

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

***PHYSALIS PERUVIANA* L. (ALTIN ÇİLEK) MEYVESİ İLE
LINUM USITATISSIMUM L. (KETEN) TOHUMU
EKSTRAKTLARININ ENDÜSTRİYEL VE TOKSİK ÖZELLİKLİ
BAZI KİMYASALLARA KARŞI KORUYUCU ETKİLERİ**

Zehra GÖKÇE

**Doktora Tezi
Biyoloji Anabilim Dalı**

Danışman: Prof. Dr. Ökkeş YILMAZ

ARALIK-2013

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PHYSALIS PERUVIANA L. (ALTIN ÇİLEK) MEYVESİ İLE *LINUM*
USITATISSIMUM L. (KETEN) TOHUMU EKSTRAKTLARININ
ENDÜSTRİYEL VE TOKSİK ÖZELLİKLİ BAZI KİMYASALLARA
KARŞI KORUYUCU ETKİLERİ

DOKTORA TEZİ
Zehra GÖKÇE
(101110202)

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih: 14 Kasım 2013
Tezin Savunulduğu Tarih: 06 Aralık 2013

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Ökkeş YILMAZ (F.Ü.)

Diğer Jüri Üyeleri:

Prof. Dr. Orhan ERMAN (F.Ü.)

Prof. Dr. Metin DİĞRAK (K.S.Ü.)

Yrd. Doç. Dr. Mehmet TUZCU (F.Ü.)

Yrd. Doç. Dr. A Dilek ÖZŞAHİN (B.E.Ü.)

ELAZIĞ-2013

ÖNSÖZ

Günümüzde endüstriyel olarak üretilen çok çeşitli amaçlarla kullanılan toksik özellikli değişik kimyasallar vardır. Toluen, karbontetraklorür (CCl₄) ve metil alkol gibi kimyasallar bunların başında gelmektedir.

Bu çalışmada, kimyasal maddelerin canlı organizmadaki zararlı etkilerini ve moleküler düzeydeki etki mekanizmaları açıklamaya çalışılmıştır. Böylece hem toplumun hem de bu toksik maddelere temasta bulunan çalışanların bilinçlenmesi sağlanabilir. Ayrıca bu kimyasalların çeşitli dokular üzerine olası etkilerinin altın çilek ve keten tohumu ekstraktları kullanılarak koruyucu etkisi incelenmiştir.. Çalışmamızın doğal ürünler ve toksikoloji açısından bilimsel bilgi birikimine önemli katkılar sağlayacağını düşünmekteyiz.

Doktora eğitimim ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak bana destek olan ve yol gösteren danışman hocam Prof. Dr. Ökkeş YILMAZ'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım süresince bana her türlü konuda yardımcı olan, olaylara ve sorunlara farklı açılarla bakmamı sağlayan, Prof. Dr. Orhan ERMAN'a ve Yrd. Doç. Dr. Abdullah ASLAN'a içtenlikle teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca bu çalışmaya maddi yönden destek sağlayan Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

Son olarak, beni her zaman destekleyen aileme özellikle anneme sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma FÜBAP FF.12.11 nolu proje ile desteklenmiştir.

Zehra GÖKÇE
ELAZIĞ-2013

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET	VII
SUMMARY	VII
TABLOLAR LİSTESİ	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ	XI
KISALTMALAR LİSTESİ	XII
SEMBOLLER LİSTESİ	XIV
1. GİRİŞ	1
1.1. Altın Çilek.....	3
1.2. Keten Tohumu	7
1.3. Toluen	10
1.3.1. Toluenin İnsana Geçiş Yolları	11
1.3.2. Toluenin İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri.....	13
1.4. Karbon Tetraklorür (CCL ₄)	15
1.5. Metil Alkol.....	17
1.5.1. Metil Alkol Metabolizması	19
1.6. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi	20
1.7. Serbest Radikallerin Etkileri	22
1.7.1. Membran Lipidleri Üzerine Etkileri	22
1.7.1.1. MDA (Malondialdehit)	25
1.7.2. Proteinler Üzerine Etkileri	26
1.7.3. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri	26
1.7.4. Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkileri.....	27
1.8. Antioksidanlar ve Metabolizma İçin Önemleri.....	28
1.8.1. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	28
1.8.1.1. Glutasyon (GSH).....	29

