin genel yapısı

2.6. Hesperetin

En yaygın flavononlar, portakalda bulunan Hesperetin, greyfurtta bulunan naringenindir. Her ikisi de bitki dokularında ve kabuklarında glikozitleri olan hesperedin ve narangin halinde bulunurlar. Naranciye flavonoidlerin, kolesterol içeren lipoproteinleri azalttığı

böylelikle kardiovasküler hastalıklarının oluşumunu azalttığına dair *in vitro* ve *in vivo* deneysel çalışmaları vardır. Ateroskleroz hastalıklarında dolayı oluşan kardiovasküler hastalıklar birçok batı ülkelerinde ölümlere sebep olmaktadır. Ateroskleroz hastalıklarında lipoproteinler damarların iç yüzeylerin de toplanırlar ve kolesterol oluştururlar, oksidasyon sonucunda da değişime uğrarlar. Zamanla bu olay hücrenin dayanıksız hale gelmesine, dokuların ve damarların zarar görmesine dolayısıyla hastalığa sebep olur [81].

Hesperetin'in laboratuvar hayvanlarında yapılan kolon, meme ve mesane kanserlerine karşı inhibisyon etkisi gösterdiği belirtilmiştir. Hesperetin antioksidan aktivitesi olmasına karşılık bazı polifenol türevi maddelerden bu aktivitesinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Hesperetin'in lipid metabolizmasına etkisi vardır. Hesperetin, HepG2 hücreleri vasıtasıyla salgılanan apolipoprotein B salgısının düzenlenmesinde ve kolesterol eser sentezinin inhibisyonuna sebep olduğu belirtilmiştir. Bundan başka yüksek kolesterol diyetiyle beslenen tavşanlara verilen Hesperetin'nin plazma içerisindeki hepatik kolesterol değerini ve LDL değerini düşürdüğü gözlenmiştir. Portakal suyu tüketiminden sonra HDL'nin arttığı belirtilmiştir [78].



Şekil 2.6. Hesperetin'in genel yapısı

2.7. GSH, GSH-Px ve Katalaz Enzimleri

GSH antioksidan olarak yabancı biyolojik maddelerin detoksifikasyonunu sağlayan reaksiyonlarda yer alma, izomerasyon reaksiyonlarında kofaktör olarak kullanılma ve sistein için depo görevi yapma gibi önemli fonksiyonlara sahiptir. Tripeptit yapıda olan glutatyon (γ -glutamil-L-sistein-glisin) memeli hücrelerinde 12 mM üzerindeki konsantrasyonlarda mevcut olan bir tiyol bileşiğidir. Glutatyon molekülü, reaktif oksijen türlerine karşı koyan hücresel savunma sistemi için çok önemlidir. Glutatyon hücre içi yüksek konsantrasyonları farklı reaktif oksijen türleri çeşitlerine karşı koruyucu etki gösterir. GSH, enzimatik olmayan reaksiyonlarda

radikallerle doğrudan reaksiyona girer. Ayrıca GSH, GSH-Px tarafından katalizlenen peroksidazların indirgenmesinde bir elektron vericisidir [82].

Katalaz ve GSH-Px enzimleri, hidrojen peroksidi su ve moleküler oksijene çevirerek metabolize etmektedir. Katalazın birçok hastalıkta patolojik şartlarda oluşan oksidatif strese karşı en önemli enzimlerden biri olduğu görülür. Substrat olarak glutatyon kullanan GSH-Px ise radikallere ve kanserojenlere karşı savunmadaki önemi büyüktür. Tümörlerde H_2O_2 ve peroksitlere karşı enzim savunmasında GSH-Px aktivitesinde önemli artışlar olduğu belirtilmiştir. Katalaz enziminin kanser çeşitlerinde dokularda belirgin olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir [83]

2.8. MDA (Malondialdehit)

Lipit peroksidasyonu, membrandaki doymamış yağ asitlerini serbest oksijen radikalleri tarafından alkoller, aldehitler, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli ürünlere yıkılması reaksiyonudur. Serbest radikaller özellikleri nedeniyle, lipitler, proteinler ve nükleik asitler ile etkileşerek hücreye zarar verirler. Çeşitli patolojik durumlar sırasında birçok hücre tipinde O_2 'nin redüksiyonundan oluşan türlerin üretimiyle oksidatif stres meydana gelir. Bunun sonucunda hücre yapısındaki lipitlerde bozulmalar olur [84].

MDA (malondialdehit), biyolojik sistemde lipitlerin oksidasyonu sonucunda oluşmaktadır. Radikaller hücre membranına zarar vererek oksidatif stres oluştururlar. Radikallerin hücrede oluşturduğu lipit oksidasyonu sonucunda da hücrede MDA oluşmaktadır. H_2O_2 , reaktif oksijen kaynağı olarak bilinen, membrandaki lipitler ile etkileşen ve hücre yapısını oksidasyona uğratan bir maddedir [85].

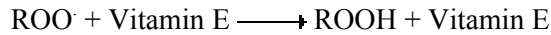
2.9. Vitamin E

E vitamini terimi yapısal olarak birbiri ile bağlantılı bir grup bileşiği kapsar. Bunlar temelde 2-metil-kroman halkası içerirler ve 2-karbona bağlı 16 karbonlu fitil yan zincir kapsarlar. Vitamin E benzeri etkiye sahip bileşikler iki grupta toplanırlar. Birinci grup tokoferoller ikinci grup tokotrienoller olarak adlandırılır [86].

Tokoferoller alfa, beta, gama ve siğma olmak üzere 4 çeşit molekül ve bunların steroizomerlerinden oluşur. Vitamin E membranda düşük konsantrasyonda bulunmasına rağmen lipid de çözünen zincir kırıcı başlıca antioksidanlardandır. Biyolojik membranlarda

Vitamin E'nin koruyucu fonksiyonu yağ asitlerindeki peroksil radikalleri ile reaksiyonlaşarak kromonoksil radikali oluşturmaktır [87].

Membranların E vitamini miktarı mikrozomal membranların, LDL'nin, hepatositlerin ve/veya organların peroksidedici ajanlar (hidroksil, alkoksil ve peroksil radikalleri, singlet oksijen, oksijen-metal kompleksleri) tarafından hasarını belirler. Bu ajanların etkisiyle oluşan lipidhidroperoksitler alkoksil ve organik peroksil radikallerine parçalanarak lipid peroksidasyon zincir reaksiyonuna yol açarlar. Tokoferoller bu reaksiyonun yayılma basamağını engellerler, peroksil radikallerini yakalayarak lipidleri korurlar [88].



In vivo ve *in vitro* çalışmalar alfa-tokoferol ve glutatyon peroksidaz arasındaki karşılıklı bağımlılığı göstermişlerdir. İnsan ve hayvan deneyleri doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu engellemek ve membran bütünlüğünü sağlamak için her iki antioksidanın gerekliliğini göstermiştir [89].

Reaktif oksijen türleri bileşiklerin zararlı etkilerinden korunmak için hücreler enzimatik ve nonenzimatik antioksidan savunma sistemlerini kullanırlar. Antioksidan bileşenlerin bazıları hücre tarafından sentez edilirken, bazıları da diyetle alınmaktadır. Gıdalarda bulunan α - tokoferol, karotenoidler ve C vitamini diyetle alınan önemli enzimatik olmayan antioksidan bileşiklerdir. Yağda eriyen vitaminlerden olan α -tokoferol, biyolojik sistemlerde önemli bir antioksidandır. Biyolojik membranların lipid tabakaları arasında bulunur ve bu bölgede yapısal rol oynar. α -tokoferol, otooksidasyonun başlatıcısı olan peroksit ve hidroperoksit radikallerini inhibe eder [90].

2.10. Yağ asitleri

İnsanların da içinde yer aldığı memeli grubunda iki farklı yağ asiti metabolizması etkili olmaktadır. Bunlardan birincisi vücutta karbonhidrat ve amino asit öncüllerden *de novo* olarak sentezlenen ve doku fosfolipitlerinde ve depo lipitlerinde yer alan palmitik, palmitoleik, stearik, oleik, eikosenoik, dokosanoik ve lignoserik asit ile nervonik asitler; ikincisi ise linoleik (18:2, n6) ve linolenik asitler (18:3, n3) ile başlayan esansiyel yağ asiti metabolizmasıdır. İkinci yağ asiti metabolizması memeliler için esansiyel yağ asiti metabolizması olarak bilinir. Çünkü; bu metabolizmanın başlaması için gerekli olan linoleik asit (18:2 n6) ve linolenik asit (18:3, n3), özellikle karasal ortamda yaşayan memeli organizmalar için Δ -12 desaturaz ve Δ -15 desaturaz

enzimleri bulunmadığı için *de nove* olarak sentezlenemezler; ancak besin yoluyla vücuda alınması gerekir [91-94].

Karasal memelilerin dokularında, doymamış yağ asidi sentezini sağlayan enzim sistemi 9. ile 10. karbon atomları arasında sonlanmaktadır. 10. karbondan daha ileri çift bağ girişini sağlayan enzim sistemi, *de nove* olarak sentezlenen yağ asitleri için söz konusu değildir. Lipit biyosentezinin en önemli bölümünü oluşturan *de nove* yağ asidi sentezi, hücredeki homeostasiyi sağlamada ve hücrenin yaşamı açısından çok önemlidir [95-97]. Hücre yaşamını devam ettirebilmek için değişik kaynaklardan karbonhidrat, protein ve lipit içerikli besinler almak zorundadır. Özellikle bu moleküllerden karbonhidratlar hücre için tercih edilen yakıt molekülleri arasında ilk sırada gelmektedir. Hücre kendisi için gerekli ATP molekülünü sentezledikten sonra, geriye kalan karbonhidratların bir kısmını karaciğer ve kas dokusunda glikojen olarak depolar ve sonra geriye kalan kısmı da *nove* yağ asidi sentezine yönlendirmektedir. Yağ asidi sentezinde hız sınırlayıcı enzim asetil CoA karboksilaz olup, indirgeyici molekül NADPH' tır. Bu enzim insülin hormonun etkisi altında olup, insülin tarafından aktive edilmektedir. Mitokondriden sitosola sitrat ile taşınan asetil CoA, bu enzim tarafından bir CO₂ in ilave edilmesiyle Malonil CoA oluşur ve bu şekilde yağ asidi sentetaz enzimi de aktif hale getirilir. Yağ asidi sentetaz enzim çoklu enzim sistemine sahip olup yine insülin hormonu tarafından aktive edilir. Yağ asidi sentetaz enziminin aktivitesi sonucunda asetil CoA ile başlayan sentez sonunda 16 C'lu palmitoil CoA ve daha sonra palmitik asit (16:0) gibi bir ürün oluşumu ile sonlanır. Bu şekilde gerçekleşen olay, lipogenez olarak adlandırılır ve başlıca olarak da karaciğer, adipoz doku , meme bezleri ve böbrek dokularında aktif şekilde cereyan eder. Lipogenez olayı hücrenin sitoplazmasında meydana gelir. Fakat oluşan ürünler sentezlendikten sonra , bu değişimlere uğratılarak, hücrede değişik bölümlere taşınır. Lipogenez'in son ürünü olarak sentezlenen palmitik asit, mitokondri, endoplazmik retikulum peroksizomlar ve mikrozomlarda iki karbon birimlerinin eklenmesiyle zincir uzatılmasıyla 24 karbonlu lignoserik asite kadar farklı yağ asitlerinin oluşumunu sağlar. Mitokondride asetil Co birimleri eklenmesiyle zincir uzaması gerçekleşirken, endoplazmik retikulumda malonil CoA eklenmesiyle zincir uzaması gerçekleşir. Doku hücrelerinde *de nove* olarak sentezlenen, palmitik, stearik, oleik asit gibi yağ asitleri, aynı zamanda besinlerle alınarak hücre yapısına katılırlar. Buraya kadar anlatılanlar lipogenez ve hücre enerjisi açısından önemlidir. Bu aşamadan sonra yani *de nove* olarak sentezlenen palmitik asit ve zincir uzaması ile elde edilen stearik asit bazı değişikliklere uğratılarak, hücre yapısına katılmadığı zaman , hücre fizyolojisinde anormal olayların ortaya çıkmasına neden olur. Bundan dolayı bazı enzimatik olaylarla doymamış hale getirilerek, hücre fosfolipitlerine katılır ya da hücredeki trigliseridlerde depo edilir. Bu yağ asitlerinin doymamış yağ asidi formu olan palmitoleik (16:1, n9, ve n7) ile

oleik asit (18:1, n9 ne n7), asitlere dönüşümünü katalize eden enzim steroil CoA desaturaz enzimidir. Bu enzim hücre fizyolojisi açısından büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda steroil CoA desaturaz (SCD) enziminin memelilerin birçok dokusunda bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca fare ve sıçan dokularında da varlığı tespit edilmiştir. SCD enziminin SCD, SCD₁ ve SCD₂ olmak üzere değişik izozimleri olduğu tespit edilmiştir[98,99].

İnsanlarda ve memeliler grubunun diğer üyelerinde *de novo* olarak sentezlenen ve monoenoik yağ asidi sentezi dışındaki, diğer yağ asidi metabolizması, aşırı doymamış yağ asitlerinin sentezlendiği, esansiyel yağ asiti metabolizmasıdır. Esansiyel yağ asiti metabolizması bütün dokularda linoleik asit (18:2, n6) ve linoleik asit (18:3, n3) yağ asitleriyle başlar. Bu yağ asitlerinin metabolizması zincir uzatılması ve hidrokarbon zincire çift bağ girişini sağlayan enzimlerin aktivitesiyle devam eder. 18:2, n6 ve 18:3, n3 yağ asitleri, memelilerde Delta 12 desaturaz ve Delta 15 desaturaz enzimleri bulunmadığı için bu yağ asitlerini sentezleyemezler. Bunlar besinler yoluyla memeliler tarafından alındığı için esansiyel yağ asidi olarak bilinirler. Bu yağ asitleri, memelilerin hücrelerinde bulunan Delta 6 desaturaz ve Delta 5 desaturaz enzimlerinin aktivitesiyle, linoleik asitler (18:2, n6), eikosadienoik asit (20:2, n6) eikosadienoik asit (20:3, n6), araşidonik asit (20:4, n6), dekosadienoik asit (22:2, n6), dekosatetroenoik asit (22:4, n6), dekosapentaenoik asit (22:5, n6) gibi daha uzun zincirli ve aşırı doymamış yağ asitlerinin meydana gelmesini katalize ederler [91,100].

Linolenik asidin (18:3, n3) bu enzimler tarafından kullanılmasıyla steridonik asit (18:4, n3), eikosadienoik asit (20:5, n3), dekosadienoik asit (22:5, n3) ve dokosaheksaenoik asit (22:6, n3) gibi uzun zincirli ve aşırı doymamış yağ asitlerinin oluşumu meydana gelir. Linoleik asit ve linoleik asitlerin Delta 6 ve Delta 5 desaturaz enzimleri tarafından substrat olarak kullanıldığı ve zincir uzatılmasının meydana geldiği metabolik yola Delta 6 desaturasyon yolu adı verilir [91,100].

Bunlardan biri olan araşidonik asit (20:4), yapısında cis formunda dört adet doymamış çift bağ taşıyan aşırı doymamış yağ asididir. Araşidonik asit hücre sitoplazmasına ya hücrenin membranlarından fosfolipaz A₂ enziminin aktivitesiyle serbest bırakılır ya da kan dolaşım dolaşımından hücreler tarafından alınır. Hücre içindeki serbest halde bulunan araşidonik asit, muhtemelen üç metabolik yola gönderilir. Bunlardan birincisi hücre dışına diffize edilir. İkincisi hücre membran fosfolipitlerine tekrar bağlanır ve üçüncüsü de metabolize edilerek başka moleküllerinin meydana gelmesini sağlar.

Araşidonik asidin metabolize edilmesinde üç farklı enzim aktif olarak kullanılır. Bunlardan siklooksigenaz enziminin aktivitesiyle lökotrienler ve hidroksitetra-enoik asitler ve epoksigenaz enziminin aktivitesiyle de epoksitler meydana gelir. Hem araşidonik asit ve hem de dokosaheksaenoik asitin, normal düzeylerde bütün dokularda önemli fonksiyonlara sahip

olduğu belirtilmiştir. Ancak araşidonik asitin miktarının normal sınırların üzerinde artması anormal metabolik bir olay olarak tanımlanmaktadır [101,102].

Delta 6 desatürasyon yolu olarak bilinen esansiyal yağ asidi metabolizmasında en önemli son ürünlerin birçok dokuda araşidonik asit ve dekosaheksaenoik asit olduğu görülmektedir [103]. Araşidonik asit ve dekosaheksaenoik asit gibi aşırı doymamış yağ asitlerinin başlıca olarak beyin gelişimi, kalbin fonksiyonları, inflamatori cevaplar ve dengenin sağlanmasında esansiyal oldukları ifade edilmiştir [104].

Kolesterol yüksekliği ile Alzheimer hastalığı oluşması arasında pozitif bir ilişki olduğu ve epidemiyolojik çalışmalarda kolesterolü düşük olanlarda Alzheimer hastalığı rastlanma oranının çok düşük olduğu rapor edilmiştir [76].

Kolesterol hücre membranının önemli bileşenlerinden biridir. Membranda önemli fonksiyonlara sahiptir. Bundan dolayı aşırı artışı veya azalışı hücre faaliyetleri yönünden önemlidir [105]. Kolesterol bütün hücrelerde bulunan ve hücrelerin membran kısmında hareketliliği kontrol eden bir moleküldür. Hücre membranındaki miktarı arttığı zaman, hücre membranında yer alan fosfolipitleri yağ asiti zincirlerinin hareketliliğini kısıtlar. Azaldığı zaman ise hücre zarında kristalize olma eğilimi artar. Her iki durumda da hücre fonksiyonu açısından önemlidir [82]. Yağ asitleri membrandaki diğer bileşiklerle etkileşir. Bu yapılar kolesterol, protein ve fosfolipitlerdir [62].

Çeşitli dokularda özellikle beyin dokusunda membran içindeki fosfolipitler ve kolestrol oranı birçok prosesle ilgilidir. Proteinlerin aktivitesi mikro çevresel etkilerden etkilenebilir. Demirin ve diğer metallerin anormal olarak toplanması Alzheimer (AD) , Parkinson hastalığı (PD) gibi nöropatolojik hastalıklara sebep verir. Serbest radikaller bu tür hastalıkların temelinde önemli rol oynar [63].

Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidatif modifikasyonu atherojenik reaksiyonlarda önemlidir ve kronik kalp hastalıklarında ölümcül etkileri vardır. Antioksidanlar atherojenesis olayında LDL oksidasyonunu inhibe eder. Günümüzde flavonoidler ve fenolik asitlerle yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarında LDL oksidasyonunu azalttığı tespit edilmiştir. Bu olay özellikle greyfurt suyundaki fenolik bileşiklerinin *in vitro* çalışmalarında insanlarda LDL oksidasyonunu engellediği açıkça gözlenmiştir [80].

Serumdaki lipit miktarının yüksek olması kalp hastalıklarıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol değerindeki artışın hiperkolesterolemiye neden olduğu ve bununla kalp hastalıkları, karaciğer, böbreklerde bozukluğa neden olduğu bildirilmektedir. Plazmada LDL kolesterolün artmasıyla subendotelyal bölgede depolanma ve inflamatuvar hücre yanıtının başladığı kabul edilir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, insanlarda total ve LDL kolesterol düzeyleri yükseldikçe

koroner kalp hastalıkları riskinin arttığı bildirilmektedir. LDL'nin oksidatif değişimi ile ateroskleroz patojeni üzerinde önemli olduğu belirtilmiştir. Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) ile kronik hastalıklar arasında ters bir orantı vardır. Bu hastalıklarda LDL kolesterol ve çok düşük yoğunluklu (VLDL) kolesterol konsantrasyonlarında artış olduğu belirtilmektedir [106].

Yüksek kolesterol düzeylerinin kalp hastalıklarına yol açar. Bu ilişki şu kanıtlarda gösterilebilir. Bunlar:

- Histopatolojik: Kronik kalp hastalıklarına neden olan aterosklerojenik lezyonlar LDL kolesterolü içerir.
- Hayvan deneyleri: İnsanlar hayvanlar aleminin diğer canlılarına göre daha yüksek kolesterol düzeylerine sahiptir. Eğer bu canlılarda da yüksek kolesterol düzeyleri oluşturulursa onlarda da damar sertleşmesi oluşur.
- Epidemiyolojik çalışmalar: Kronik kalp hastalıkları ile serum kolesterol düzeyleri arasında ilişki çok geniş gruplarda yapılan kolesterol ölçümleri ve hasta kayıtlarıyla gösterilmiştir.
- Genetik koşullar: Ailesel hiperkolesterolemi LDL reseptörlerinde eksikliğinin olduğu genetik bir hastalıktır. Bu durum erken yaşlarda görülen koroner kalp hastalıklarına yol açan yüksek kolesterol düzeylerine neden olur.
- Diyetle serum kolesterol düzeylerinin düşürülmesi ile hastalığı azaltmaktadır [107].

2.11. Çalışmanın Amacı

Sunulan çalışmada H_2O_2 ve $AlCl_3$ verilen sıçanların serum, beyin ve karaciğer dokularında oluşturulacak oksidatif stresse bağlı hasarların giderilmesi ve yıkımın geciktirilmesinde polifenol türevleri maddelerden Hesperetin ve Ellagik asitin etkisi araştırıldı. Bu zararlı etkileri gideren antioksidan etkiye sahip bazı enzimlerin aktivite değişimleri, dokulardaki vitamin E, MDA seviyelerindeki değişimler, dokulardaki lipid düzeylerinden doymuş, doymamış yağ asitlerinin düzeyleri, total kolesterol, serum lipid bileşenleri düzeylerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Sonuçlar ışığında, Ellagik asit ve Hesperetin'in oksidatif strese karşı etkinliği incelenmiştir.

3. MATERİYAL ve METOD

3.1. Kimyasal Maddeler ve Organik Çözücüler

Asetonitril, kloroform, metanol, n-hekzan, izopropanol, absolüt etil alkol, sodyum klorür, potasyum bikarbonat, sodyum perklorat, yağ asidi metil esteri standartları (doymuş ve doymamış türleri), kolesterol, α - tokoferol, α - tokoferol asetat, vitamin standartları, sülfürik asit, hidroklorik asit, tiobarbiturik asit, trikloroasetik asit, hidrojen peroksit, amonyum moliblat, fosfat tamponu, EDTA, sodyum azit, redükte NADPH, okside glutatyon redüktaz (GSSG), GSH, Tris-EDTA tamponu, 5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoik asit, Ellagik asit, Hesperetin, alüminyum klorür, eter, azot, fizyolojik su.

3.2. İnceleme Materyali

Deneyisel uygulama, ağırlıkları birbirine yakın erkek sprague-davley albino sıçanların beyin, karaciğer dokuları ve serumu.

3.3. Kullanılacak Yardımcı Aletler ve Cihazlar

Santrifuj, homojenizatör, gaz kromatografi, HPLC cihazı, UV spektrofotometre, vorteks, otomatik pipetler, derin dondurucu, vida kapaklı deney tüpleri ve santrifuj tüpleri.

3.4. Deney Hayvanları

Deneyisel çalışmada kullanılan erkek sprague-davley albino cinsi sıçanlar, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneyisel Araştırma Merkezi (FÜTDAM)'nden temin edildi ve aynı yerde deneyisel uygulama gerçekleştirildi. Sıçanlar havalandırma sistemi bulunan bir ortamda özel olarak hazırlanmış ve her gün altları temizlenen kafeslerde beslendi. Yemler, özel çelik kaplarda ve su ise paslanmaz çelik bilyeli biberonlarda normal çeşme suyu olarak verildi. Deney hayvanları Elazığ Yem Fabrikasında özel olarak hazırlanan pelletler halindeki sıçan yemleriyle beslendi. Sıçanlara verilen yemin bileşiminde bulunan katkı maddeleri Tablo 2.5'de

gösterilmiştir. Sıçanların deneysel uygulama yapılacak safhaya kadar bakımlarına bu şekilde devam edildi.

Tablo 2.5. Deney Hayvanları Yem % Bileşimleri

Yem Maddeleri	% Bileşimleri
Buğday	10
Mısır	21
Arpa	14
Kepek	8
Soya Küspesi	25
Balık Unu	8
E-Kemik Unu	4
Melas	4
Tuz	4
*Vitamin Karması	1
**Mineral Karması	1

*Vitamin karması: Deney hayvanlarına verilen yemlerin vitamin karmasında A, D3, E, K, B1, B2, B6, B12 vitaminleri ile nikotinamid, folik asit, D-biotin ve kolin klorit bulunmaktadır.

**Mineral karması: Mangan, demir, çinko, bakır, iyot, kobalt, selenyum ve kalsiyumdan oluşmuştur.

Deneysel çalışmalara başlamadan önce, çıkabilecek aksaklıkların asgariye indirilmesi amacıyla ön çalışma yapıldı. Deney hayvanlarının bulundukları ortamın sıcaklığı 22-25 °C arasında sabit tutuldu ve hayvanlar 12 saat ışık altında ve 12 saatte karanlıkta takip edildi. Deneysel çalışmalarda ortalama ağırlıkları 260 gr (260 ±40 gr) olan toplam 80 adet 4 aylık spraque-dawley albino cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Bu ratlar dokuz gruba ayrılmıştır. Bu gruplar ve gruplara verilen madde konsantrasyonları aşağıda belirtilmiştir.

1. Kontrol grubu
2. Ellagik asit grubu
3. Hesperetin grubu
4. H₂O₂ grubu
5. AlCl₃ grubu
6. H₂O₂ + Ellagik asit grubu
7. H₂O₂ + Hesperetin grubu
8. AlCl₃ + Ellagik asit grubu
9. AlCl₃ + Hesperetin grubu

Kontrol grubuna mısır özü yağı verildi. Ellagik asit 12 mg/kg, Hesperetin 75 mg/kg, $AlCl_3$ 8,3 mg/kg, H_2O_2 20 mg/kg düzeyinde sıçanlara verilmiştir. $AlCl_3$, H_2O_2 çözeltileri distile suda hazırlanarak verilmiştir. Ellagik asit ve Hesperetin mısır özü yağında hazırlanarak verilmiştir. H_2O_2 ve $AlCl_3$ gruplarına ayrıca mısır özü yağı standart olarak da verildi. Sıçanlara maddeler intraperitoneal ve gavaj yoluyla gün aşırı verildi. Ellagik asit ve Hesperetin maddeleri ağızdan gavaj ile verildi. $AlCl_3$ ve H_2O_2 maddeleri ise intraperitoneal yolla yapıldı. Deney süresi sonunda doku ve serum örnekleri alınarak analize kadar $-20^{\circ}C$ 'de bekletildi.

3.5. Biyolojik Örneklerin Lipid Bileşimi İçindeki Kolesterol Miktarının HPLC Cihazı ile Analizi

1. 0,3 g doku örneği tartıldı ve 2 ml asetonyitril/izopropanol (70:30, v/v) karışımı ile 1 dakika süreyle homojenize edildi.
2. Doku homojenizati 2 ml'lik ependorf tüpler içerisine alınarak $4^{\circ}C$ de 10 dakika $6000 \times g$ 'de santrifüj edilerek doku peletinden ayrıldı. Süpernatant kısımdan 1 ml otosampler viallerine alınarak HPLC cihazında analiz edildi.
3. Kolesterol analizinde mobil faz olarak % 70 asetonyitril ve % 30 izopropanol karışımı kullanıldı. Mobil fazın 1 dakikada akış miktarı 1 ml/dakika olarak belirlendi. Kolon sıcaklığı $40^{\circ}C$ de tutuldu [108].
4. Kolesterol analizi için supelcosil LC 18 DB (250 x 4.6 mm, 5 μm) kolon kullanıldı. Analiz UV dedektörde yapıldı ve dedeksiyon dalga boyu 202 nm olarak alındı [109].
5. Kolesterolün kolondan çıkış süresinin (alınma süresi) 10 dakika içinde gerçekleştiği gözlemlendi.
6. Kolesterol miktarı dokularda $\mu mol/g$ doku olarak hesaplandı.

3.6. Biyolojik Örneklerdeki E Vitamini Miktarlarının HPLC Cihazı ile Analizi

1. 0,3 g doku örneği tartıldı ve 2 ml asetonyitril/metanol (3/1, v/v) karışımı ile 1 dakika süreyle homojenize edildi.
2. Doku homojenizati 2 ml'lik ependorf tüpler içerisine alınarak $4^{\circ}C$ de 10 dakika $6000 \times g$ 'de santrifüj edilerek doku pelletinden ayrıldı. Süpernatant kısımdan 1 ml otosampler viallerine alınarak HPLC cihazında analiz edildi.

3. HPLC analizinde mobil faz olarak % 75 asetonitril ve % 25 metanol karışımı kullanıldı. Mobil fazın akış miktarı 1 ml/dakika olarak belirlendi. Analitik kolonun sıcaklığı 40 °C de tutuldu.

4. Süpelcosil LC 18 DB (250 x 4.6 mm, 5 µm; Sigma, USA) kolonu kullanıldı. Dedeksiyon dalga boyu E vitamini için 215 nm'dir [109].

5. E vitamini miktarı dokularda µg/g doku olarak hesaplandı.

Cihazda pompa olarak LC-10ADVP, UV dedektör olarak SPD-10AVP, kolon fırını olarak CTO-10ASVP, otosampler olarak SIL-10ADVP, degasser olarak DGU-14AVP üniteleri (Shimadzu, Kyoto Japan) kullanıldı. Hesaplamalar Class VP software (6.12 SP 5) programı ile yapıldı. Örneklerle ait HPLC analizleri Shimadzu marka VP serisi ful tam otomatik yüksek basıçlı sıvı kromatografi (HPLC) cihazı ile yapıldı.

3.7. Lipidlerin Ekstraksiyonu

Doku örneklerinden lipidlerin ekstraksiyonu 3:2 (v/v) hekzan izopropanol karışımın kullanıldığı Hara ve Radin metoduyla yapıldı [110]. Bunun için; 0.5-1 g doku örneği 3:2 (v/v) oranında 5 ml hekzan-izopropanol karışımı içinde 30 sn süreyle homojenize edildi. Homojenizasyon kabı 2 ml parçalama çözeltisi ile yıkandı ve santrifüj tüplerine alındı. Daha sonra 4500 rpm'de 10 dk süreyle santrifüj edilen doku örneklerinden üst supernatant kısım alınarak ağzı kapaklı deney tüplerine konuldu.

3.7.1. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Hazırlanması

Lipitler içinde bulunan yağ asitlerinin gaz kromatografik analizinin yapılabilmesi için polar olmayan uçucu ve kararlı yapıya sahip olan metil esterleri gibi türevlerine dönüştürülmesi gerekir [111].

Metil esteri hazırlamak için hekzan/izopropanol fazı içindeki lipit ekstraktı 30 ml'lik sızdırma yapmayan deney tüplerine alındı. Üzerine % 2'lik metanolik sülfirik asitten 5 ml ilave edildi, vorteks ile iyice karışmaları sağlandı. Bu karışım 50 °C lik etüvde 15 saat süre ile metilleşmeye bırakıldı. Tüpler etüvden çıkarıldı oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve 5 ml % 5 lik sodyum klorür ilave edilerek iyice karıştırıldı. Tüpler içinde oluşan yağ asidi metil esterleri 5 ml hekzan ile ekstrakte edildi ve hekzan fazı pipetle alınarak, 5 ml % 2 lik KHCO₃ ile muamele edildi ve fazların ayrılması için 4 saat bekletildi. Daha sonra metil esterlerini içeren karışım, 45 °C de ve azot akımı altında çözücüsü uçuruldu, 1 ml hekzan ile çözülerek 2 ml'lik ağzı kapaklı otosampler vialleri içine alınarak gaz kromatografisinde analiz edildi.

3.7.2. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Gaz Kromatografik Analizi

Lipit ekstraktı içindeki yağ asitleri metil esterlerine dönüştürüldükten sonra SHIMADZU GC 17 Ver. 3 gaz kromatografisi ile analiz edildi. Bu analiz için 25 m uzunluğunda, 0,25 µm iç çapında ve PERMABOND 25 mikron film kalınlığına sahip Machery-Nagel (Germany) kapiller kolon kullanıldı. Analiz sırasında kolon sıcaklığı 120- 220 °C, enjeksiyon sıcaklığı 240 °C ve dedektör sıcaklığı 280 °C olarak tutuldu. Kolon sıcaklık programı 120 °C'den 220 °C'ye kadar ayarlandı. Sıcaklık artışı 200 °C'ye kadar 5 °C /dk ve 200 °C'den 220 °C'ye kadar 4 °C/dk olarak belirlendi. 220 °C'de 8 dakika tutuldu ve toplam süre 35 dakika olarak belirlendi. Taşıyıcı gaz olarak azot gazı kullanıldı. Analiz sırasında örnekler için yağ asidi metil esterlerinin analizinden önce, standart yağ asidi metil esterlerine ait karışımlar enjekte edilerek, her bir yağ asidinin alıkonma süreleri belirlendi. Bu işlemten sonra gerekli programlama yapılarak örnekler için yağ asidi metil esterleri karışımlarının analizi yapıldı.

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

3.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 10.0 programı ile yapıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırma Varyans analizi (ANOVA) yapılarak ve gruplar arasındaki farklılıklar LSD testinin uygulanması ile bulundu.

3.9. Lipit Peroksidasyon Tayini

Lipit Peroksidasyon miktarı, tiobarbiturik asit reaktif türlerinin konsantrasyonuna göre ölçüldü [112]. Malondialdehit (MDA) miktarı, lipit peroksidasyonun göstergesi olarak belirtilmektedir. Örnek numuneden bir hacim ve stok çözeltiden iki hacim (0,25 N HCl içerisinde % 0,375 tiobarbiturik asit ve % 15 trikloroasetik asit) santrifüj tüpünde karıştırıldı. Çözelti 15 dakika kaynar suda ısıtıldı ve soğutuldu. Çökelti 2500 rpm de 10 dakika santrifüjlenerek ayırım sağlandı. Sonra 532 nm de test örnekleri okundu. Lipit Peroksidasyon miktarı nmol/ml olarak belirtilmektedir. Deneysel çalışmada UV-1700 Shimadzu marka spektrofotometre kullanıldı.

3.10. Serum Katalaz Enzim Aktivitesi Tayini

Serum katalaz aktivitesi Goth'ın açıklamış olduğu metoda göre yapıldı [113]. 0,2 ml serum plazma  rneği alınarak 1,0 ml substratta (pH=7 de 50 mM fosfat tamponu içinde her milimetre içerisinde 65 mikromol H₂O₂ içermektedir) 37  C de 60 saniye inkube edilerek, bu enzimatik reaksiyon 32.4 mM amonyum moliblat ile sona erdirilmiştir.  rnek numune 405 nm de köre karşı spektrofotometre de ölçümleri alındı. Katalaz aktivitesi ku/L olarak ifade edildi. Dokularda katalaz aktivitesi Aebi (1974) metoduna göre yapıldı [114]. Deneysel  alışmada UV-1700 Shimadzu marka spektrofotometre kullanıldı.

3.11. Serum ve Doku GSH-Px Enzim Aktivitesi Tayini

GSH-Px aktivitesi Lawrence ve Burk metoduna göre ölçümü yapıldı [115]. Reaksiyon karışımında 50 mM potasyum fosfat tamponu (pH=7), 1 mM EDTA, 1 mM sodyum azide, 0,2 mM redükte NADPH, 1 EU /ml okside glutatyon reduktaz (GSSG) , 1 mM GSH , 0,2 mM H₂O₂ içermektedir. Enzim kaynağından 0,1 ml alınarak, 0,8 ml yukarıdaki karışımdan ilave edilir. Bu ilave karışıma 0,1 mL peroksit solüsyonu ilave edilerek reaksiyon başlatılmadan önce 25 C de inkube edildi. 5 dakika içerisinde 340 nm de absorbansları ölçülerek alındı. Sonuçlar IU/g protein olarak ifade edilir. Protein miktarı da Lowry metoduna göre ölçüldü [116]. Deneysel  alışmada UV-1700 Shimadzu marka spektrofotometre kullanıldı.

3.12. Serum ve Doku GSH Tayini

 rnek GSH miktarı Sedlak ve Lindsay metodu kullanılarak 412 nm de ölçümü yapıldı. Örnekler % 50 TCA (triklorasetik asit) ile   kt r ld  ve 5 dakika 1000xg de santrifüj edildi. Çöktürülen  rneğin üst fazından 0,5 ml alınarak 2 ml Tris-EDTA tamponu (0,2 M, pH=8,9) ve 0,1 ml 0,01 M 5,5'-ditiyo-bis-2-nitrobenzoik asit ilave edildi. Bu karışım oda sıcaklığında 5 dakika bekletildi ve spektrofotometrede 412 nm de absorbansları ölçülerek alındı [117]. Deneysel  alışmada UV-1700 Shimadzu marka spektrofotometre kullanıldı.

3.13. Serum lipitleri ve total protein tayini

Örneklerdeki serum, lipit ve total protein düzeylerinin ölçülmesinde Olympus AU 600 (Olympus Optical Co Ltd, Japan) marka klinik otoanalizörü kullanıldı. Serum lipitlerinden; Total Kolesterol Katalog No: OSR 6516), HDL-Kolesterol (Katalog No: OSR 6133) , LDL Kolesterol (Katalog No: OSR 6133) ve Trigliserit (Katalog No: OSR 6133) düzeyleri ile Total protein (Katalog No: OSR 6132) Olympus marka kitler kullanılarak kit içeriğine uygun enzimatik yöntemler ile ölçüldü.