1.8.1.2.	Vitaminler	31
1.8.1.2.1.	A Vitamini (Retinol)	32
1.8.1.2.2.	D Vitamini	33
1.8.1.2.3.	E Vitamini (α -Tokoferol)	33
1.8.1.2.4.	K Vitamini	34
1.9.	Proteinler ve Metabolizma İçin Önemleri	35
1.10.	Yağlar (Lipitler)	36
1.10.1.	Yağ Asitleri	37
2.	MATERYAL ve METOT.....	40
2.1.	Kimyasal Maddeler	40
2.2.	Kullanılan Yardımcı Aletler ve Cihazlar	40
2.3.	Ekstraktların Hazırlanması.....	40
2.4.	Toksik Maddelerin Hazırlanması.....	41
2.5.	Deney Hayvanları	41
2.6.	Kan ve Doku Örneklerinin Alınması	44
2.6.1.	Eritrositlerdeki Lipid Peroksidasyon Miktarının Ölçülmesi	45
2.6.1.1.	Dokulardaki Lipid Peroksidasyon Miktarının Ölçülmesi	45
2.6.2.1.	Dokulardaki Glutasyon Miktarının Ölçülmesi	46
2.6.3.	Eritrositlerde Total Protein Miktarının Ölçülmesi	47
2.6.3.1.	Dokularda Total Protein Miktarının Ölçülmesi	47
2.6.4.	Eritrositlerden ve Dokulardan Lipidlerin Ekstraksiyonu	48
2.6.4.1.	Eritrositlerden ve Dokulardan Yağ Asidi Metil Esterlerinin Hazırlanması..	48
2.6.4.2.	Yağ Asidi Metil Esterlerinin Gaz Kromatografik Analizi	49
2.7.	Eritrositlerde ve Dokularda ADEK Vitaminleri ile Kolesterol Miktarının HPLC Cihazı ile Analizi	49
2.8.	İstatistik Analizi	50

3.	BULGULAR.....	51
3.1.	Toluen, CCl ₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Karaciğer Dokusundaki Yağ Asidi Bileşimi Üzerine Etkileri.....	53
3.2.	Toluen, CCl ₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Beyin Dokusundaki Yağ Asidi Bileşimi Üzerine Etkileri	56
3.3.	Toluen, CCl ₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Böbrek Dokusundaki Yağ Asidi Bileşimi Üzerine Etkileri.....	58
3.4.	Toluen, CCl ₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Kas Dokusundaki Yağ Asidi Bileşimi Üzerine Etkileri	63
3.5.	Toluen, CCl ₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Eritrositlerindeki Yağ Asidi Bileşimi Üzerine Etkileri	64
3.6.	Toluen, CCl ₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Karaciğer Dokusundaki ADEK Vitaminleri ve Kolesterol Değerleri.....	68
3.7.	Toluen, CCl ₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Beyin Dokusundaki ADEK Vitaminleri ve Kolesterol Değerleri.....	69
3.8.	Toluen, CCl ₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Böbrek Dokusundaki ADEK Vitaminleri ve Kolesterol Değerleri.....	70
3.9.	Toluen, CCl ₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Kas Dokusundaki ADEK Vitaminleri ve Kolesterol Değerleri.....	73
3.10.	Toluen, CCl ₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Eritrositlerdeki ADEK Vitaminleri ve Kolesterol Değerleri.....	75
3.11.	Toluen, CCl ₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Karaciğer Dokusundaki İndirgenmiş Glutasyon (GSH), Total Protein ve MDA Düzeyleri.....	78
3.12.	Toluen, CCl ₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Beyin Dokusundaki İndirgenmiş Glutasyon (GSH), Total Protein ve MDA Düzeyleri.....	79
3.13.	Toluen, CCl ₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Böbrek Dokusundaki İndirgenmiş Glutasyon (GSH), Total Protein ve MDA Düzeyleri.....	81
3.14.	Toluen, CCl ₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Kas Dokusundaki İndirgenmiş Glutasyon (GSH), Total Protein ve MDA Düzeyleri	82