4. BULGULAR

4.1. Serum ve Dokularda MDA Değerlendirilmesi

Tablo 4.1. Serum ve dokuların MDA değişimleri

Gruplar	Grup Sayısı	Serum MDA nmol/mL	Karaciğer MDA nmol/mL	Beyin MDA nmol/mL
K	6	6,65±0,27	14,93±0,35	8,60±0,35
HE	6	9,85±0,22 ^c	21,13±0,78 ^c	11,92±0,28 ^c
AE	6	10,80±0,33 ^c	21,67±0,62 ^c	14,71±1,01 ^c
A	6	12,23±0,29 ^c	24,33±0,43 ^c	16,05±0,21 ^c
AHES	6	11,03±0,30 ^c	20,08±0,48 ^c	10,92±0,28 ^c
HHES	6	12,58±0,10 ^c	24,53±0,45 ^c	15,06±0,15 ^c
H	6	11,50±0,15 ^c	21,83±0,52 ^c	14,44±0,47 ^c
HES	6	10,86±0,27 ^c	19,83±0,74 ^c	12,31±0,18 ^c
E	6	8,91±0,23 ^c	16,78±0,66 ^a	10,68±0,19 ^c

a: p<0.05 b: p<0.01 c: p<0.001 d: p<0.0001

K: Kontrol Grubu

E: Ellagik asit Grubu

HES: Hesperetin Grubu

A: Alüminyum klorür Grubu

H: Hidrojenperoksit Grubu

HE: Hidrojenperoksit+ Ellagik asit Grubu

HHES: Hidrojenperoksit+ Hesperetin Grubu

AE: Alüminyum klorür+ Ellagik asit Grubu

AHES: Alüminyum klorür+ Hesperetin Grubu

Serum MDA düzeyleri karşılaştırıldığında H ve A grupları MDA düzeyleri K grubuna göre yüksek çıktığı saptanmıştır (p<0.001). E ve HES grupları MDA düzeyleri K grubuna göre yüksek çıkarken (p< 0.001), bu grupların MDA düzeyleri H ve A gruplarına göre düşük çıktığı gözlemlendi (p<0.001). HE grubu MDA düzeyi H grubuna göre düşük çıktığı tespit edildi (p<0.001). AE grubu MDA düzeyi A grubu MDA düzeyinden düşük çıktığı saptanmıştır (p<0.001). HES grubu MDA düzeyi A ve H gruplarına göre düşük çıktığı tespit edildi (p<0.001, p<0.05). AHES grubu MDA düzeyi A grubu MDA düzeyine göre düşük çıktığı saptanmıştır (p<0.001).

Beyin dokusu MDA düzeyleri karşılaştırıldığında; A ve H grupları MDA düzeyleri K grubuna göre oldukça yüksek çıktığı görülmüştür (p<0.001). A grubunun MDA düzeyi E grubuna göre yüksek çıktığı saptanmıştır (p<0.001). AE grubu MDA düzeyi A grubuna göre düşük çıktığı tespit edildi (p<0.05). H grubu MDA düzeyi E grubuna göre yüksek çıktığı

gözlenmiştir ($p<0.001$). HE grubunun MDA düzeyi de H grubuna göre düşük çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). A grubu MDA düzeyi HES grubuna göre yüksek çıktığı tespit edildi ($p<0.001$). AHES grubu MDA düzeyi de A grubuna göre düşük çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). HHES grubu MDA düzeyi H grubu arasında anlamsal fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). HHES ve AHES grupları MDA düzeyleri K grubuna göre yüksek çıktığı gözlemlenmiştir.

Karaciğer dokusu MDA düzeyleri karşılaştırıldığında; H ve A gruplarının MDA düzeyleri K grubuna göre yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.001$). A grubunun MDA düzeyi E grubuna göre yüksek çıktığı gözlenmiştir ($p<0.001$). AE grubu MDA düzeyi A grubuna göre düşük çıktığı tespit edilmiştir ($p<0.01$). H grubu MDA düzeyi E grubuna göre yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). H grubu MDA düzeyi HE grubu arasında anlamsal fark gözlenmemiştir. HES grubu MDA düzeyi K grubuna göre yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). HHES grubu MDA düzeyi H grubundan yüksek çıktığı tespit edildi ($p<0.01$). A grubu MDA düzeyi HES grubundan yüksek çıktığı gözlenmiştir ($p<0.001$). AHES grubu MDA düzeyi de A grubuna göre düşük çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$).

4.2. Serum ve Dokuların Katalaz Enzim Aktivite Değerlendirilmesi

Tablo 4.2. Serum ve dokuların katalaz enzim aktivite değişimleri

Gruplar	Grup Sayısı	Serum Katalaz (ku/L)	Karaciğer katalaz (ku/L)	Beyin katalaz (ku/L)
K	6	57,45±2,58	33,53±0,90	21,19±1,58
HE	6	105,91±2,47 ^c	137,98±3,19 ^c	120,57±5,12 ^c
AE	6	150,58±4,65 ^c	166,84±4,58 ^c	124,01±10,33 ^c
A	6	90,79±3,19 ^b	99,15±1,01 ^c	112,92±3,79 ^c
AHES	6	156,73±5,11 ^c	183,18±5,15 ^c	138,21±5,74 ^c
HHES	6	222,88±15,78 ^c	178,35±7,63 ^c	95,74±3,19 ^c
H	6	144,15±2,73 ^c	141,40±6,95 ^c	113,89±4,73 ^c
HES	6	174,95±7,84 ^c	157,40±9,57 ^c	122,91±0,94 ^c
E	6	145,16±2,06 ^c	174,34±6,15 ^c	70,26±3,34 ^c

a: $p<0.05$ b: $p<0.01$ c: $p<0.001$ d: $p<0.0001$

Serumdaki katalaz enzim aktivite düzeyleri incelendiğinde; bütün grupların K grubuna göre yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). E grubu katalaz enzim düzeyi ile H grubu enzim düzeyi arasında anlamsal fark gözlenmediği saptanmıştır ($p>0.05$). Ancak HE grubu katalaz enzim seviyesi E ve H grubu katalaz enzim düzeylerine göre düşük çıktığı tespit edildi ($p<0.01$, $p<0.01$). HHES grubu katalaz enzim düzeyi H ve HES gruplarına göre fazla çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). AE grubu katalaz enzim düzeyi E grubu katalaz enzim düzeyi ile arasında anlamsal fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). A grubuna göre AE ve E grupları katalaz enzim seviyesi fazla çıktığı gözlenmiştir ($p<0.001$).

Karaciğer dokusu katalaz enzim aktivite düzeyleri incelendiğinde; bütün grupların enzim düzeyleri K grubu düzeyinden yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). HHES grubu katalaz düzeyi H ve HES gruplarına göre yüksek çıktığı tespit edildi ($p<0.001$, $p<0.05$). AHES grubu katalaz düzeyi A ve HES gruplarına göre yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$, $p<0.01$). E grubu katalaz düzeyi HE ve H enzim düzeylerinden yüksek çıktığı gözlemlendi ($p<0.001$). E grubu katalaz düzeyi A grubu katalaz düzeyinden yüksek çıktığı ($p<0.001$), AE grubuyla anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Beyin dokusu katalaz enzim aktivite düzeyleri incelendiğinde, tüm grupların enzim düzeyleri K grubundan yüksek çıktığı saptanmıştır. HE katalaz enzim düzeyi H grubu katalaz enzim düzeyine göre anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$). HE grubunun katalaz enzim düzeyi E grubuna göre yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). AE grubu katalaz enzim düzeyi A grubuna göre anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$). AE grubu katalaz enzim düzeyi E grubuna göre yüksek çıktığı tespit edildi ($p<0.001$). AHES grubu katalaz enzim düzeyi A grubundan ($p<0.001$) ve HES grubundan ($p<0.05$) yüksek çıktığı saptanmıştır. HES grubu katalaz enzim düzeyi HHES grubundan yüksek çıktığı tespit edildi ($p<0.001$). Aynı şekilde HES grubu katalaz enzim düzeyi H grubundan yüksek çıktığı bulundu ($p<0.05$).

4.3. Serum ve Dokulardaki GSH Değerlendirilmesi

Tablo 4.3. Serum ve dokuların GSH düzeyleri değişimleri

Gruplar	Grup Sayısı	Serum GSH (nmol/mL)	Karaciğer GSH (nmol/mL)	Beyin GSH (nmol/mL)
K	6	0,23±0.01	2,78±0.05	2,27±0,10
HE	6	0,24±0.01	3,36±0,13^a	2,72±0,26
AE	6	0,26±0.01^b	3,35±0,19^a	2,98±0,26^b
A	6	0,24±0.01	2,63±0,21	3,46±0,15^c
AHES	6	0,24±0.01	3,43±0,16^a	3,02±0,10^b
HHES	6	0,24±0.01	3,77±0,11^c	2,99±0,18^b
H	6	0,25±0.01^a	3,48±0,14^a	2,92±0.08^b
HES	6	0,23±0.01	3,58±0,15^b	2,96±0.09^b
E	6	0,25±0.01^a	3,24±0,22	2,78±0.06^a

a: $p<0.05$ b: $p<0.01$ c: $p<0.001$ d: $p<0.0001$

Karaciğer dokusu GSH düzeyi incelendiğinde; E grubu GSH düzeyi K grubu arasında anlamsal fark gözlenmemişken, E grubu nispeten yüksek çıktığı saptanmıştır ($p>0.05$). E grubunun GSH düzeyi A grubundan fazla çıktığı tespit edildi ($p<0.05$). AE grubunun GSH düzeyi de A grubundan yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.01$). E grubu, HE ve H grubu GSH düzeyleri arasında anlamsal fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Ancak HE grubunun GSH düzeyi H grubu GSH düzeyinden nispeten az, E grubu GSH düzeyinden nispeten fazla çıktığı saptanmıştır. HES grubu GSH düzeyi K grubundan fazla çıktığı saptanmıştır ($p<0.01$). HES grubu GSH düzeyi A grubu GSH düzeyinden fazla çıktığı tespit edilmiştir ($p<0.001$). AHES

grubunun GSH düzeyi ile HES grubu arasında anlamsal fark gözlenmemişken ($p>0.05$), AHES grubu GSH düzeyi nispeten az çıktığı saptanmıştır. AHES grubu GSH düzeyi A grubundan fazla çıktığı tespit edildi ($p<0.01$). HES, HHES, H grupları arasında anlamsal fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Ancak HHES grubunun HES ve H grupları GSH düzeylerinden nispeten fazla çıktığı saptanmıştır

Beyin dokusu GSH düzeyleri incelendiğinde; E grubu GSH düzeyi K grubuna göre fazla çıktığı saptanmıştır ($p<0.05$). E grubu GSH düzeyi ile AE grubu arasında anlamsal fark gözlenmemişken ($p>0.05$), AE grubunun nispeten fazla çıktığı saptanmıştır. E grubu GSH düzeyi A grubundan az çıktığı gözlemlendi ($p<0.01$). E grubu GSH düzeyi H grubu GSH düzeyleri arasında anlamsal fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). E ve HE grupları GSH düzeyleri birbirine çok yakın değerlerde çıkarken, bu grupların H grubu GSH düzeyinden nispeten az çıktığı gözlemlendi ($p>0.05$). HES grubu GSH düzeyi K grubundan fazla çıktığı saptanmıştır ($p<0.01$). A grubu GSH düzeyi HES grubu GSH düzeyinden fazla çıktığı tespit edildi ($p<0.05$). AHES, A ve HES grupları arasında anlamsal fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Ancak AHES grubu GSH düzeyi A grubundan nispeten az, HES grubundan nispeten fazla çıktığı saptanmıştır. HES, H ve HHES grubu GSH düzeyleri arasında anlamsal fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Ancak HES grubunun GSH düzeyi H grubundan nispeten fazla, HHES grubundan nispeten az çıktığı tespit edilmiştir. A ve H grubunun GSH düzeyi kontrol grubu GSH düzeyinden fazla çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$).

Serum GSH düzeyleri incelendiğinde; H grubu GSH düzeyi K grubuna göre yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.05$). AE grubu GSH düzeyi de K grubundan yüksek çıktığı gözlenmiştir ($p<0.05$). E, HE, H ve K grupları GSH düzeyleri arasında anlamsal fark olmadığı bulundu ($p>0.05$). Ancak E grubu GSH düzeyi HE ve K gruplarından nispeten yüksek çıktığı saptanmıştır. Aynı şekilde E, AE, A ve K grupları arasında anlamsal fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Ancak E grubu GSH düzeyi AE ve K grubundan nispeten fazla çıktığı saptanmıştır. K grubu GSH düzeyi E, HE ve AE grupları GSH düzeylerinden nispeten düşük çıktığı gözlemlendi. HES grubu GSH düzeyi kontrol grubu arasında anlamsal fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$). H grubu GSH düzeyi HES grubundan fazla çıktığı saptanmıştır ($p<0.05$). HHES, K ve H grupları GSH düzeyleri arasında anlamsal fark olmadığı saptanırken ($p>0.05$), HHES grubu GSH düzeyinin K grubundan nispeten fazla, H grubundan nispeten az olduğu saptanmıştır. HES grubu GSH düzeyinin K, A ve AHES grupları arasında anlamsal fark gözlenmediği saptanmıştır ($p>0.05$). Ancak AHES ve A grubunun GSH düzeyleri, HES grubundan nispeten fazla olduğu saptanmıştır.

4.4. Serum ve Dokularda GSH-Px Enzim Aktivite Değerlendirilmesi

Tablo 4.4. Serum ve dokuların GSH-Px enzim aktivite değişimleri

Gruplar	Grup Sayısı	Serum GSH-Px (IU/gr prot)	Karaciğer GSH-Px(IU/gr prot)	Beyin GSH-Px (IU/gr prot)
K	6	0,32±0,03	64,04±2,92	40,33±0,12
HE	6	0,63±0,01^c	59,97±0,94	64,68±3,21^c
AE	6	0,70±0,02^c	53,82±1,07^a	54,17±2,13^c
A	6	0,44±0,01^b	45,44±1,15^c	55,06±1,64^c
AHES	6	0,53±0,02^c	63,19±2,19	45,49±3,51
HHES	6	0,61±0,02^c	77,02±4,92^b	49,50±2,63^b
H	6	0,58±0,02^c	79,13±3,58^c	53,27±1,10^c
HES	6	0,54±0,08^c	62,33±1,14	37,54±1,17
E	6	0,90±0,04^c	81,19±3,80^c	51,58±1,28^c

a: p<0.05 b: p<0.01 c: p<0.001 d: p<0.0001

Serum GSH-Px enzim aktivite düzeyleri incelendiğinde; E grubu GSH-Px enzim düzeyi K grubu, HE ve H grupları GSH-Px düzeylerinden fazla çıkmıştır (p<0.001). HE grubu GSH-Px düzeyi ile H grubu arasında anlamsal fark gözlenmezken, HE grubu GSH-Px düzeyi H grubundan nispeten fazla çıktığı saptanmıştır. E grubu GSH-Px düzeyi A, AE gruplarından fazla çıktığı saptanmıştır (p<0.001). AE grubu GSH-Px düzeyi de A grubundan yüksek çıktığı tespit edildi (p<0.001). HES grubu GSH-Px düzeyi K grubundan fazla çıktığı gözlenmiştir (p<0.001). HES, HHES ve H grupları GSH-Px düzeyleri arasında anlamsal bir fark gözlenmezken (p>0.05), HHES grubu düzeyi H ve HES grupları GSH-Px düzeylerinden nispeten fazla çıktığı saptanmıştır. HES grubu GSH-Px düzeyi A grubundan fazla çıktığı bulundu (p<0.05). HES grubuyla AHES grubu GSH-Px düzeyleri birbirine çok yakın değerler olduğu tespit edildi (p>0.05). Tüm gruplar içerisinde GSH-Px düzeyleri karşılaştırıldığında E grubu düzeyi en fazla düzeyde çıktığı gözlenirken (p<0.001), K grubu ise en düşük düzeyde çıktığı tespit edildi (p<0.001).

Karaciğer GSH-Px enzim aktivite düzeyleri incelendiğinde; E grubu GSH-Px düzeyi K, HE, AE, A grupları düzeylerinden fazla olduğu saptanmıştır (p<0.001). E grubu GSH-Px düzeyi ile H grubu düzeyi arasında anlamsal bir fark gözlenmemişken (p>0.05), HE grubu GSH-Px düzeyi bu gruplardan az çıktığı saptanmıştır (p<0.001). E grubu GSH-Px düzeyi A grubundan fazla çıktığı saptanırken (p<0.001), AE grubu GSH-Px düzeyide A grubundan fazla çıktığı tespit edildi (p<0.05). HES grubu GSH-Px düzeyi H ve HHES grubu GSH-Px düzeylerinden az çıktığı saptanmıştır (p<0.001). HHES grubu GSH-Px düzeyi ile H grubu arasında anlamsal bir fark gözlenmezken (p>0.05), nispeten HHES grubu GSH-Px düzeyi düşük çıkmıştır. HES grubu GSH-Px düzeyi ile AHES grubu arasında anlamsal bir fark gözlenmemiştir (p>0.05). Ancak AHES grubu GSH-Px düzeyi nispeten yüksek çıktığı

saptanmıştır. AHES ve HES grubu GSH-Px düzeyleri A grubundan yüksek çıktığı tespit edildi ($p<0.001$). Serum plazmasında olduğu gibi E grubu GSH-Px düzeyi karaciğerde tüm gruplardan fazla çıktığı gözlemlendi.

Beyin dokusu GSH-Px enzim aktivite düzeyleri incelendiğinde; A grubu GSH-Px düzeyi K grubundan fazla çıktığı tespit edildi ($p<0.001$). A, AE ve E grupları GSH-Px düzeyleri arasında anlamsal bir fark gözlenmezken ($p>0.05$), A grubu GSH-Px düzeyinin nispeten fazla çıktığı saptanmıştır. HE grubu GSH-Px düzeyi E ve H grupları GSH-Px düzeylerinden yüksek çıktığı bulundu ($p<0.001$). HES grubu GSH-Px düzeyi K grubu düzeyleri arasında anlamsal bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). HHES grubu GSH-Px düzeyi de HES grubu GSH-Px düzeyinden fazla çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). AHES grubu GSH-Px düzeyi HES grubu GSH-Px düzeyinden yüksek çıktığı tespit edildi. A grubu GSH-Px düzeyide AHES grubu düzeyinden yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.01$).

4.5. Serum LDL, HDL, VLDL Düzeyleri Değerlendirilmesi

Tablo 4.5. Serum LDL, HDL, VLDL düzeyleri değişimleri

Gruplar	Grup Sayısı	LDL(mg/dL)	HDL(mg/dL)	VLDL(mg/dL)
K	6	18,50±0,50	28,75±0,62	11,50±0,28
HE	6	18,00±0,40	31,75±0,62	10,25±0,62
AE	6	17,20±0,48	31,00±0,83	16,80±0,37^c
A	6	20,60±0,40^a	34,60±1,16^c	10,60±0,60
AHES	6	15,80±0,58^b	27,80±0,37	13,60±0,67^a
HHES	6	19,25±0,47	35,00±1,77^c	17,00±0,70^c
H	6	20,20±0,58	36,20±1,06^c	12,80±0,37
HES	6	15,60±0,24^b	36,20±1,49^c	14,60±0,67^c
E	6	16,60±0,81^a	30,60±0,67	14,00±0,31^b

a: $p<0.05$ b: $p<0.01$ c: $p<0.001$ d: $p<0.0001$

Serum düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyleri incelendiğinde; E grubu LDL seviyesi K grubuna göre düşük çıkmıştır ($p<0.05$). A grubu LDL düzeyi E grubundan yüksek çıkmıştır ($p<0.001$). AE grubu LDL düzeyi ile E grubu arasında istatistiksel fark olmamasına rağmen AE grubu LDL düzeyi nispeten yüksek çıktığı saptanmıştır ($p>0.05$). A grubu LDL düzeyi AE grubundan yüksek çıktığı tespit edildi ($p<0.001$). E grubu LDL seviyesi H grubundan düşük çıktığı bulundu ($p<0.001$). HE grubu ile E grubu arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). HES grubu LDL düzeyi H grubundan düşük çıktığı tespit edildi ($p<0.05$). HES grubu LDL düzeyi K grubundan düşük çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). HES grubu LDL düzeyi H grubundan düşük çıktığı tespit edildi ($p<0.001$). HHES grubu LDL düzeyi HES grubundan yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). H grubu LDL seviyesi HHES grubu arasında istatistiksel fark gözlenmemişken HHES grubu LDL seviyesini nispeten düşük çıktığı

saptanmıştır ($p>0.05$). A grubu LDL düzeyi AHES ve HES gruplarından yüksek çıktığı tespit edildi ($p<0.001$). AHES grubu LDL düzeyi ile HES grubu düzeyleri arasında fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).

Serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyleri incelendiğinde; E grubu HDL düzeyi ile K grubu arasında istatistiksel fark gözlenmemişken ($p>0.05$), E grubunun nispeten yüksek çıktığı saptanmıştır. H grubu HDL düzeyi E ve K grubundan yüksek çıktığı tespit edildi ($P <0.001$). Aynı şekilde H grubu HDL değeri HE grubundan da yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.01$). E grubu HDL düzeyinin A grubundan düşük çıktığı gözlemlendi ($p<0.01$). E ve AE grupları HDL düzeyleri arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). HES grubu HDL değeri K ve AHES grubundan yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). AHES ile K grupları arasında HDL düzeyleri de istatistiksel fark olmadığı gözlenmiştir ($p>0.05$). HES, H ve HHES grupları HDL düzeyleri arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). Bu üç grubun HDL değeri K grubundan yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$).

Serumdaki çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) seviyesi incelendiğinde; E grubu VLDL düzeyinin K grubundan yüksek çıktığı gözlenmiştir ($p<0.01$). A grubu VLDL düzeyi ile K grubu arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). AE grubu VLDL düzeyi A, K ve E gruplarından yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). E grubu VLDL düzeyi HE grubundan yüksek çıktığı tespit edildi ($p<0.001$). HE grubu VLDL düzeyi de H grubundan düşük çıkmıştır ($p<0.01$). HES grubu VLDL düzeyi K grubundan yüksek çıktığı tespit edildi ($p<0.001$). HHES grubu VLDL düzeyi K ve H gruplarından yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). Aynı şekilde HHES grubu HES gruplarından da yüksek çıktığı tespit edildi ($p<0.01$). AHES grubunun VLDL düzeyi K ve A gruplarından yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.05$, $p<0.001$). AHES grubu VLDL düzeyi ile HES grubu arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

4.6. Serum ve Dokulardaki Kolesterol Değerlendirilmesi

Tablo 4.6. Serum ve dokuların kolesterol değişimleri

Gruplar	Grup Sayısı	Serum (mg/dL)	Karaciger (µg/gr)	Beyin(µg/gr)
K	6	58,50±1,19	421,01±11,02	468,75±18,18
HE	6	56,50±1,19	277,42±31,24^b	425,50±39,65
AE	6	58,60±0,81	319,90±18,69^a	526,83±60,14
A	6	61,80±0,96	317,50±43,32^a	1007,60±147,89^c
AHES	6	52,40±2,40^b	405,03±18,53	372,66±54,63
HHES	6	63,00±1,95^a	300,76±21,03^a	277,75±46,82^a
H	6	66,00±1,30^c	207,13±11,59^c	1070,00±97,08^c
HES	6	61,40±1,69	364,83±35,55	1005,71±33,00^c
E	6	55,00±0,54	420,07±63,90	596,00±82,21

a: $p<0.05$ b: $p<0.01$ c: $p<0.001$ d: $p<0.0001$

Serum kolesterol düzeyi incelendiğinde; H grubu kolesterol düzeyi K, E, HE gruplarından yüksek çıktığı tespit edildi ($p<0.001$). HE ve E grubu kolesterol düzeyi ile K grubu düzeyi arasında istatistiksel fark gözlenmezken, E ve HE grupları düzeyinin K grubundan nispeten düşük çıktığı saptanmıştır. HES grubu kolesterol düzeyi ile K grubu düzeyi arasında istatistiksel bir fark gözlenmemiştir. H grubu kolesterol düzeyinin HES grubundan yüksek çıktığı gözlemlendi ($p<0.05$). H grubu ile HHES grupları kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). A grubu kolesterol düzeyi E grubu düzeyinden yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). A, K ve AE grupları arasında istatistiksel fark gözlenmezken, AE grubunun kolesterol düzeyi A grubuna göre anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$). AE grubu kolesterol düzeyi ile K grubu seviyeleri hemen hemen aynı çıktığı saptanmıştır. A grubu kolesterol düzeyi ile K ve HES grupları arasında istatistiksel olarak fark gözlenmemişken ($p>0.05$), A grubu düzeyi nispeten fazla çıkmıştır. Ancak AHES grubu kolesterol düzeyi A, K ve HES gruplarından düşük çıktığı saptanmıştır ($p<0.01$).

Beyin dokusu kolesterol düzeyleri incelendiğinde; H grubu kolesterol düzeyinin K, E ve HE gruplarında yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). K, HE ve E grupları arasında istatistiksel fark gözlenmezken ($p>0.05$), HE grubunun kolesterol düzeyi K ve E gruplarından düşük çıktığı tespit edildi. A grubu kolesterol düzeyi K, E ve AE gruplarından yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). K, E ve AE grupları kolesterol seviyeleri arasında istatistiksel fark gözlenmezken ($p>0.05$), AE grubu kolesterol seviyesinin E grubundan nispeten düşük, K grubuna göre nispeten yüksek olduğu tespit edildi. HES grubu kolesterol düzeyinin H grubu ile istatistiksel olarak fark gözlenmediği saptanmıştır ($p>0.05$). Ancak H grubunun kolesterol düzeyinin nispeten yüksek çıktığı gözlenmiştir. HHES grubu kolesterol seviyesinin H ve HES gruplarına göre çok düşük çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). Ayrıca HHES grubu K grubuyla karşılaştırıldığı zaman anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p<0.05$). HES grubu kolesterol düzeyi ile A grubu arasında istatistiksel fark olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$). AHES grubunun kolesterol düzeyini A ve HES gruplarına göre çok düşük çıktığı tespit edilmiştir ($p<0.001$). Ayrıca AHES grubu kolesterol düzeyinin K grubu ile istatistiksel fark olmadığı saptanmışken, AHES grubunun nispeten düşük çıktığı belirlenmiştir ($p>0.05$).

Karaciğer dokusu kolesterol düzeyleri incelendiğinde; E grubu kolesterol düzeyi ile K grubu arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). H grubu kolesterol seviyesi E ve K gruplarından düşük çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). HE grubunun kolesterol düzeyi ile H grubu arasında istatistiksel fark gözlenmezken, HE grubu kolesterol düzeyi nispeten fazla çıkmıştır ($p>0.05$). E grubu kolesterol düzeyi A ve AE gruplarından yüksek çıktığı belirlenmiştir. ($p<0.05$, $p<0.05$). K grubu kolesterol seviyesi A ve AE gruplarından yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.05$, $p<0.05$). HES grubu kolesterol düzeyi K grubu ile fark gözlenmezken, K grubuna

nispeten düşük çıktığı gözlenmiştir ($p>0.05$). HHES grubu kolesterol düzeyi ile HES grubu arasında istatistiksel fark bulunmazken HHES grubu nispeten düşük çıkmıştır ($p<0.05$). AHES grubu kolesterol düzeyi ile K grubu arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir. A grubu kolesterol düzeyi K grubundan düşük çıkmıştır ($p<0.05$). A, AHES ve HES grupları arasında istatistiksel fark olmamışken ($p>0.05$), A grubu kolesterol düzeyi en düşük düzeyde, AHES kolesterol düzeyi ise yüksek düzeydedir.

4.7. Serum Triglicerit ve Total protein Değerlendirilmesi

Tablo 4.7. Serum Triglicerit, Total protein değişimleri

Gruplar	Grup Sayısı	Triglicerit (mg/dL)	Total protein (g/dL)
K	6	57,75±1,31	7,76±0,19
HE	6	58,50±1,25	7,66±0,29
AE	6	83,80±3,54^c	7,29±0,12
A	6	54,20±1,93	7,04±0,28^a
AHES	6	66,00±1,64^a	7,02±0,15^a
HHES	6	77,50±4,44^c	7,58±0,23
H	6	65,20±0,73^a	7,36±0,24
HES	6	73,80±2,35^c	7,08±0,15^a
E	6	69,00±4,04^b	7,30±0,27

a: $p<0.05$ b: $p<0.01$ c: $p<0.001$ d: $p<0.0001$

Serumda trigliserit düzeyleri incelendiğinde; E grubu trigliserit düzeyi K grubundan yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.05$). E grubu trigliserit düzeyi A grubundan yüksek çıkmıştır ($p<0.001$). AE grubu trigliserit düzeyi de A ve E gruplarından yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). K ve E grupları arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). HES grubu trigliserit düzeyi K ve A gruplarından yüksek çıktığı belirlenmiştir ($p<0.001$). AHES grubu trigliserit düzeyi de A grubundan ($p<0.001$) ve K grubundan ($p<0.05$) yüksek çıkmıştır. HHES grubu trigliserit düzeyi H ve K gruplarından yüksek çıktığı tespit edilmiştir ($p<0.01$, $p<0.001$).

E grubu total protein düzeyi ile diğer gruplar arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$). AHES ve HES grubunun total protein düzeyinin K grubuna göre düşük çıktığı saptanmıştır ($p<0.05$). A grubu total protein düzeyi K grubundan düşük çıktığı tespit edilmiştir ($p<0.05$).

4.8. Beyin ve Karaciğer Dokuları Vitamin E Değerlendirilmesi

Tablo 4.8. Dokuların Vitamin E Değişimleri

Gruplar	Grup Sayısı	Karaciğer Vit E (µg/gr)	Beyin Vit E (µg/gr)
K	6	4,86±0,52	15,80±0,39
HE	6	6,43±0,68	18,00±0,40^a
AE	6	1,33±0,26^a	13,77±0,48^a
A	6	4,83±0,48	10,38±0,18^c
AHES	6	12,87±1,01^c	14,00±0,44
HHES	6	3,14±0,45	15,14±0,49
H	6	3,90±0,28	17,25±0,47
HES	6	11,94±1,13^c	19,50±0,67^c
E	6	13,30±1,62^c	21,76±1,21^c

a: p<0.05 b: p<0.01 c: p<0.001 d: p<0.0001

Beyin dokusu Vitamin E (Vit E) seviyesi incelendiğinde; E grubu Vit E düzeyinin tüm grubundan yüksek çıktığı saptanmıştır (p<0.001). HE grubu Vit E düzeyi K grubu düzeyinden yüksek çıktığı saptanırken (p<0.05), HE grubu Vit E düzeyi H grubu arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir (p>0.05). E grubu Vit E düzeyi A ve AE gruplarından yüksek çıktığı tespit edildi (p<0.001). AE grubunda Vit E değeri A grubundan yüksek çıktığı belirlenmiştir (p<0.001). HES grubu Vit E düzeyi K, AHES, HHES grubundan yüksek çıktığı saptanmıştır (p<0.001). AHES grubu Vit E düzeyi A grubundan yüksek çıktığı saptanmıştır (p<0.001). AHES grubu Vit E düzeyi ile K grubu arasında istatistiksel fark olmadığı bulunmuştur (p>0.05).

Karaciğer dokusu Vit E düzeyleri incelendiğinde; E grubu Vit E düzeyinin K, HE, AE, A ve H grubundan yüksek çıktığı saptanmıştır (p<0.001). HES grubu Vit E düzeyinin K, A, H ve HHES gruplarından yüksek çıktığı tespit edildi (p<0.001). HES grubu Vit E düzeyinin AHES grubundan düşük çıktığı bulunmuştur. (p>0.05). HE grubu Vit E düzeyi ile H grubu arasında istatistiksel fark olmamasına rağmen HE grubunun yüksek çıktığı saptanmıştır (p>0.05). AE grubu Vit E düzeyinin K grubunun (p<0.05) A grubundan (p<0.05) düşük çıktığı tespit edildi. HHES grubu Vit E düzeyinin H grubu arasında istatistiksel fark olmadığı tesbit edilmiştir (p>0.05). AHES grubu Vit E düzeyinin K ve A gruplarından yüksek çıktığı saptanmıştır (p<0.001).

4.9. Karaciğer ve Beyin Dokusu Vitamin E Asetat Değerlendirilmesi

Tablo 4.9. Dokuların Vitamin E Asetat değişimleri

Gruplar	Grup Sayısı	Karaciger Vit E asetat (µg/gr)	Beyin Vit E asetat (µg/gr)
K	6	4,20±0,35	1,40±0,08
HE	6	0,43±0,13^a	7,49±0,39^c
AE	6	1,47±0,35	3,64±0,16^b
A	6	2,62±0,64	7,48±0,12^c
AHES	6	15,32±1,46^c	4,62±0,20^c
HHES	6	0,67±0,37^a	3,54±0,39^b
H	6	2,38±0,10	6,05±0,56^c
HES	6	21,27±2,39^c	1,11±0,08
E	6	18,73±1,15^c	3,20±0,20^a

a: p<0.05 b: p<0.01 c: p<0.001 d: p<0.0001

Beyin dokusu Vit E asetat düzeyi incelendiğinde; E grubu Vit E asetat düzeyinin K grubundan yüksek çıktığı saptanmıştır (p<0.001). HE, H grubu Vit E asetat düzeyleri de E grubundan yüksek çıktığı belirlenmiştir (p<0.001). HE grubu Vit E asetat düzeyi de E ve K gruplarından yüksek çıktığı tespit edildi (p<0.001). HE grubu Vit E asetat düzeyi ile H grupları arasında istatistiksel fark gözlenmezken (p>0.05), HE grubu düzeyinin nispeten yüksek çıktığı belirlenmiştir. A grubu Vit E asetat düzeyinin E ve AE gruplarından yüksek çıktığı saptanmıştır (p<0.001). AE ve E grupları Vit E asetat düzeyleri arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edildi (p>0.05). HES grubu Vit E asetat düzeyi ile K grubu arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edilmiştir (p>0.05). Tüm gruplar HES grubundan yüksek çıktığı saptanmıştır (p<0.001). H grubunun Vit E asetat düzeyi HHES grubundan, A grubu Vit E asetat düzeyinde AHES grubundan yüksek çıktığı bulunmuştur (p<0.001).

Karaciğer Vit E asetat seviyesine bakıldığında; E grubu Vit E asetat düzeyinin K, HE, AE, A ve H gruplarında yüksek çıktığı bulunmuştur (p<0.001). HES grubu Vit E asetat düzeyi K, A, AHES, HHES ve H gruplarından yüksek çıktığı saptanmıştır (p>0.001). HE grubu Vit E asetat düzeyi K grubundan düşük çıktığı tespit edilmiştir (p<0.05). H grubu Vit E asetat düzeyinin K ve HE gruplarıyla istatistiksel fark olmadığı saptanmıştır (p<0.05). AE grubu Vit E asetat düzeyinin K ve A gruplarıyla istatistiksel fark olmadığı gözlenmiştir (p<0.05). HHES grubu Vit E asetat düzeyinin K grubundan düşük çıktığı saptanmıştır (p<0.05). HHES grubu ile H grubu arasında istatistiksel fark olmadığı bulunmuştur (p<0.05). AHES grubu Vit E asetat düzeyi K ve A gruplarından yüksek çıktığı saptanmıştır (p<0.001).

4.10. Dokuların ve Serum Yağ asidi Bileşimi içindeki Yağ asitleri Oranlarının Değişimi

4.10.1. Karaciğer Dokusu Yağ Asitleri Tablosu ve Değerlendirilmesi

Tablo 4.10. Karaciğer Dokusu Yağ Asitleri Tablosu

Yağ asitleri	N	K grubu	E grubu	HES grubu	H grubu	A grubu
14:0	6	0,15±0,01	0,14±0,06	0,15±0,01	0,16±0,01	0,16±0,01
15:0	6	0,22±0,01	0,26±0,01	0,26±0,01	0,28±0,01	0,38±0,03 ^c
16:0	6	16,17±0,51	17,66±0,44 ^a	17,92±0,17 ^b	17,10±0,29 ^a	18,53±0,61 ^c
16:1 N7	6	0,32±0,01	0,34±0,09	0,29±0,07	0,25±0,06 ^c	0,27±0,09 ^c
17:0	6	0,70±0,03	0,78±0,08	0,80±0,04	0,82±0,06	1,07±0,13 ^c
18:0	6	20,79±0,43	19,74±0,35	19,53±0,29	20,48±0,36	19,15±0,78 ^a
18:1N9	6	4,41±0,08	4,83±0,18	4,75±0,21	4,49±0,26	5,46±0,08 ^b
18:1N11	6	3,84±0,22	3,70±0,06	3,87±0,07	4,00±0,16	3,91±0,22 ^c
18:2N6	6	16,20±0,29	15,37±0,28	15,53±0,28	15,57±0,23	12,84±0,30
18:3N6	6	0,56±0,09	0,53±0,08	0,48±0,02 ^c	0,46±0,07 ^c	0,37±0,08 ^c
18:3N3	6	0,19±0,01	0,13±0,01 ^c	0,16±0,01	0,16±0,02	0,01±0,01 ^c
20:1N9	6	0,35±0,05	0,19±0,01 ^c	0,19±0,02 ^c	0,22±0,01 ^c	0,01±0,001 ^c
20:2N6	6	0,48±0,01	0,49±0,02	0,48±0,02	0,39±0,02 ^a	0,49±0,05
20:3N6	6	0,59±0,03	0,64±0,04	0,62±0,03	0,59±0,02	0,82±0,12 ^a
20:4N6	6	28,75±0,25	27,87±0,24	27,37±0,34 ^a	27,76±0,50	27,06±0,39 ^b
22:2	6	0,51±0,03	0,53±0,03	0,52±0,04	0,71±0,03 ^c	0,73±0,05 ^c
22:4	6	0,53±0,02	0,70±0,03 ^b	0,76±0,04 ^c	0,57±0,02	0,84±0,02 ^c
22:5N6	6	0,32±0,03	0,48±0,04	0,51±0,05 ^a	0,33±0,04	0,99±0,10 ^c
22:5N3	6	0,91±0,06	1,31±0,09 ^b	1,38±0,06 ^c	1,26±0,12 ^a	1,35±0,04 ^b
22:6N3	6	3,81±0,31	4,14±0,11	4,15±0,12	4,09±0,11	5,02±0,13 ^c
20:1N11	6	0,24±0,01	0,15±0,01 ^c	0,21±0,01 ^c	0,24±0,01	0,11±0,01 ^c
20:3N9	6	0,23±0,01	0,25±0,06	0,19±0,01	0,17±0,01	0,25±0,04
ΣSFA	6	38,00±0,28	39,19±0,41	38,6±0,23	39,00±0,17	39,30±0,05 ^a
ΣUSFA	6	62,00±0,28	60,80±0,41	61,30±0,23	61,13±0,17	60,70±0,05 ^a
MUFA	6	8,97±0,24	9,09±0,19	9,17±0,24	9,03±0,28	9,79±0,28
PUFA	6	53,03±0,08	51,71±0,53	52,18±0,08	52,11±0,30	50,90±0,32 ^c
W3	6	4,96±0,33	4,97±0,60	5,63±0,15	5,54±0,20	6,52±0,06 ^b
W6	6	46,89±0,39	45,32±0,27 ^b	44,94±0,26 ^c	45,08±0,38 ^c	42,59±0,32 ^c