3.15.	Toluen, CCl ₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Eritrositlerindeki İndirgenmiş Glutasyon (GSH), Total Protein ve MDA Düzeyleri	83
4.	SONUÇLAR ve TARTIŞMA.....	85
4.1.	Sıçanların Ağırlıklarındaki Değişim	86
4.2.	LPO, Total Protein ve GSH Değerlerinin Değişimi	87
4.3.	Yağ Asidi Bileşiminin Değişimi	100
4.4.	Vitamin ve Kolesterol Değerlerinin Değişimi	104
5.	KAYNAKLAR	109
	ÖZGEÇMİŞ.....	132

ÖZET

Bu çalışmada, tolüen (T), karbontetraklorür (CCl_4), metanol (M) ile oksidatif stres oluşturulmuş Sprague Dawley ırkı erkek sıçanların, karaciğer, böbrek, beyin, kas dokuları ile eritrositlerde lipid peroksidasyon (LPO), indirgenmiş glutatyon (GSH), yağ asidi ve lipofilik vitaminler üzerine altın çilek (AÇ) ve keten tohumu (KT) ekstraktlarının etkisi araştırıldı.

Çalışmada sıçanlar kontrol, Tolüen, Tolüen+AÇ, Tolüen+KT, CCl_4 , CCl_4 +AÇ, CCl_4 +KT, Metanol, Metanol+AÇ, Metanol+KT olmak üzere 10 gruba ayrıldı. Tolüen, CCl_4 ve metanol intraperitoneal enjeksiyonla verildi. Enjeksiyondan iki hafta sonra sıçanlara, 2 ay süreyle metanol ve hekzanizopropanol karışımıyla hazırlanan AÇ ve KT ekstraktları intraperitoneal enjeksiyonla verildi. Ayrıca bu süre içerisinde AÇ ve KT toz haline getirilerek sıçanların içme sularına 2g/L düzeyinde ilave edilerek almaları sağlandı. Çalışmanın başlangıcından sonuna kadar sıçanların ağırlıkları haftalık olarak tartıldı. Deney sonunda sıçanlar etik kurallar doğrultusunda dekapite edilerek dokuları alındı ve analize kadar $-70\text{ }^\circ\text{C}$ 'de korundu. Doku örnekleri homojenize edilerek MDA, GSH, lipofilik vitaminler ile kolesterol ve yağ asidi düzeyleri ölçüldü.

Toksik madde uygulanan grupların tümünde LPO düzeyinin kontrol gruplarına göre belirgin bir yükselme gösterdiği, diğer gruplarda ise azaldığı ve GSH seviyesinin azaldığı belirlendi. AÇ ve KT verilen gruplarda LPO düzeyinde azalma, GSH düzeyinde ise yükselme tespit edildi.

Tolüen ve CCl_4 uygulanan sıçanların karaciğer ve beyin dokusundaki palmitik, stearik ve araşidonik asit miktarının kontrol grubuna göre önemli düzeyde azaldığı belirlendi. Karaciğer, böbrek ve beyin dokusunda AÇ ve KT ekstraktı uygulanan gruplardaki palmitik, stearik, oleik, dokosaheksaenoik ve araşidonik asit miktarının kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptandı. Toksik madde verilen grupların karaciğer ve beyin dokularında vitamin ve sterol değerlerinde önemli azalmalar saptandı. AÇ ve KT uygulanan grupların dokularındaki vitamin değerleri, toksik madde uygulanan gruplara göre kontrol grubu değerlerine yakın olduğu gözlemlendi. AÇ ve KT'nin karaciğer, beyin ve böbrek dokularında kolesterol düzeyini azalttığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Malondialdehit, Altın çilek, Keten tohumu, Tolüen, Karbontetraklorür, Metanol, İndirgenmiş glutatyon, Yağ asidi, Kolesterol, Lipofilik vitaminler.