a: p<0.05 b: p<0.01 c: p<0.001 d: p<0.0001

Tablo 4.11. Karaciğer Dokusu Yağ Asitleri Tablosu Devamı

Yağ asitleri	N	K grubu	HE grubu	HHES grubu	AE grubu	AHES grubu
14:0	6	0,15±0,01	0,17±0,01	0,20±0,01 ^a	0,20±0,01 ^a	0,16±0,01
15:0	6	0,22±0,01	0,32±0,03 ^b	0,27±0,01	0,32±0,02 ^b	0,32±0,03 ^b
16:0	6	16,17±0,51	18,54±0,27 ^c	19,34±0,48 ^c	19,16±0,32 ^c	17,94±0,60 ^b
16:1N7	6	0,32±0,01	0,23±0,02 ^c	0,22±0,05 ^c	0,30±0,01	0,30±0,08
17:0	6	0,70±0,03	0,94±0,07 ^a	0,76±0,03	0,82±0,05	0,82±0,08
18:0	6	20,79±0,43	20,40±0,09	19,84±0,33	19,51±0,35	20,25±0,62
18:1N9	6	4,41±0,08	4,61±0,12	4,60±0,29	5,23±0,28 ^a	4,93±0,21
18:1N11	6	3,84±0,22	3,54±0,05	3,75±0,14	3,62±0,09	3,52±0,09
18:2N6	6	16,20±0,29	14,32±0,27 ^c	14,56±0,35 ^c	14,25±0,33 ^c	14,27±0,32 ^c
18:3N6	6	0,56±0,09	0,46±0,08 ^c	0,52±0,03	0,45±0,09 ^c	0,42±0,02 ^c
18:3N3	6	0,19±0,01	0,03±0,001 ^c	0,14±0,008 ^a	0,02±0,003 ^c	0,05±0,02 ^c
20:1N9	6	0,35±0,05	0,11±0,002 ^c	0,17±0,02 ^c	0,16±0,02 ^c	0,25±0,02 ^c
20:2N6	6	0,48±0,01	0,43±0,01	0,53±0,03	0,51±0,02	0,46±0,02
20:3N6	6	0,59±0,03	0,92±0,09 ^c	0,01±0,001 ^c	0,80±0,04 ^a	0,61±0,02
20:4N6	6	28,75±0,25	27,67±0,40	26,96±0,71 ^b	26,58±0,24 ^c	27,03±0,40 ^b
22:2	6	0,51±0,03	0,89±0,04 ^c	0,78±0,04 ^c	0,73±0,04 ^c	0,75±0,04 ^c
22:4	6	0,53±0,02	0,65±0,05 ^a	0,70±0,04 ^b	0,85±0,05 ^c	0,92±0,03 ^c
22:5N6	6	0,32±0,03	0,50±0,04 ^a	0,55±0,03 ^b	0,55±0,04 ^c	0,81±0,03 ^c
22:5N3	6	0,91±0,06	1,33±0,14 ^b	1,34±0,08 ^b	1,36±0,06 ^b	1,32±0,10 ^b
22:6N3	6	3,81±0,31	3,43±0,14	3,74±0,20	3,91±0,14	4,66±0,10 ^c
20:1N11	6	0,24±0,01	0,15±0,01 ^c	0,00±0,00 ^c	0,01±0,01 ^c	0,00±0,01 ^c
20:3N9	6	0,23±0,01	0,19±0,01	0,79±0,04 ^c	0,48±0,07 ^b	0,35±0,08
ΣSFA	6	38,00±0,28	40,34±0,29 ^c	41,72±0,95 ^c	40,47±0,35 ^c	39,50±0,34 ^a
ΣUSFA	6	62,00±0,28	59,65±0,29 ^c	58,27±0,95 ^c	59,82±0,38 ^c	60,49±0,34 ^a
MUFA	6	8,97±0,24	8,52±0,13	8,68±0,40	9,26±0,26	8,97±0,29
PUFA	6	53,03±0,08	51,18±0,24 ^c	49,58±0,70 ^c	50,56±0,29 ^c	51,52±0,19 ^b
W3	6	4,96±0,33	5,01±0,15	4,14±0,77	5,59±0,18	6,12±0,16 ^a
W6	6	46,89±0,39	44,33±0,30 ^c	43,17±0,34 ^c	42,85±0,37 ^c	43,47±0,23 ^c

a: p<0.05 b: p<0.01 c: p<0.001 d: p<0.0001

Karaciğer dokusu yağ asitleri düzeyleri incelendiğinde; E grubu palmitik asit düzeyinin K grubuna göre yüksek çıktığı saptanmıştır (p<0.05). E grubu palmitik asit düzeyinin AE grubuna göre düşük çıktığı tespit edildi (p<0.05). HES grubu palmitik asit düzeyinin K grubuna göre yüksek çıktığı gözlemlendi (p<0.01). HES grubu palmitik asit düzeyinin HHES grubuna göre düşük çıktığı saptanmıştır (p<0.05). E grubu palmitoleik asit (16:1) düzeyinin K grubu hariç diğer gruplardan yüksek çıktığı saptanmıştır (p<0.001). HES grubu palmitoleik asit düzeyinin HHES ve H gruplarından yüksek çıktığı tespit edildi (p<0.001). HES ve E grupları stearik asit düzeylerinde diğer gruplarla anlamsal fark olmadığı gözlemlendi. HES ve E grupları oleik asit (18:1 n-9) düzeylerinin A grubuna göre yüksek çıktığı tespit edildi (p<0.05, p<0.05). E grubu linoleik asit düzeyinin HE ve AE gruplarından yüksek çıktığı gözlemlendi (p<0.05, p<0.01). HES grubu linoleik asit düzeyinin AHES ve HHES gruplarından yüksek çıktığı saptanmıştır (p<0.01, p<0.05). E grubu araşidonik asit (20:4 n-6) düzeyinin AE grubuna göre yüksek çıktığı tespit edildi (p<0.05). HES grubu araşidonik asit düzeyinin K grubuna göre düşük çıktığı gözlemlendi (p<0.05). E grubu dokosaheksaenoik asit (22:6 n-3) düzeyinin HE grubuna göre yüksek çıktığı

saptanmıştır ($p<0.01$). HES grubu dokosaheksaenoik asit düzeyinin AHES ve A grublarına göre düşük çıktığı tespit edildi ($p<0.05$, $p<0.001$). E grubu toplam doymuş (Σ SFA) yağ asidi düzeyi AE grubuna göre düşük çıktığı saptanmıştır ($p<0.01$). HES grubu Σ SFA yağ asidi düzeyi HHES grubuna göre düşük çıktığı gözlemlendi ($p<0.001$). E grubu toplam doymamış (Σ USFA) yağ asidi düzeyi ile diğer gruplar arasında anlamsal fark olmadığı tespit edilmiştir. HES grubu Σ USFA yağ asidi düzeyi HHES grubuna göre yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). Tekli doymamış yağ asidi (MUFA) düzeyinin gruplar arasında anlamsal farklar olmadığı tespit edilmiştir. E grubu çoklu doymamış (PUFA) yağ asidi düzeyi kontrol grubuna göre düşük çıktığı gözlemlendi ($p<0.05$). HES grubu PUFA yağ asidi düzeyi HHES grubuna göre yüksek çıktığı tespit edilmiştir ($p<0.001$). HES grubu W_3 yağ asidi düzeyi HHES grubuna göre yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.01$). E grubu W_6 yağ asidi düzeyi HE ve AE gruplarından yüksek çıktığı gözlemlendi ($p<0.05$, $p<0.001$). HES grubu W_6 yağ asidi düzeyi HHES ve AHES gruplarına göre yüksek çıktığı tespit edilmiştir ($p<0.001$).

4.10.2. Beyin Dokusu Yağ Asitleri Tablosu ve Değerlendirilmesi

Tablo 4.12. Beyin Dokusu Yağ Asitleri Tablosu

Yağ asitleri	N	K grubu	E grubu	HES grubu	H grubu	A grubu
16:0	6	18,41±0,18	18,20±0,25	18,16±0,31	17,53±0,30 ^a	18,32±0,42
16:1 N9	6	0,95±0,06	0,84±0,01	0,95±0,03	0,82±0,04	0,95±0,05
17:0	6	0,16±0,03	0,17±0,02	0,17±0,02	0,18±0,04	0,18±0,03
18:0	6	19,65±0,02	19,82±0,40	19,25±0,22	19,22±0,62	18,97±0,27
18:1N9	6	21,07±0,35	21,72±0,30	21,55±0,28	22,26±0,39 ^a	22,06±0,51
18:1N7	6	4,42±0,06	4,80±0,13 ^a	4,60±0,07	4,65±0,14	4,59±0,13
18:2N6	6	0,57±0,02	0,59±0,02	0,58±0,04	0,51±0,01	0,59±0,05
20:0	6	0,39±0,03	0,47±0,04 ^a	0,42±0,03	0,40±0,04	0,34±0,02
20:1N9	6	2,39±0,11	2,89±0,26	2,88±0,28	3,32±0,40 ^a	2,80±0,30
20:1N11	6	0,55±0,03	0,66±0,05	0,69±0,09	0,72±0,09 ^a	0,72±0,05
20:2N6	6	0,22±0,01	0,28±0,03	0,23±0,04	0,22±0,02	0,21±0,06
20:3N6	6	0,25±0,01	0,24±0,04	0,24±0,05	0,23±0,04 ^a	0,27±0,06
20:4N6	6	11,33±0,16	11,02±0,17	11,16±0,21	10,62±0,24 ^a	11,12±0,32
22:0	6	0,37±0,02	0,35±0,02	0,31±0,03	0,41±0,04	0,33±0,05
22:1N9	6	0,18±0,01	0,28±0,03	0,36±0,06 ^b	0,33±0,01 ^a	0,27±0,06
22:2	6	0,49±0,04	0,46±0,02	0,59±0,05	0,56±0,04	0,83±0,09 ^c
22:4	6	3,92±0,11	3,46±0,07	3,49±0,11	3,38±0,15	3,37±0,08
22:5N6	6	1,26±0,05	0,90±0,03 ^c	0,89±0,04 ^c	0,84±0,08 ^c	0,84±0,05 ^c
22:6N3	6	12,48±0,47	12,36±0,32	12,71±0,34	12,13±0,53	12,58±0,14
24:1	6	0,86±0,19	1,07±0,13	0,95±0,08	1,22±0,16 ^a	0,75±0,18
Σ SFA	6	38,94±0,32	38,87±0,51	38,27±0,44	37,75±0,85	38,15±0,62
Σ USFA	6	61,06±0,72	61,13±1,14	61,73±1,08	62,25±0,71	61,85±1,24
MUFA	6	30,41±0,69	32,06±0,84	31,89±0,81	33,61±1,65 ^a	31,93±1,77
PUFA	6	30,63±0,54	29,06±0,43	29,84±0,41	28,63±0,83 ^a	29,90±0,55
W3	6	30,41±0,50	32,06±0,32	31,89±0,34	33,61±0,48	31,93±0,13
W6	6	13,66±0,13	12,88±0,18 ^a	13,16±0,19	12,43±0,26 ^b	13,04±0,34

a: $p<0.05$ b: $p<0.01$ c: $p<0.001$ d: $p<0.0001$

Tablo 4.13. Beyin Dokusu Yağ Asitleri Tablosu Devamı

Yağ asitleri	N	K grubu	HE grubu	HHES grubu	AE grubu	AHESgrubu
16:0	6	18,41±0,18	18,42±0,08	18,48±0,12	18,63±0,29	18,93±0,32
16:1N9	6	0,95±0,06	0,87±0,06	0,86±0,02	0,82±0,04	0,87±0,03
17:0	6	0,16±0,03	0,18±0,04	0,17±0,04	0,18±0,02	0,18±0,04
18:0	6	19,65±0,02	19,20±0,02	19,12±0,21	19,12±0,17	18,93±0,22
18:1N9	6	21,07±0,35	21,73±0,09	21,73±0,31	21,63±0,37	21,20±0,38
18:1N7	6	4,42±0,06	4,52±0,05	4,46±0,11	4,39±0,07	4,33±0,14
18:2N6	6	0,57±0,02	0,56±0,02	0,54±0,02	0,59±0,02	0,60±0,06
20:0	6	0,39±0,03	0,31±0,02	0,30±0,01^a	0,30±0,02^a	0,33±0,02
20:1N9	6	2,39±0,11	2,75±0,08	2,76±0,12	2,68±0,23	2,73±0,18
20:1N11	6	0,55±0,03	0,60±0,02	0,63±0,03	0,57±0,02	0,58±0,03
20:2N6	6	0,22±0,01	0,23±0,01	0,25±0,03	0,20±0,03	0,20±0,09
20:3N6	6	0,25±0,01	0,26±0,02	0,25±0,01	0,23±0,04^a	0,24±0,06
20:4N6	6	11,33±0,16	10,95±0,08	11,25±0,09	11,25±0,23	11,52±0,21
22:0	6	0,37±0,02	0,27±0,01	0,33±0,03	0,39±0,09	0,36±0,02
22:1N9	6	0,18±0,01	0,28±0,07	0,18±0,01	0,27±0,05	0,29±0,07
22:2	6	0,49±0,04	0,69±0,12^a	0,67±0,09	0,65±0,06	0,57±0,03
22:4	6	3,92±0,11	3,41±0,10	3,45±0,12	3,7±0,26	3,49±0,29
22:5N6	6	1,26±0,05	0,99±0,01^c	1,01±0,04^c	1,01±0,05^c	1,02±0,06^c
22:6N3	6	12,48±0,47	12,88±0,10	12,75±0,12	12,91±0,10	13,00±0,15
24:1	6	0,86±0,19	0,72±0,19	0,68±0,02	0,62±0,04	0,67±0,06
ΣSFA	6	38,94±0,32	38,36±0,23	38,29±0,30	38,46±0,37	38,68±0,30
ΣUSFA	6	61,06±0,72	61,64±0,46	61,71±0,60	61,54±0,91	61,32±0,75
MUFA	6	30,41±0,69	31,50±0,23	31,38±0,56	30,83±1,03	30,60±0,95
PUFA	6	30,63±0,54	30,13±0,19	30,30±0,27	30,70±0,68	30,71±0,67
W3	6	30,41±0,50	31,50±0,05	31,38±0,19	30,83±0,30	30,60±0,14
W6	6	13,66±0,13	13,00±0,09	13,32±0,09	13,29±0,29	13,57±0,30

a: p<0.05 b: p<0.01 c: p<0.001 d: p<0.0001

Beyin dokusu yağ asitleri incelendiğinde; E grubun palmitik asit düzeyleri diğer gruplarla arasında anlamsal fark olmadığı gözlenmiştir. HES grubu palmitik asit düzeyi AHES grubundan düşük çıktığı saptanmıştır (p<0.05). H grubu palmitik asit düzeyi HE grubundan düşük çıktığı tespit edildi (p<0.05). HHES grubu palmitik asit düzeyi H grubundan yüksek çıktığı gözlemlendi (p<0.05). Tüm grupların palmitoleik asit düzeyleri arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edilmiştir. E grubu stearik asit düzeyi A grubundan yüksek çıktığı saptanmıştır (p<0.05). Diğer gruplar stearik asit düzeyleri arasında anlamsal fark olmadığı tespit edilmiştir. H grubu oleik asit düzeyi K grubundan yüksek çıktığı gözlemlendi (p<0.05). Tüm gruplar linoleik asit düzeyleri arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edilmiştir. H grubu araşidik asit (20:0) düzeyi HE ve HHES gruplarından yüksek çıktığı saptanmıştır (p<0.05). HES grubu araşidik asit düzeyi AHES ve HHES gruplarından yüksek çıktığı gözlemlendi (p<0.05, p<0.01). E grubu araşidik asit düzeyi HE, AE gruplarından yüksek çıktığı saptanmıştır (p<0.001). H grubu araşidonik asit düzeyi K grubundan düşük çıktığı tespit edildi (p<0.05). E ve HES grupları araşidonik asit düzeyi K grubu arasında anlamsal fark olmadığı tespit edilmiştir. Tüm grupların dokosatetraenoik asit (22:4) düzeyleri arasında anlamsal fark olmadığı bulunmuştur. A ve H

grupları dokospetaenik asit (22:5 n-6) düzeyleri K grubuna göre oldukça düşük çıktığı tespit edilmiştir ($p<0.001$). Tüm grupların Σ SFA ve Σ USFA yağ asidi düzeyleri arasında anlamsal fark olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$). H grubu MUFA yağ asidi düzeyi K grubundan yüksek çıktığı bulunmuştur ($p<0.05$). H grubu PUFA yağ asidi düzeyi K grubundan düşük çıktığı saptanmıştır ($p<0.05$). H grubu W_6 yağ asidi düzeyi K grubundan düşük çıktığı bulunmuştur ($p<0.001$).

4.10.3. Serum, Yağ Asitleri Tablosu ve Değerlendirilmesi

Gaz kromatografisi analiz sonuçlarına göre serum yağ asidi bileşimi içinde palmitik asit (16:0), stearik asit (18:0), oleik asit (18:1 n-9), linoleik asit (18:2 n-6), araşidonik asit (20:4,n-6) lerin bulunduğu tespit edildi. Bu yağ asitlerinin gruplar arasında değişimi incelendiği zaman palmitik asitin AE grubundaki düzeyinin K grubuna göre yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.05$). AE grubundaki stearik asit düzeyinin E ve A grupları düzeyinden küçük çıktığı tespit edildi ($p<0.001$). K grubu oleik asit yağ asidi düzeyi A, E ve AE grupları düzeyinden düşük çıkmıştır ($p<0.001$). AE grubu oleik asit düzeyinin A grubundan yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.05$). K grubu linoleik asit yağ asit düzeyinin A, E ve AE grupları düzeyinden yüksek çıktığı gözlemlendi ($p<0.001$). AE grubu linoleik asit yağ asit düzeyinin E ve A gruplarından yüksek çıktığı gözlemlenmiştir ($p<0.001$). E grubu linoleik asit yağ asit düzeyinin de A grubundan düşük çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). E grubu araşidonik asit düzeyinin K, AE ve A gruplarından yüksek çıktığı tespit edildi ($p<0.001$). A grubu araşidonik asit düzeyinin de AE grubundan yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). K grubu Σ SFA yağ asidi düzeyi ile E ve A grupları arasında istatistiksel fark olmadığı saptanmıştır. K grubu Σ USFA yağ asidi düzeyi ile E ve A grupları arasında istatistiksel fark olmadığı saptanırken, AE grubu Σ USFA yağ asidi düzeyinde artış olduğu bulundu ($p<0.001$). K grubu MUFA yağ asidi düzeyinin E, A ve AE grupları düzeylerinden düşük çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). AE grubu MUFA yağ asidi düzeyinin de A ve E gruplarından yüksek çıktığı gözlemlenmiştir ($p<0.001$). AE grubu PUFA yağ asidi düzeyinin K, A ve E gruplarından düşük çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). K, A ve E gruplarının PUFA yağ asidi düzeyleri arasında fark olmadığı saptanmıştır. K, A ve E grupları W_6 yağ asitleri düzeyleri arasında istatistiksel fark olmadığı saptanırken, AE grubu W_6 yağ asit düzeyinin bu üç gruptan düşük çıktığı bulundu ($p<0.001$). AHES grubu oleik asit düzeyinin K ve HES gruplarından yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). A grubu oleik düzeyinin K, AE ve HES gruplarından düşük çıktığı tespit edildi ($p<0.001$, $p<0.05$). HES grubu araşidonik asit düzeyinin K grubundan yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.01$). HES grubu PUFA yağ asidi düzeyi AHES grubundan ($p<0.05$) ve A grubundan ($p<0.01$) yüksek çıktığı gözlemlendi. HES grubu

W₆ yağ asit düzeyinin K grubundan ($p<0.01$) ve A grubundan ($p<0.05$) yüksek çıktığı saptanmıştır. E grubu oleik asit düzeyinin K, H ve HE gruplarından yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). HE grubu oleik asit düzeyinin de H grubundan yüksek çıktığı tespit edildi ($p<0.05$). E grubu linoleik asit düzeyinin K, H ve HE gruplarından düşük çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). H grubu linoleik asit düzeyinin HE grubundan yüksek çıktığı bulundu ($p<0.001$). E grubu araşidonik asit düzeyinin K, H ve HE gruplarından oldukça yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). HE grubu araşidonik asit düzeyinin H grubundan yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). E grubu MUFA yağ asidi düzeyinin K ve H gruplarından yüksek çıktığı tespit edildi ($p<0.001$). Ayrıca HE grubu MUFA yağ asidi düzeyinin K ve H gruplarından yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). E ve HE grupları PUFA yağ asit düzeylerinin K ve H gruplarından düşük çıktığı gözlemlendi ($p<0.001$). HHES grubu oleik asit düzeyinin K, H ve HHES gruplarından yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). HES grubu araşidonik asit düzeyinin K, H ve HES gruplarından yüksek çıktığı tespit edildi ($p<0.001$). HHES grubu Σ SFA düzeyinin K, H ve HES gruplarından düşük çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). HHES grubu Σ USFA düzeyinin K, H ve HES gruplarından yüksek çıktığı bulundu ($p<0.001$). HHES grubu MUFA düzeyinin K, H ve HES gruplarından yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$). K, H ve HES grupları PUFA düzeylerinin HHES grubundan yüksek çıktığı tespit edildi ($p<0.001$). HES grubu W₆ yağ asit düzeyinin K ve HHES gruplarından yüksek çıktığı saptanmıştır ($p<0.001$).

Tablo 4.14. Serum, Yağ Asitleri Tablosu

Yağ asitleri	N	16:0	18:0	18:1 N9	18:1 N11	18:2 N6	20:4 N6	ΣSFA	ΣUSFA	MUFA	PUFA	W6
K Grubu	6	22,70 ± 0,69	14,85 ± 0,44	9,27 ± 0,47	-	29,58 ± 0,61	23,59 ± 0,68	37,54 ± 0,42	62,46 ± 0,42	9,27 ± 0,47	53,17 ± 0,30	50,99± 0,59
HE Grubu	6	23,94 ± 0,22	13,87 ± 0,17 ^a	10,25 ± 0,18 ^a	2,33 ± 0,42	25,45 ± 0,55 ^c	24,93 ± 0,06	37,82 ± 0,97	62,97 ± 0,51	12,58 ± 0,42 ^c	50,38 ± 0,08 ^b	50,38± 0,08
AE Grubu	6	24,72 ± 0,46 ^a	11,22 ± 0,30 ^c	12,28 ± 0,47 ^c	4,37 ± 0,38	27,41 ± 0,45 ^b	20,08 ± 0,29 ^c	35,93 ± 0,51 ^a	64,16 ± 0,53	16,65 ± 0,22 ^c	47,50 ± 0,53 ^c	47,50± 0,39 ^a
A Grubu	6	23,77 ± 0,68	13,54 ± 0,37 ^b	11,16 ± 0,22 ^c	-	25,58 ± 0,28 ^c	25,93 ± 0,75 ^b	37,31 ± 0,37	62,68 ± 0,37	11,16 ± 0,22 ^c	51,51 ± 0,39	51,51± 0,93
AHES Grubu	6	23,47 ± 0,96	13,24 ± 0,14 ^b	11,03 ± 0,31 ^b	-	27,17 ± 0,61 ^b	24,90 ± 0,40	36,72 ± 0,66	63,27 ± 1,34	11,03 ± 0,31 ^c	52,23 ± 0,70	52,23± 1,28
HHES Grubu	6	23,18 ± 0,46	11,49 ± 0,33 ^c	10,77 ± 0,65 ^b	3,41 ± 0,15	27,83 ± 0,21 ^a	23,04 ± 0,32	34,68 ± 0,24 ^c	65,31 ± 0,20 ^b	14,19 ± 0,58 ^c	51,12 ± 0,16 ^a	51,12± 0,16
H Grubu	6	22,89 ± 0,40	13,81 ± 0,32 ^a	9,29 ± 0,13	-	30,73 ± 0,58	23,33 ± 0,49	36,71 ± 0,23	63,28 ± 0,85	9,29 ± 0,13	53,99 ± 0,45	53,99± 0,78 ^b
HES Grubu	6	23,28 ± 0,12	13,34 ± 0,20 ^b	9,41 ± 0,004	-	28,01 ± 0,39 ^a	25,94 ± 0,22 ^b	36,62 ± 0,25	63,37 ± 0,25	9,41 ± 0,04	53,95 ±	53,95± 0,21 ^b
E Grubu	6	22,85 ± 0,42	14,6 ± 0,35	11,89 ± 0,23 ^c	-	21,57 ± 0,65 ^c	29,00 ± 0,66 ^c	37,53 ± 0,51	62,46 ± 0,06	11,89 ± 0,23 ^c	50,57 ± 1,32 ^b	50,57± 0,32

a: p<0.05 b: p<0.01 c: p<0.001 d: p<0.0001

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, H_2O_2 ve $AlCl_3$ verilmiş sıçanların üzerine, Ellagik asit ve Hesperetin'in etkisi (serum, beyin ve karaciğer dokularındaki MDA; kolesterol, GSH, katalaz, GSH-Px, vitamin E, vitamin E asetat ve yağ asitleri bileşimi değişimleri) incelendi. Ayrıca serum LDL, HDL, VLDL, total protein ve trigliserit düzeylerindeki değişimler incelendi.

- **MDA (malondialdehit) Düzeyleri**

İncelenen bütün dokulardaki MDA değerleri H_2O_2 ve $AlCl_3$ gruplarında yüksek çıkması, bu maddelerin radikal etki göstererek oksidatif stresi artırdığına delil teşkil etmektedir. $AlCl_3$ +Ellagik asit grubu serum, karaciğer ve beyin dokularında Ellagik asitin etkisiyle, $AlCl_3$ grubuna göre MDA değerleri düşük çıkmıştır. Bu sonuç, Ellagik asitin oksidatif stresi azaltıcı etkisi olduğunu düşündürmektedir. Khanduja ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Ellagik asitin lipit peroksidasyonunu azaltıcı etkisi olduğunu iddia etmişlerdir [79]. Çalışmamızda serum ve beyin dokularında H_2O_2 +Ellagik asit grubu MDA düzeyi H_2O_2 grubundan düşük çıkması Ellagik asitin H_2O_2 'nin radikalik etkisini frenlediğini göstermektedir. Ancak karaciğer dokusunda H_2O_2 +Ellagik asiti grubu MDA değerinin H_2O_2 'nin MDA değerinden kısmen düşük çıkması, Ellagik asitin oksidatif strese karşı etkinliğinin bu dokuda daha az olduğunu düşündürmektedir.

$AlCl_3$ +Hesperetin kombinasyon grubunda; serum, karaciğer ve beyin dokularında $AlCl_3$ grubuna göre MDA değerinin düşük çıkması Hesperetin'in $AlCl_3$ 'ün oluşturduğu radikalik etkiyi azalttığını düşündürebilir. Ancak bütün dokularda H_2O_2 +Hesperetin grubu H_2O_2 grubu ile karşılaştırıldığında MDA'yı düşürme yönünde etkili olmadığını görmekteyiz.

- **Vitamin E Düzeyleri**

Çalışmamızda karaciğer ve beyin dokularında, Ellagik asit ve Hesperetin grupları vitamin E düzeyleri diğer gruplardan yüksek çıkmıştır. Beyin dokusu $AlCl_3$ grubu vitamin E düzeyi kontrol grubuna göre oldukça düşük çıktığı saptanmıştır. Beyin dokusu $AlCl_3$ +Ellagik asit grubu vitamin E düzeyinin Ellagik asitin etkisiyle Kontrol grubu düzeyine yakın çıkması, Ellagik asitin vitamin E kullanımı azalttığı düşüncesini oluşturabilir. Ayrıca beyin dokusunda Hesperetin de Ellagik asit gibi benzer özellik göstermiştir. $AlCl_3$ +Hesperetin grubu vitamin E seviyesini Hesperetin'in etkisiyle Kontrol grubuna yaklaştırmıştır.

Karaciğer dokusu H_2O_2 +Ellagik asit grubunda Ellagik asitin etkisiyle vitamin E düzeyi, H_2O_2 grubuna göre yüksek bulundu. $AlCl_3$ +Hesperetin grubunda Hesperetin'in etkisiyle vitamin E düzeyinin, $AlCl_3$ grubuna göre yüksek çıktığı bulunmuştur. Bu sonuçlardan, Ellagik asit'in ve Hesperetin'in vitamin E kullanımını azaltabileceğini söyleyebiliriz.

Ellagik asit ve Hesperetin grupları MDA düzeyleri, H_2O_2 ve $AlCl_3$ gruplarından düşük olduğu gözlenirken, vitamin E düzeyleri yüksek çıktığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, oksidatif stres oluştuğunda Ellagik asit ve Hesperetin'nin vitamin E kullanımını azaltıcı yönde etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Yağda eriyen vitaminlerden olan Vitamin E, biyolojik sistemlerde önemli bir antioksidandır. Biyolojik membranların lipid tabakaları arasında bulunur ve bu bölgede yapısal rol oynar. Vitamin E, otooksidasyonun başlatıcısı olan peroksit ve hidroperoksit radikallerini inhibe eder [90].

- **GSH Düzeyleri**

Serum GSH düzeyi Ellagik asit grubunda Kontrol grubuna göre kısmen yüksek bulunmuştur. Serum, $AlCl_3$ +Ellagik asit grubunun GSH düzeyi Kontrol grubuna göre yüksek çıktığı görülmüştür. H_2O_2 grubunda da GSH düzeyi Kontrol grubuna göre artmıştır. Hesperetin verilen tüm gruplarda GSH düzeyleri arasında anlamsal farkların olmadığı tespit edilmiştir. Karaciğer ve beyin dokuları GSH düzeyleri incelendiğinde, Ellagik asit, $AlCl_3$ +Ellagik asit, H_2O_2 +Ellagik asit grupları GSH düzeyi Kontrol grubuna göre arttığı saptanmıştır. Aynı şekilde Hesperetin, $AlCl_3$ +Hesperetin, H_2O_2 +Hesperetin gruplarında GSH düzeyleri Kontrol grubuna göre yüksek çıktığı bulunmuştur. Bu sonuçlar Ellagik asit ve Hesperetin'in beyin ve karaciğer dokularında GSH miktarını artırarak oksidatif strese karşı olumlu sonuçlar oluşturabileceği düşündürülebilir. N-Nitrozodietilamin'e maruz kalarak oluşturulan akciğer kanserine karşı Ellagik asitin ve Quersetin'in GSH düzeyleri incelenmiştir. Ellagik asitin GSH düzeyini artırarak, lipid peroksidasyonu engellediği belirtilmiştir. Bu çalışmada Ellagik asitin Quersetin'den daha etkili olduğu bulunmuştur [79].

- **Katalaz Enzim Aktivite Düzeyleri**

Serum, karaciğer ve beyin dokuları katalaz düzeylerine bakıldığında, kontrol grubuna göre tüm grupların katalaz düzeylerinin yüksek çıktığı saptanmıştır. H_2O_2 ve $AlCl_3$ verilen gruplarda, metabolizmanın savunma sistemi ile katalaz değerlerinin arttığı sonucuna varabiliriz. Serum ve karaciğer dokusu H_2O_2 grubu katalaz düzeyi $AlCl_3$ grubuna göre yüksek çıkması H_2O_2 'e karşı katalaz enziminin daha etkin rol oynadığını gösterebilir. Beyin dokusu katalaz enzim aktivitesi $AlCl_3$ 'ün oluşturduğu oksidatif stres etkinliğinin H_2O_2 ile eşdeğer olduğu görülmektedir. Ellagik asit ve Hesperetin verilen tüm gruplarda serum, karaciğer ve beyin dokularında katalaz enzim düzeylerinin Kontrol grubuna göre oldukça yüksek çıktığı saptanmıştır. Bu sonuçlardan Ellagik asit ve Hesperetin'in katalaz enzim aktivitesini arttırdığı görülmektedir. Molina ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bir polifenol türevi olan Quersetin'i 15 gün süreyle sıçanlara vermişler ve sonuçta katalaz enzim aktivitesinin arttığını ve lipid peroksidasyonunun azaldığını bulmuşlardır [118].

- **GSH-Px Enzim Aktivite Düzeyleri**

Serum GSH-Px enzim aktivitesi incelendiğinde, tüm grupların GSH-Px enzim aktivitesinin Kontrol grubuna göre yüksek çıktığı saptanmıştır. Özellikle Ellagik asit, $AlCl_3$ +Ellagik asit ve H_2O_2 +Ellagik asit grupları GSH-Px enzim düzeyleri Kontrol grubuna göre yüksek çıktığı gözlenmiştir.

Beyin dokusu GSH-Px enzim aktivite düzeyleri incelendiğinde, Hesperetin grubu hariç tüm grupların Kontrol grubuna göre GSH-Px enzim aktivitesinin yüksek çıktığı saptanmıştır. $AlCl_3$ ve H_2O_2 grupları GSH-Px düzeyleri birbirlerine çok yakın çıktığı saptanmıştır. Bu sonuç beyin dokusunda $AlCl_3$ 'ün oluşturduğu oksidatif stresin H_2O_2 ile benzer özellikler gösterdiğini düşündürmektedir. Ellagik asit, $AlCl_3$ +Ellagik asit ve H_2O_2 +Ellagik asit verilen gruplarda GSH-Px düzeyi Kontrol grubuna göre yüksek çıkması, Ellagik asitin GSH-Px enzim aktivitesini artırdığını göstermektedir. Beyin dokusunda Hesperetin grubu GSH-Px düzeyi Kontrol grubuna yakın çıkmıştır. Ancak $AlCl_3$ +Hesperetin ve H_2O_2 +Hesperetin grupları GSH-Px enzim aktivitelerinin yüksek çıkması, Hesperetin'in bu gruplarda GSH-Px enzim aktivitesini artırdığını düşündürmektedir.

Karaciger dokusu GSH-Px enzim düzeyleri incelendiğinde, Ellagik asit grubu GSH-Px enzim aktivitesi diğer gruplardan yüksek çıkmıştır. $AlCl_3$ ve $AlCl_3$ +Ellagik asit grubu GSH-Px enzim düzeyi Kontrol grubuna göre düşük çıktığı saptanmıştır. Ayrıca $AlCl_3$ +Hesperetin, H_2O_2 +Ellagik asit ve Hesperetin grupları GSH-Px enzim düzeyi Kontrol grubu düzeyine göre yakın değerde bulunmuştur.

Sonuçlarımızdan Ellagik asit ve Hesperetin verilen sıçanlarda katalaz ve glutatyon peroksidaz enzim aktivitelerinin arttığı ve böylece glutatyon düzeyinin artarken MDA düzeyinin azaldığı görülmektedir. Khanduja ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Ellagik asit verilen sıçanlarda GSH enzim aktivitesinin arttığını bulmuşlar ve bu artışı Ellagik asitin okside glutatyonu rejenere edebileceğini ve GSH sentezini arttırabileceğini iddia ederek izah etmiştir [79]. Bir çok çalışmada da polifenollerin GSH, GSH-Px, SOD gibi bir çok enzimi aktivitesini arttırdığı rapor edilmektedir [119].

Ellagik asit ve Hesperetin verilen gruplarımızda GSH, GSH-Px, katalaz enzim aktiviteleri artarken lipid peroksidasyonun göstergesi olan MDA düzeylerinde ise kısmen azalma olduğu görülmektedir. Molina ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bazı polifenolların GSH-Px ve SOD enzim aktivitelerini artırdığı ve böylece lipid peroksidasyonu azalttığını iddia etmiştir [118].

- **LDL Düzeyleri**

Serumda, Ellagik asit ve Hesperetin gruplarında LDL düzeyleri Kontrol grubuna göre düşük çıkması, bu maddelerin serum lipidleri kaynaklı hastalıklara karşı olumlu sonuç

oluşturabileceği söylenebilir. AlCl_3 ve H_2O_2 grupları LDL düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek çıkması serum lipitleri kaynaklı hastalıklara sebebiyet verebileceği belirtilebilir. AlCl_3 +Hesperetin ve AlCl_3 +Ellagik asit gruplarında Hesperetin ve Ellagik asitin LDL seviyelerini düşürmesi olumlu olarak karşılanabilir. Sonuçlardan, Ellagik asitin LDL oksidasyonunda kuvvetli bir inhibitör olduğunu belirtebiliriz. Meyer ve arkadaşları Ellagik asit ve benzer türlü polifenollerin LDL oksidasyonuna karşı en etkili maddelerden olduğunu belirtmişlerdir [80]. Ayrıca Ellagik asidin sıçanlarda karaciğer mikrosomal sistemlerde lipit oksidasyonunu engellediği ancak LDL oksidasyonunda zayıf bir inhibitör olduğu belirtmişlerdir [80].

- **HDL Düzeyleri**

Serum HDL düzeyleri incelendiğinde, Ellagik asit ve Hesperetin grupları HDL değerleri kontrol grubuna göre yüksek çıkmıştır. Yapılan çalışmada, Hesperetin'in HepG2 hücreleri vasıtasıyla salgılanan apolipoprotein B salgısının düzenlenmesinde ve kolesterol eser sentezinin inhibisyonuna sebep olduğu belirtilmiştir. Bundan başka yüksek kolesterol diyetiyle beslenen tavşanlara verilen Hesperetin'nin plazma içerisindeki hepatik kolesterol değerini ve LDL değerini düşürdüğü gözlenmiştir. Portakal suyu tüketiminden sonra HDL'nin arttığı belirtilmiştir [78]. Ancak AlCl_3 ve H_2O_2 grupları HDL değerlerinin de kontrol grubuna göre yüksek çıkması beklenilmeyen sonuçtur.