SUMMARY
PROTECTIVE EFFECTS OF GOLDENBERRY
FRUIT AND FLAXSEED EXTRACTS AGAINST TO SOME
CHEMICALS OF INDUSTRIAL AND TOXIC FEATURES

In this study, the effects of goldenberry (AÇ) and flaxseed (KT) extracts on liver, kidney, brain, muscle tissues and erythrocyte of Sprague-Dawley rats' (male) which were oxidative stressed by toluene, carbontetrachloride and methylalcohol on lipid peroxidation (LPO) in reduced glutathione (GSH), fatty acid and lipophilic vitamins were investigated.

The study, the rats were divided into 10 groups as Toluene, Toluene+AÇ, Toluene+KT, CCl₄, CCl₄+AÇ, CCl₄+KT, Methylalcohol, Methylalcohol+AÇ, Methylalcohol+KT. Toluene, CCl₄ and methylalcohol were given by intraperitoneal injection. Two weeks after the injection, AÇ and KT extracts which were prepared with methylalcohol and hexanisopropanol mixture were given by intraperitoneal injection for two months. Meanwhile, during this process, by pulverizing AÇ and KT and adding at 2g/L level to rats' drinking water, they were ensured to get it. From the beginning till the end of the study, weights of the rats were measured weekly. At the end of the experiment, in the light of ethics procedure, the rats were decapitated, their tissues were collected and kept at -70 °C until analysis. After homogenization of the tissue samples, the levels of MDA, GSH, lipophilic vitamins, cholesterol and fatty acid were measured.

It was observed that in all the groups under the application of toxic substance, as to the control groups, LPO level had significant increase; however, it was low in other groups and the level of GSH decreased. In the AÇ and KT groups, lower levels of LPO and higher levels of GSH were detected.

It was determined that palmitic, stearic and arachidonic acid level in the liver and brain tissues of rats on which toluene and CCl₄ were applied showed a notable decrease as to the control groups. It was detected that the level of palmitic, stearic, oleic, docosahexaenoic and arachidonic acid level in kidney and brain tissues on which goldenberry and flaxseed extracts were applied was detected higher as to the control groups. In the vitamin and cholesterol levels on the liver and brain tissues of the groups to which toxic substance was applied, notable decreases were observed. The vitamin levels in the tissues extracted from the groups that were applied AÇ and KT were observed to be closer to the levels of the control group compared to the toxic substance applied ones. It was found that AÇ and KT decrease the cholesterol level in liver, brain and kidney tissues.

Key Words: Malondialdehyde, Goldenberry, Flaxseed, Toluene, Methylalcohol, Carbontetrachloride, Glutathione (GSH), Cholesterol, Fatty acid, lipophilic vitamins.

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Bazı yağ asitlerinin kimyasal yapısı.....	39
Tablo 2. Analizlerde kullanılan kimyasal maddeler ve organik çözücüler.	40
Tablo 3. Deney hayvanları yem % bileşimleri	42
Tablo 4. Gruplardaki sıçanların haftalara göre vücut ağırlık değerleri (gram)	52
Tablo 5. Toluen, CCl ₄ ve metanol uygulanan sıçanların karaciğer dokusundaki yağ asidi değerleri (mg/g).....	55
Tablo 6. Toluen, CCl ₄ ve metanol uygulanan sıçanların beyin dokusundaki yağ asidi değerleri (mg/g).	59
Tablo 7. Toluen, CCl ₄ ve metanol uygulanan sıçanların böbrek dokusundaki yağ asidi değerleri (mg/g).....	62
Tablo 8. Toluen, CCl ₄ ve metanol uygulanan sıçanların kas dokusundaki yağ asidi değerleri (mg/g).	66
Tablo 9. Toluen, CCl ₄ ve metanol uygulanan sıçanların eritrositlerindeki yağ asidi değerleri (mg/g).	67
Tablo 10. Toluen, CCl ₄ ve metanol uygulanan sıçanların karaciğer dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri (µg/g).	71
Tablo 11. Toluen, CCl ₄ ve metanol uygulanan sıçanların beyin dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri (µg/g).	72
Tablo 12. Toluen, CCl ₄ ve metanol uygulanan sıçanların böbrek dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri (µg/g).	74
Tablo 13. Toluen, CCl ₄ ve metanol uygulanan sıçanların kas dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri (µg/g).	76
Tablo 14. Toluen, CCl ₄ ve metanol uygulanan sıçanların eritrositindeki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri (µg/g).	77
Tablo 15. Toluen, CCl ₄ ve metanol uygulanan sıçanların karaciğer dokusundaki GSH, Total protein ve MDA değerleri.....	79
Tablo 16. Toluen, CCl ₄ ve metanol uygulanan sıçanların beyin dokusundaki GSH, Total protein ve MDA değerleri	80
Tablo 17. Toluen, CCl ₄ ve metanol uygulanan sıçanların böbrek dokusundaki GSH, Total protein ve MDA değerleri.....	81
Tablo 18. Toluen, CCl ₄ ve metanol uygulanan sıçanların kas dokusundaki GSH, Total protein ve MDA değerleri.....	83