- **Kolesterol düzeyleri**

Serum total kolesterol düzeyleri incelendiğinde, AlCl_3 ve H_2O_2 grupları kolesterol miktarları kontrol gruplarına göre yüksek çıktığı gözlenmiştir. Bu durum kolesterole bağlı membran hasarlarının olabileceğini düşündürülebilir. Literatürde serbest radikallerin ve metallerin etkisiyle kolesterolün artışı ve çeşitli nöropatolojik hastalıklara sebep olduğu açıklanmıştır [63,76]. Ellagik asit grubu kolesterol miktarı Kontrol grubuna göre düşük çıktığı saptanmıştır. AlCl_3 +Ellagik asit ve H_2O_2 +Ellagik asit kombinasyon gruplarında Ellagik asitin kolesterol düşürücü etkisini açıkça görmekteyiz. AlCl_3 +Hesperetin grubunda Hesperetin'in kolesterolü düşürmesi olumlu sonuç olarak gözlenmiştir. Beyin dokusunda AlCl_3 ve H_2O_2 grupları total kolesterol değerleri Kontrol grubuna göre oldukça yüksek çıktığı gözlenmiştir. Bu sonuçlardan, AlCl_3 ve H_2O_2 'in hücre lipit yapısını olumsuz yönde etkileyebileceği sonucuna varabiliriz. Ellagik asit kolesterol düzeyi ile Kontrol grubu arasında fark olmadığı saptanmıştır. Ancak AlCl_3 +Ellagik asit ve H_2O_2 +Ellagik asit gruplarında Ellagik asit'in etkisiyle bu gruplarda kolesterol seviyelerinin Kontrol grubu değerlerine yaklaştığı görülmüştür. Hesperetin kolesterol düzeyi kontrol grubundan yüksek çıkmasına rağmen, AlCl_3 +Hesperetin ve H_2O_2 +Hesperetin gruplarında hesperetinin etkisiyle kolesterol düzeyinin oldukça düştüğü

saptandı. Bu durumda, Hesperetin'in membranlarda kolesterol artışlarını engelleyebileceğini belirtebiliriz.

Karaciğer dokusu kolesterol düzeyleri incelendiğinde, Ellagik asitin ve Hesperetin grupları kolesterol düzeyleri ile Kontrol grubu arasında fark olmadığı saptanmıştır. $AlCl_3$ +Ellagik asit ve H_2O_2 +Ellagik asit grupları kolesterol değerlerinin Kontrol ve Ellagik asit gruplarına göre düşük çıkması karaciğer dokusunda Ellagik asitin kolesterol düşürücü etkisini gösterebilir. $AlCl_3$ +Hesperetin ve H_2O_2 +Hesperetin grupları kolesterol düzeyleri, Hesperetin ve Kontrol guruplarına göre düşük çıkması, Hesperetin'in kolesterol düşürücü etkisi nedeniyle oksidatif stres durumunda kolesterol artışlarını engelleyebileceğini belirtebiliriz. Iris Erlund yaptığı çalışmada Hesperetin'in kolesterol düşürücü bir etkisi olduğunu açıklamıştır [78].

- **Yağ Asitleri Düzeyleri**

Karaciğer dokusu yağ asitleri değişimleri incelendiğinde, Kontrol grubu dışında palmitik asitin (16:0) diğer grublarda artışı gözlenmiştir. Bu sonuçlardan maddelerin lipit biyosentezinde görevli olan asetil Co A karboksilaz ile yağ asiti sentetaz enzimlerinin aktivitesi üzerine etkili olduğunu düşünüyoruz. Çünkü palmitik asit yağ asidi sentezinde son ürün oluşumu gerçekleştiren yağ asiti sentetaz enziminin son ürünüdür. Palmitik asitin artması ise sentez olayının artışıyla tanımlanabilir. Bütün gruplar aynı standart besinlerle beslenmesine karşın palmitik asit miktarının kontrol grubuna göre artması yukarıda belirttiğimiz enzim aktivitelerinin artmasıyla açıklanabilir. Palmitoleik asitin (16:1 n-7) özellikle H_2O_2 grubunda azalmasının, sterol Co A desaturaz enzim aktivitesinin engellenmesiyle gerçekleştiğini düşünmekteyiz. Sterol Co A desaturaz enzimi substrat olarak palmitik asiti kullanarak oleik asite dönüştürür. Bu enzim aktivitesi diyet, hormonal faktörler ve bazı diğer faktörlerden etkilenmektedir. Palmioleik asidin azalışı bu faktörlerden dolayı olabilir. Palmitoleik asidin azalışına karşı, özellikle $AlCl_3$ verilen gruplarda oleik asitin artışı alimünyumun toksit etkisinden kaynaklanabilir.

Sterol CoA desaturaz enziminin, palmitik asit (16:0) ve stearik asiti (18:0) substrat olarak kullandığı belirtilmiştir. Bu yağ asitlerden palmitoleik asit (16:1, n9 ve n7) ve oleik asit (18:1, n9 ve n7) gibi yağ asitlerinin oluşumu gerçekleşir. SCD enzimi endoplazmik retikulum membranına bağlı bir enzim olduğu için bu olayların gerçekleşmesi endoplazmik retikulumda meydana gelir. Doymuş yapıda olan palmitik asit ve stearik asidin doymamış formu olan tek çift bağlı palmitoleik ve oleik asit formuna dönüştürülmesi hücredeki denge için çok önemlidir. Palmitoleat (16:1 Δ^9) ve oleat (18:1 Δ^9) hücredeki fosfolipitler ve depo lipitlerinde bulunan yağ asitlerinin büyük bir kısmını meydana getirir. Bu durum membranlardaki akışkanlık için oldukça önemlidir. Doymuş ve tek çift bağlı doymamış yağ asitleri arasındaki oran veya dengenin doğrudan membran akışkanlığı ve fiziksel özelliklerini etkilediği ve bu yağ asitlerinin

oranlarındaki değişimlerin diabet, obezite, hipertansiyon, kanser, nörolojik, vasküler ve kalp hastalıklarının ortaya çıkışını tetiklediği belirtilmiştir [98,99]

Linoleik asit (18:2 n-6) ile araşidonik asitin (20:4) özellikle Kontrol dışındaki gruplarda azaldığı saptanmıştır. Araşidonik asit, linoleik asitten delta 6 desaturaz yoluyla sentezlenen bir yağ asitidir. Linoleik asit azaldığı halde araşidonik asit miktarının artmaması sentez dışında başka faktörlerin olduğu sonucuna götürmektedir. Hem linoleik hemde araşidonik asit miktarının azalması eikosenoid biyosentezinin artışından kaynaklanabilir. Özellikle araşidonik asit miktarındaki azalış, eikosenoidlerin (20:1 n-9) sentezliyle ilgili olabilir. Çünkü eikosenoid adı verilen ve hormonlar gibi etkili olan bu moleküller araşidonik asitin lipoksigenaz ve siklooksigenaz enzimleri tarafından kullanılarak lökotrienler, prostoglandinler ve tromboksonlara dönüştürülmesini sağlar. Araşidonik asitin azalışı bu metabolik yolun aktif olmasıyla açıklanabilir. Delta 6 desaturasyonunun başka bir son ürünü olan dokosaheksaenoik asit (22:6 n-3) $AlCl_3$ ve $AlCl_3$ +Hesperetin gruplarında arttığı gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda dokosaheksaenoik asitin hastalık şartlarında miktarının yükseldiğı gözlenmiştir. Bunun nedeni de sentezde görevli olan enzimin hastalık faktörlerinden etkilendiğı düşünülebilir [100].

Karaciğer dokusu toplam doymuş (ΣSFA) ve toplam doymamış ($\Sigma USFA$) yağ asidi düzeyleri incelendiğinde, $AlCl_3$ grubu ΣSFA düzeyi Kontrol grubuna göre arttığı görülmüştür. $AlCl_3$ grubu $\Sigma USFA$ düzeyi de Kontrol grubuna göre azaldığı görülmüştür. Bu sonuçlar $AlCl_3$ maddesinin doymamış yağ asitlerini oksidasyona uğratarak doymuş yağ asiti miktarını artırmasıyla ilgili olduğu düşünülebilir. Bu durum H_2O_2 grubunda daha az gerçekleşmiştir. Kombinasyon gruplarda Kontrol grubuna göre ΣSFA düzeyinin arttığı, $\Sigma USFA$ düzeyinin azaldığı görülmüştür. $AlCl_3$ grubu çoklu doymamış (PUFA) yağ asit düzeyinin Kontrol grubuna göre azaldığı tespit edildi. Bu durum $AlCl_3$ maddesinin doymamış yağ asitleri üzerine olumsuz etkisini göstermektedir. Literatürde Alimünyumun hücre membran akıcılığında hücre içi kalsiyum miktarında, lipit peroksidasyon üretiminde ve glutatyon düzeylerinde değişimlere yol açtığı belirtilmiştir [19]. Sonuçlarımız literatür bilgilerini desteklemektedir.

Beyin dokusu palmitik asit ve palmitoleik asit ilişkisi incelendiğinde, gruplar arası farkların olmadığı tespit edildi. Aynı şekilde tüm gruplarda stearik asit ve oleik asit, ΣSFA , $\Sigma USFA$, W3 düzeyleri arasında önemli farkların olmadığı belirlendi. H_2O_2 grubu PUFA düzeyi Kontrol grubuna göre düşük çıkması, H_2O_2 maddesinin doymamış yağ asitleri üzerine olumsuz etkisini göstermektedir. Yapılan bir çalışmada serbest radikallerin, hücredeki doymamış yağ asitlerini, DNA moleküllerini ve protein moleküllerindeki sülfidril bağlarıyla reaksiyona girerek hücre ve dokulara zarar verdiğı belirtilmiştir [2]. Sonuçlarımızda H_2O_2 maddesinin nispeten de olsa doymamış yağ asitlerine olumsuz etkisini görmekteyiz.

Serum yağ asidi seviyeleri incelendiğinde, SCD enzimlerin ürünleri olan oleik asit miktarında; Ellagik asit, H_2O_2 + Ellagik asit ve $AlCl_3$ + Ellagik asit gruplarında Kontrol grubuna göre artış olduğu görüldü. Bu sonuç Ellagik asitin SCD enzim aktivitesini artırdığı düşüncesine götürebilir. Literatürde Steroil CoA desaturaz enziminin, palmitik asit (16:0) ve stearik asiti (18:0) substrat olarak kullanıldığını ve bu yağ asitlerden palmitoleik asit (16:1, n9 ve n7) ve oleik asit (18:1, n9 ve n7) gibi yağ asitlerinin oluşumunun gerçekleştiği belirtilmiştir [98,99]. Ellagik asit grubunda linoleik asit (18:2 n-6) düzeyi Kontrol grubuna göre azaldığı görüldü. Ellagik asit grubu araşidonik asit (20:4) düzeyinin Kontrol grubuna göre arttığı görüldü. Bu sonuçlar, Ellagik asidin Delta5 ve Delta6 desaturaz enzimlerini aktivite ederek, linoleik asitten araşidonik asit elde etme olayını hızlandırabileceğini göstermektedir. Hesperetin grubunda da benzer olay gerçekleşmiştir. Literatürde araşidonik asit gibi aşırı doymamış yağ asitlerinin beyin gelişimi, kalp fonksiyonları ve dengenin sağlanması gibi metabolizmada önemli görevleri olduğu belirtilmiştir [104]. Ancak bazı literatürlerde de araşidonik asitin aşırı artması, hücre için Ca^{++} iyonlarının artışına neden olduğu ve hücrede sitotoksik etkiye sahip olduğu ifade edilmiştir [102]. Serumda tüm gruplar arasında Σ SFA, Σ USFA düzeylerinde önemli farkların olmadığı gözlenmiştir.

Yaptığımız çalışmada polifenol türevli maddelerden olan Ellagik asit ve Hesperetin'in bazı biyokimyasal parametrelere etkisini inceledik. Ellagik asit ve Hesperetin'in lipid peroksidasyonuna, kolesterol düzeylerine, enzim aktivitelere, LDL, vitamin E düzeyine ve bazı yağ asitleri düzeylerine olumlu etkilerde bulunduğunu gözledik.

Sonuç olarak, sıçanlara diyetle Hesperetin ve Ellagik asit verilmesiyle incelenen dokularda, antioksidan enzimlerden olan katalaz ve glutatyon peroksidaz enzim aktivitelerinde artışlar görülmüş, bunun neticesi olarak ta glutatyon, Vitamin E, Vitamin E asetat düzeylerinde yükselme ve MDA düzeylerinde azalma görülmüştür. Hesperetin ve Ellagik asitin etkisiyle katalaz ve glutatyon peroksidaz aktivitelerindeki artma, H_2O_2 ve $AlCl_3$ ile uyarılan oksidatif stresi elimine etmiş ve glutatyon, Vitamin E ve Vitamin E asetat düzeyleri artarken lipid peroksidasyonun göstergesi olan MDA düzeylerinde de azalma olmuştur. Ayrıca LDL ve kolesterolde düşüş gözlenirken, HDL'de artış gözlenmiştir. Bu çalışmanın, Ellagik asit ve Hesperetin ile ilgili yapılacak ileriki çalışmalar için ışık tutacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- [1] Machlin, L. J., Bendich, A., Maestro, R. F., 1980, An Approach to Free Radicals in Medicine and Biology, *Acta Physiol. Scand. Suppl.*, 492, 153-168.
- [2] Fabes J., 1987, Free Radical Tissue Damage, Protective Role of Antioxidant Nutrients, 1, 441-445.
- [3] Yu, P.B., 1994, Cellular Defenses Against Damage From Reactive Oxygen Species, *Physiol. Rev.*, 74, 1.
- [4] Dergel, R., 1992, Lipid Peroxysitation a Common Pathogenetic Mechanism, *Exp. Toxicol Pathol.*, 44 (4), 169-181.
- [5] Hollmann, P.C.H., Batan, M.B., 1997, Absorption, metabolism and health effect of dietary flavonoids in man, *Biomed. Pharmacotherapy*, 51 , 305-310.
- [6] Formica, J.V., Regelson, W., 1995, Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids, *Food Chem. Toxicol* 33: 1061-1080.
- [7] Rousseff R. L, Martin S. F, Youtsey C. O., 1987, Quantitative survey of narirutin, naringin, hesperidin and neohesperidin in citrus, *J. Agric. Food Chem.*, 35, 1027-30.
- [8] Robards, K., Amtolovich, M., 1997, Analytical Chemistry of Fruit Bioflavonoids Critical Review, *The Analyst*, 122 (1R-34R).
- [9] Kagan, V.E., Tyurina, Y.Y., 1998, Recycling and redox cycling of phenolic antioxidants, *Annals of the N.Y. Academy of Sciences* 854 425–434.
- [10] Nardini, M., Pisu, P., Gentili, V., Natella, F., Di Felice M., Piccolella, E., Scaccini, C., 1998, Effect of caffeic acid on tert-butyl hydroperoxide-induced oxidative stress in U937, *Free Rad. Biol. Med.* 25 1098–1105.
- [11] Jung, G., Hennings, G., Pfeifer, M., Bessler, W.G., 1983. Interaction of metal complexing compounds with lymphocytes and lymphoid cell lines. *Molecular Pharmacology* 23, 698–702.
- [12] Bear, W.L., Teel, R.W., 2000. Effects of citrus flavonoids on the mutagenicity of heterocyclic amines and on cytochrome P450 1A2 activity. *Anticancer Research* 20, 3609–3614.
- [13] Chen, Y.T., Zheng, R.L., Jia, Z.J., Ju, Y., 1990. Flavonoids as superoxide scavengers and antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine* 9, 19–21.
- [14] Wilmsen, P.K., Speda, D.S., Salvador, M., 2005, Antioxidant Activity of the Flavonoid Hesperidin in Chemical and Biological Systems, *Journal of Agricultural and food Chemistry*, 53 (12); 4757-4761.

- [15] Neve, R.V.P., Carvalho, F., Carvolho, M., Fernandes, E., Soares, E., Baston, M.D., Pereira, M.D., 2004, Protective activity of hesperidin and lipoic acid against sodium arsenite acute toxicity in mice *Toxicologic Pathology*, 32 (5): 527-535.
- [16] Alfry, A. C. , LeGenre, G. R., and Kaehny, W. D., 1976, The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminium intoxication., *N. Engl. J. Med.*, 294, 184-188.
- [17] Good, P.F., Perl, D.P., Bierer, L. M., and Schmeidler, J., 1992, Selective accumulation of aluminum and iron in the neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease: a laser microprobe (LAMMA) study., *Ann. Neurol.*, 31, 286-292.
- [18] Kurland, L.T., 1988, Amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson's disease complex on Guam linked to an environmental toxin, *Trends Neurosci.*, 11: 51-53.
- [19] Yousef, M. I., 2004, Aluminium-induced changes in hemato-biochemical parameters, lipid peroxidation and enzyme activities of male rabbits: protective role of ascorbic acid, *Toxicology*, 199: 47-57.
- [20] Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C., 1985, Oxygen radicals and the nervous system, *Trends Neurosci*; 6: 22-6.
- [21] Barger, SW., Horsier, D., Furukuwa, K., Goodman, Y., Krieglestein, J., Mattson, M.P., 1995, Tumor necrosis factors and P protect neurons against amyloid p-peptide toxicity: evidence for involvement of a kB- binding factor and attenuation of peroxyl and Ca^{+2} accumulation, *Proc Natl Acad Sci USA* ; 92: 9328-32.
- [22] Middleton, E.J., 1998, Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function, *Adv Exp Med Biol*; 439: 175-82.
- [23] De Groot H., Rauen, U., 1998, Tissue injury by reactive oxygen species and the protective effects of flavonoids, *Fundam Clin Pharmacol*; 12: 249-55.
- [24] Hanasaki, Y., Owaga, S., Fukui, S., 1994, The correlation between active oxygen scavenging and antioxidative effects of flavonoids, *Free Radic Biol Med*; 16: 845-50.
- [25] Bors, W., Heller, W., Michel, C., Saran, M., 1990, Flavonoids antioxidants: determination of radical- scavenging efficiencies, *Methods Enzymol*; 186: 343-55.
- [26] Takahama, U., 1985, Inhibition of lipoxygenase-dependent peroxidation by quercetin: mechanisms of antioxidative function, *Phytochemistry*; 24: 1443-6.
- [27] Wood, A.W., Huang, M.T., Chang, R.L., Newmark, H.L., Lehr, R.E., Yagi H., Sayer, J.M., Jerina, D.M., Conney, A.H., 1982, Inhibition of the mutagenicity of bay region diol epoxides of polycyclic aromatic hydrocarbons by naturally occurring plant phenols: exceptional activity of ellagic acid, *Proc Natl Acad Sci U S A*; 79: 5513-7.

- [28] Majid, S., Khanduja, K.L., Gandhi, R.K., Kapur, S., Sharma, R.R., 1991, Influence of ellagic acid on antioxidant defense system and lipid peroxidation in mice, *Biochem Pharmacol*; 42: 1441–5.
- [29] Iino, T., Kiso, Y., Nakahara, K., Miki, W., Ogawa, Y., Kato, S., Takeuchi K., 2001, Less damaging effect of whisky in rat stomachs in comparison with pure ethanol: Role of ellagic acid, the nonalcoholic ingredient, *Digestion*, 64 (4): 214-21.
- [30] Imaly, J.A., Linn, S., 1988, DNA damage and oxygen radical toxicity, *Science*, (240) 1302-1305.
- [31] Mukhtar, H., Das, M., and Bickers, D. R., 1986, Inhibition of 3-methyl-cholanthrene induced skin tumorigenicity in BALB/C mice by chronic oral feeding of trace amounts of ellagic acid in drinking water, *Cancer Research* 46, 2262-2265.
- [32] Mandal, S., Ahuja, A., Shivapurkar, N. M., Cheng, S. J., Groopman, J. D. and Stoner, G.D., 1987, Inhibition of aflatoxin B1 mutagenesis in *Salmonella typhimurium* and DNA damage in cultured rat and human tracheo-bronchial tissues by ellagic acid, *Carcinogenesis*, 8, 1651-1656.
- [33] Nishipaki, I., Oku, H., Nogochi, M., 1995, Prevention by Ellagic acid of lipid peroxidation in placenta and fetus of rats radiated with Co. *Clin. Biochem, Nutr*, 15: 135-141.
- [34] Frank, A.A., Collier, M., Forsyth, C.S., Hevr, Y.M., Stoner, G.D., 1992, Ellagic acid protects embryo rats in culture from toxic effect of N-methyl-nitrosamine, *Teratology*, 46:109-115.
- [35] Rouse, R., Martin, S.F., Youtsey, C.D., 1987, Quantitative survey of naringin, hesperidin and neohesperidin in citrus, *J. Agric. Food Chem.* 35:1027-30.
- [36] Kuhnau, J., 1976, The flavonoids, A class of semi-essential food components: Their role in human nutrition, *World Rev Nutr Diet*; 24: 117-91.
- [37] Horowitz, R.M., 1986, Taste effects of flavonoids, *Prog. Clin Biol Res.*; 213: 163-175.
- [38] Yang, M., Tanaka, T., Hirose, Y., Deguchi, T., Mori, H., Kawada, Y., 1997, Chemopreventive effects of diosmin and hesperidin on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced urinary-bladder carcinogenesis in male ICR mice, *Int J Cancer*, 73: 719-24.
- [39] Borradaile, N.M., Carroll, K.K., Kurowska, E.M., 1999, Regulation of HepG2 cell apolipoprotein B metabolism by the citrus flavanones Hesperetin and naringenin, *Lipids* 1999; 34: 591 -8.

- [40] Kuiper, G.G., Lemmen, J.G., Carlsson, B., Corton, J.C., Safe, S.H., Van der Saag, P.T., et al., 1998, Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta, *Endocrinology*; 139: 4252-63.
- [41] Onat, T., Emerk, K., 1997, *Temel Biyokimya*, Bassaray Basımevi, İzmir.
- [42] a. Aust, S.D., Svingen, B.A., 1982, *Free Radical Biology*, Academ. Press., 5, 1-28; b. Guemouri, L., Lves, A., Herbert, B., 1991, Biological Variability of SOD, GSH-Px and CAT in Blood, *Clin. Chem.*, 37/11, 1932-1937.
- [43] Heribert, W., 1987, Singlet Oxygen in Biological Systems, *J. Electroanal. Chem.*, 232, 91-104.
- [44] Elstner, E.F., 1991, Oxygen Radicals - Biochemical Basis For Their Efficacy, *Clin. Wochen.*, 69, 949-956.
- [45] Halliwell, B., Gutteridge, J.M., 1990, Role of Free Radicals, and Catalytic Metal Ions in Human Disease : An Overview, *Methods Enzymol.*, 186, 1-85.
- [46] a. Del Maestro, R.F., 1992, An Approach to Free Radicals in Medicine and Biology, *Acta Physiol. Scand. Suppl.*, 492, 153-168; b. Bast, A., Haenen, G.R., 1991, Oxidants and Antioxidants, *State of The Art. Am. J. Med.*, 1, 32-33.
- [47] Cheeseman, K.H., Slater, T.F., 1993, *An Introduction to Free Radical Biochemistry*, Br. Med. Bul., 49, 479-490.
- [48] Tanugan, G., Koldaş, M., Uras, F., 1994, Serbest Radikaller, *Haseki Tıp Bülteni*, Cilt : 32, Sayı : 4.
- [49] Southoin, P.A., Powis, G., 1988, Free Radical in Medicine I., Chemical Nature and Biologic Reactions, *Mayo Clin. Proc.*, 63, 381-389.
- [50] Fremann, B.A., Crapo, J.D., 1982, Free Radicals and Tissue Injury, *Lab. Invest.*, 47, 412-426.
- [51] Akkuş, İ., 1995, Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, *Mimoza Yayınları*, 08-26, Konya.
- [52] a. Guemouri, L., Lves, A., Herbert, B., 1991, Biological Variability of SOD, GSH-Px and CAT in Blood, *Clin. Chem.*, 37/11, 1932-1937; b. Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C., 1984, Lipid Peroxidation, Oxygen Radicals, Cell Damage and Antioxidant Therapy, *The Lancet*, 23, 1396-1397
- [53] Evens, P.L.T., 1993, Free Radicals in Brain Metabolism and Pathology, *Br. Med. Bull.*, 49 (3), 577-58.
- [54] Çavdar, C., Sifil A., Çamsarı T., 1997, Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/Office Journal of the Turkish Nephrology Association*. 3-4, 92-95.

- [55] Sies, H., 1997, Oxidative stress: oxidants and antioxidant, *Exp. Physiol.* 82 ,291-295.
- [56] Becman, K.B., Ames, B.N., 1998, The free radical theory of aging matures, *Physiol. Rev.*, 78 , 547-581.
- [57] Gilgun-sherki, Y., Melamed, E., Offen, D., 2001, Oxidative stress induced neurodegenerative diseases: the need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier, *Neuropharmacology* 40 , 959-975.
- [58] Liu, R.H., 2004, Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanisms of action, *J. Nutr.* 134 , 3479-3485.
- [59] Williams, R.J.P., 1999, What is wrong with aluminium? *The J.D. Biochem. J. Inorg.* 76: 81-88.
- [60] Berthon, G., 1996, Chemical speciation studies in relation to aluminium metabolism and toxicity, *Coord. Chem. Rev.* 149 , pp. 241–280.
- [61] Rondeau, V., Commenges, D., Jacqmin-Gadda, H., Dartigues, J.F., 2000, Relation between aluminum concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: an 8-year follow-up study. *Am. J. Epidemiol.* 152 (1): 59-66.
- [62] Stubbs, C.D, Smith, C.D., 1984, The Modification Of Mammalian Membrane Poly-Unsaturated Fatty-Acid Composition In Relation To Membrane Fluidity And Function, *Biochim. Biophys. Acta* 779 (1): 89-137.
- [63] a. Shinobu, L.A., Beal, M.F., in: Connor, J.R., (Ed.), 1997, *Metals and Oxidative Damage in Neurological Disorders*, Plenum Press, New York, pp. 237-275.
- [64] Harmon, D., *Gerontol, J.*, 11 (1956) 298.
- [65] a. Markesbery, W.R., 1997, Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease, *Free Radical Biol. Med.* 23 (1): 134-147 ; b. Hall, E.D., 1995, Inhibition of lipid peroxidation in central nervous system trauma and ischemia, *Journal Of The Neurological Sciences*, 134: 79-83.
- [66] Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C., 1984, Oxygen-Toxicity, Oxygen Radicals, Transition-Metals And Disease, *Biochem. J.*, 219 (1): 1-14.
- [67] Ames, B.N., Profet, M., Gold, L.S., 1990, Dietary Pesticides (99.99-Percent All Natural), *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 87 (19): 7777-7781.
- [68] Singer, S.J., Nicholson, G.L., 1972, Fluid Mosaic Model Of Structure Of Cell-Membranes *Science*, 175 (4023): 7208.
- [69] Lapresle, J., Duckett, S., Gale, P., Cartier, L., 1975,, Case Of Aluminum Encephalopathy In Man - Clinical, Anatomical And Biophysical Studies *Comp. Rend. Soc. Biol.* 169 (2): 282.

- [70] McDermott, J.R., Smith, A.I., Ward, M.K., 1978, Brain-Aluminum Concentration In Dialysis Encephalopathy Parkinson, *Lancet* 1 (8070): 901-904.
- [71] Taylor, G.A., Ferrier, I.N., McLoughlin, I.J., Fairbairn, A.F., McKeith, I.G., Lett, D., Edwardson, J.A., 1992, Gastrointestinal Absorption Of Aluminum In Alzheimers-Disease - Response To Aluminum Citrate Age and Ageing 21 (2): 81-90.
- [72] Gutteridge, J.M.C., Quinlan, G.J., Clark, I., Halliwell, B., 1985, Aluminum Salts Accelerate Peroxidation Of Membrane-Lipids Stimulated By Iron Salts *Biochim. Biophys. Acta* 835 (3): 441-447.
- [73] Amador, F.C., Santos, M.S., Oliveira, C.R., 1999, Lipid peroxidation facilitates aluminum accumulation in rat brain synaptosomes, *J. Toxicol. Environ. Health* 58 (7): 427-435.
- [74] Fraga, C.G., Oteiza, P.I., Golub, M.S., Gershwin, M.E., Keen, C.L., 1990, Effects Of Aluminum On Brain Lipid-Peroxidation, *Toxicology Letters* 51 (2): 213-219.
- [75] Onur. E, 1997, Alüminyum Toksisitesinin Kalite Kontrol Açısından Değerlendirilmesi, *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/Office Journal of the Turkish Nephrology, Association.* 3-4:164-170.
- [76] Çelik. T, Uzbay. T, 2003, Alzheimer Hastalığının Farmakolojik Tedavisinde Yeni Gelişmeler, *Demans Dergisi*, 3: 48-58.
- [77] Lynnette R. Ferguson , 2001, Role of plant polyphenols in genomic stability, *Mutation Research*, 475, 89–111.
- [78] Erlund, I., 2004, Review of the flavonoids quercetin, Hesperetin, and Naringenin Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology, *Nutrition Research*, 24, 851–874.
- [79] Khanduja, K.L., Gandhi, R.K., Pathania, V. And Syal, N., 1999, Prevention of N-Nitrosodiethylamine- induced Lung Tumorigenesis by Ellagic Acid and Quercetin in Mice, *Food and Chemical Toxicology*, 37 , 313-318.
- [80] Anne S., Meyer, Heinonen, M., Edwin, N., 1998, Antioxidant interactions of catechin, cyanidin, caffeic acid, quercetin, and ellagic acid on human LDL oxidation, *Food Chemistry*, Vol. 61, No. 1/2, pp. 71-75.
- [81] Whitmana, S.C., Kurowskab, E.M., Mantheyc, J.A., Nobiletin, A.D., 2005, A citrus flavonoid isolated from tangerines, selectively inhibits class A scavenger receptor-mediated metabolism of acetylated LDL by mouse macrophages, *Atherosclerosis*, 178, 25–32.
- [82] Öz, M., 2003, DL- α -Lipoik Asit ve DL- α -Tokoferol Asetat'ın Yaşlı Albino Sıçanların Eritrosit Membran Lipitleri İle Karaciğer ve Beyin Dokularındaki Bazı

Metabolik Değişimler Üzerindeki Düzenleyici Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Fırat Üniversitesi, Elazığ.

- [83] Yılmaz, S., Temizer Ozan, S., 2003, Meme Kanseri Hastalarında Lipid Peroksidasyonu ve Bazı Enzim Aktiviteleri Arasındaki İlişki, Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry - Turk J Biochem] 28 (4); 252-256.
- [84] Nordberg, J., Arner. E.S.J., 2001, Reactive Oxygen Species, Antioxidants and The Mammalian Thioredoxin. Free Rad. Biol. And Med., 31(11), 1287-1317
- [85] Vatter, D.A., Randhir, R., Shetty, K., 2005, Cranberry phenolics-mediated antioxidant enzyme response in oxidatively stressed porcine muscle Process, Biochemistry, 40: 2225-2238.
- [86] Bendich, A., 1990, Antioxidant Vitamins and Their Functions in Immune Responses, Adv. Exp. Med. Biol., 262, 35-55.
- [87] Slater, A., Morris, R.S., 1983, Vitamin E and Lipid Metabolism, Adv. Lipid. Res., 1, 183-185.
- [88] Isbir, T., 1994, Antioksidan Sistemler, Entodel, İzmir Tabip Odası Temel Bilimler Kolu Sonbahar Okulu, İzmir, 92-98.
- [89] Spallholz, J.E., 1990, Essential Nutrient and Antioxidant Component of the Immune System, Adv. Exp. Med. Biol., 262, 145-158.
- [90] Ünalacak, M., Atmaca, H., Gürel, A., Armutcu, F., Demircan, N., Aktunç, E., 2005, Hiperglisemik Glukoz Metabolizma Bozukluğu Olan Hastalarda Serum Malondialdehit, α -Tokoferol ve β -Karoten Düzeyleri, Fırat Tıp Dergisi;10 (3): 113-116.
- [91] Tvrzicka, E., Vecka, M., Stankova, B., Zak, A., 2002, Analysis of fatty acids in plasma lipoproteins by gas chromatography flame ionisation detection Quantative aspects, Anal Chimica Acta 465: 337-350.
- [92] Antueno, R.J., Kinckle, L.C., Smith, H., Eliot, M.L., Allen, S.J., Nwaka, S., Winther M.D, 2001, Activity of human $\Delta 5$ and $\Delta 6$ desaturases on multiple n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids, FEBS Letters, 509, 77-80.
- [93] Duplus, E., Forest, C., 2002, Is there single mechanism for fatty acid regulation of gene trascription?, Biochemical Pharmacology, 64, 893-901.
- [94] Gamoh, S., M., Hashimoto, K., Sugioka, M., Hata, S.H., Misawa, Y., Masamura, S., 1999, Chronic administration of docosahexaenoic acid improves reference memory
- [95] Voet, D., Voet, J. G., Wiley, J., Pratt, C. W., 1999, Biochemistry, Sons Inc. New York.
- [96] Nelson, D.L., Cox, M.M., 2000, Lehninger Principles of Biochemistry. Worth publishers, Third Edition, p.1152, New York.

- [97] Emerk, K. ve Onat, T.[Ed], 1996, Temel Biyokimya, 1.Cilt, Saray Medikal Yayıncılık İzmir. s. 496 .
- [98] Nitambi, J., Miyazaki, M., 2004, Regulation of stearyl-CoA desaturases and role in metabolism, Progress in lipid research, 43; 91-104. 46.
- [99] Cheul Kim Y., Nitambi, M., 1999, Regulation of stearyl-CoA Desaturases Genes; Role in cellular Metabolism and Preipocyte Differentiation, Biochemical and Biophysical Reserch Communications, 266; 1-4.
- [100] Brenner, R.R., 2000, Effect of experimental diabetes on the fatty acids composition, molecular species of phosphatidylcholine and physical properties of hepatic mikrosomal membranes, Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 63:167-176.
- [101] Güvenç, M., 2004, İnsülin uygulanmayan tip I diabetik albino sıçanların beyin, kas, testis ve akciğer dokularındaki araşidonik asit (20:4, n-6) ve dokosaheksaenoik asit (22:6, n-3) miktarlarının değişimi üzerinde alfa lipoik asit ile vitamin C'nin etkileri. Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Elazığ.
- [102] Pompeia, C., Lima, T., Curi, R., 2003, cytotoxicity: can arachidonic acid be a physiological mediator of cell death?, Cell Biochemistry and function, Cell Biochem Func., 21:97-104.
- [103] Gamoh, S., M., Hashimoto, K., Sugioka, M., Hata, S.H., Misawa, Y., Masamura, S., 1999, Chronic administration of docosahexaenoic acid improves reference memory related learning ability in young rats, Neuroscience, Vol. 93, No, I, pp. 237-241.
- [104] Soldati, L., Lombardi, C., Adamo, D., Terranegra, A., Bianchini, C., Bianchi, G., Verzoili, G., 2002, Arachidonic acid increases intracellular calcium in erythrocytes, Biochemical and Biophysical Research Communication, 293, 974-978.
- [105] Erşan, Y., 2003, TIP –I Diabetik Albino Sıçanların Karaciğer, Kas ve Beyin Dokularındaki Bazı Biyokimyasal Değişimler Üzerinde Belirli Antioksidan Karışımların Düzenleyici Etkileri Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Elazığ.
- [106] Yazar M., Yur F., 2003, Hiperkolesterolemik İnsanlarda Plazma Lipoprotein ve Fosfolipid Seviyeleri, YYÜ Vet Fak Derg, 14 (2):83-85.
- [107] Uukaya, E., 1997, Klinik Biyokimya, Güneş&Nobel Tıp Kitapevi, Bursa
- [108] Bragagnolo, N., Rodriguez-Amaya. D.B., 2003, Comparison of the cholesterol content of Brazilian chicken and quail eggs, J Food Comp Anal., 16, 2,147-153.
- [109] Katsanidis, E., Addis, P. B., 1999. Novel HPLC analysis of tocopherols, and cholesterol in tissue. Free Radic Biol Med, 27 (11-12): 1137-1140.

- [110] Hara, A, Radin, NS, 1978, Lipid extraction of tissues with a low-toxicity solvent, *Analitical Biochemistry*, (901), 420-426.
- [111] Christie, WW., 1992, *Gas Chromatography and Lipids*. pp. 302, The Oil Press, Glaskow
- [112] Placer, Z.A., Cushman, L.L., Johnson, B.C., 1966, Estimation of product of lipid peroxidation (malonyl dialdehyde) in biochemical systems, *Anal Biochem*; 16: 359–364.
- [113] Goth, L., 1991, A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range, *Clin Chim Acta*; 196: 143-152.
- [114] Aebi, H., 1974, Catalase. In *Methods of Enzymatic Analysis*, Bergmeyer HU (ed.). Academic Press: New York, 673-677.
- [115] Lawrence, R.A., Burk, R.R., 1976, Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver, *Bioch Bioph Res Commun.*, 71(4): 952-958.
- [116] Lowry, O.O., Rosebrough, N.J., Farr, A.L., Randall, R.I., 1951, Protein measurement with folin phenol reagent, *J Biol Chem*, 193: 265-275.
- [117] Sedlak, J., Lindsay, R.H., 1968, Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent, *Anal. Biochem.*, 25:192-205.
- [118] Molina, M.F., Sanchez-Reus, I., Iglesias, I., Benedi, J., 2003, Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevent and protects against ethanol-induced oxidative stres in mouse liver, *Biol Pharm Bull*, 26:1398-140.
- [119] Rodrigo, R., Rivera, G., Orellana, M., Araya, J., Bosco, C., 2002, Rat kidney antioxidant response to long-term exposure to flavonol rich red wine, *Life Sci.*, 71:2881-289.

ÖZGEÇMİŞ

01.01.1973 Adana'da doğdum. İlköğretimimi Yavuzlar ilköğretim okulunda tamamladım. Lise eğitimimi Adana Erkek Lisesinde tamamladım. 1994 yılında Fırat Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde başladım ve 1998 yılında tamamladım. 1999 yılında Fırat Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Anabilim dalında yüksek lisansına başladım. Yüksek lisans eğitimimi 2001 yılında bitirdim ve aynı yıl Doktora eğitimime başladım. Halen Milli Eğitimde öğretmen olarak çalışmaktayım. Evli ve 1 çocuk babasıyım.