Tablo 19. Toluen, CCl ₄ ve methanol kimyasalları verilen sıçanların eritrositlerindeki GSH, Total protein ve MDA değerleri.....	84
---	----

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Hasat öncesi altın çilek	4
Şekil 2. Hasat sonrası altın çilek	4
Şekil 3. Kurutulmuş altın çilek	6
Şekil 4. Keten bitkisi.....	7
Şekil 5. Keten tohumu	8
Şekil 6. Enterolakton oluşumu.....	10
Şekil 7. Toluen metabolitleri.....	13
Şekil 8. Karbontetraklorür	16
Şekil 9. CCl ₄ metabolizması	17
Şekil 10. Metil Alkol	18
Şekil 11. Metanol Metabolizması Yolağı	20
Şekil 12. Serbest radikallerin oluşumu, biyolojik moleküllerin hasara uğratılması ve lipid peroksidasyon olayı sonucunda sekonder ürünlerin oluşması	23
Şekil 13. Lipid peroksidasyonun fazlarına genel bir bakış.....	24
Şekil 14. Linoleik asidin OH• radikalının bulunduğu ortamda lipid peroksidasyona uğraması ve son ürün olarak farklı aldehit moleküllerinin oluşması.	25
Şekil 15. Glutatyon'un (GSH) yapısı; L-γ-glutamil-L-sisteinilglisin	30
Şekil 16. GSH-GSSG döngüsü	31
Şekil 17. A vitaminin kimyasal yapısı	32
Şekil 18. D vitaminin kimyasal yapısı	33
Şekil 19. E vitaminin kimyasal yapısı.....	34
Şekil 20. K vitaminin kimyasal yapısı	35
Şekil 21. Protenlerin genel yapısı	36
Şekil 22. Yağ sentez reaksiyonu (R ₁ , R ₂ , R ₃ yağ asitlerinin uzun karbon zincirlerini simgeler).....	37
Şekil 23. TBARS kalibrasyon eğrisi.....	45
Şekil 24. Glutatyon kalibrasyon eğrisi.....	46
Şekil 25. Protein kalibrasyon eğrisi	48

KISALTMALAR LİSTESİ

ATP	: Adenozin Trifosfat
CAT	: Katalaz
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
GC	: Gaz Kromatografisi
GSH	: Redükte Glutasyon
GSH-Rd	: Glutasyon Redüktaz
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GSSG	: Okside Glutasyon
HPLC	: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
KHCO₃	: Potasyum Bikarbonat
KOH	: Potasyum Hidroksit
LPO	: Lipid Peroksidasyonu
MDA	: Malondialdehit
MUFA	: Toplam Tekli Doymamış Yağ Asitleri
NaCl	: Sodyum Klorür
NAD	: Nikotinamid Adenin
NADP	: Nikotinamid Adenin Di Fosfat
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NO	: Nitrik Oksit Radikali
O₂⁻	: Süperoksit Anyonu
PUFA	: Toplam Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
ROO	: Peroksil Radikali
SCD	: Stearoil-CoA Desaturaz
SFA	: Doymuş Yağ Asitleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TBA	: Thiobarbitürik Asit
TBHQ	: Tersiyer Bütil Hidrokinon
TCA	: Triklorasetik Asit
4-HNA	: 4-Hidroksinonenal

mg/g	: Miligram/gram
nmol	: Nanomol
µm/l	: Mikromol/litre
µg/g	: Mikrogram/gram
16:0	: Palmitik asit
16:1, n-7	: Palmitoleik asit
18:0	: Stearik asit
18:1, n-9	: Oleik asit
18:2, n-6	: Linoleik asit
18:3, n-3	: Alfa linolenik asit
20:4, n-6	: Araşidonik asit
22:6, n-3	: Dokosaheksaenoik asit

SEMBOLLER LİSTESİ

α	: Alfa
β	: Beta
γ	: Gama
δ	: Sigma

1. GİRİŞ

Organizmalar, yaşamları boyunca yabancı birçok maddeye maruz kalmaktadır. Toluene, karbondiklorür (CCl_4) ve metil alkol gibi kimyasallar bunların başında gelmektedir. Son yıllarda tıp, endüstriyel ve tarımsal gereksinimler için kullanılan bu kimyasal maddelerin sayı ve miktar olarak hızla artmasıyla çeşitli toksikolojik olaylar ortaya çıkmıştır.

Toluene, günümüz endüstrisinde organik bir çözücü olarak kullanılan tinerin temel bileşenidir. Aromatik hidrokarbonlar grubundan olan toluene, yine aynı grubun üyesi olan, ancak karsinogenik etkileri saptandığı için artık kullanılmayan benzenin yerini almıştır. Toluene; boya, ilaç, kozmetik, ayakkabı, otomotiv sanayi ile patlayıcı ve yapıştırıcı maddelerin yapımında yaygın olarak kullanılmaktadır. Toluene maruziyet, başlıca inhalasyon yoluyla olmakla beraber gastrointestinal sistem, deri ve mukoza yoluyla da gerçekleşebilir. (Woiwode ve Drysch, 1981; Ukai vd., 1993).

Karbondiklorür (CCl_4): temizlik maddelerinin ve solventlerin yapımında, tahılların ilaçlanmasında ve kloroflorokarbonların sentezinde ara ürün olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. CCl_4 'ten en fazla etkilenen organlar, karaciğer ve böbreklerdir. CCl_4 'ün hepatoksik etkisi, kısa yaşam süreli reaktif ara ürünlerinin metabolik aktivasyonu ile yakından ilişkilidir. Parçalanma ürünleri (en çok reaktif aldehytlar), hücrede birikerek hasarın daha da ağırlaşmasına sebep olur (Boll vd., 2001). Bu maddelerin detoksifikasyonu sonucunda birçok dokuda hasarlar oluşur. Detoksifikasyon reaksiyonlarında enzimler; zararlı maddelerin etkilerini ortadan kaldırırken, diğer maddelerin toksisitesini artırabilir ya da biyoaktivasyonunu sağlar. Bu biyoaktivasyon sonucunda oluşan reaktif, oksijen ve hidroksijen gibi serbest radikallere sebep olurlar. Oluşan bu serbest radikallerin; hem *in vivo* hem de *in vitro* ortamlarda lipitler, proteinler, karbonhidratlar ve DNA yapısında da hasar oluşturdıkları belirtilmiştir (Lima vd., 2007; Wallace vd., 2010).

Metil alkol ($\text{CH}_3\text{-OH}$), 1930'lu yıllara kadar odun distilasyonu ile elde edildiği için odun alkolü olarak da bilinmektedir. Günümüzde kimyasal sentez reaksiyonları sonucunda, sentetik olarak elde edilmektedir (Keklikoğlu vd., 2007). Amerika'da solvent ya da motor yakıtı olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Metil alkolün bu amaçla kullanılması sonucu, yüksek miktarda bu gazla maruz kalan insanlarda toksik etki riskinin arttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Kayaalp, 2005). Metil alkol birçok deneysel çalışmada sıklıkla

kullanılmasına rağmen, insanlara en büyük zararı sahte içkilere katılması sonucu kullanılmasıyla ortaya çıkmaktadır.

Organizmada serbest oksijen radikalleri, normal değerlerinin üstüne çıktıklarında potansiyel tehlike oluşturmaktadır. Serbest oksijen radikallerin birikimine paralel olarak, doku ve organ hasarının önlenmesi vücudun kendi oluşturduğu “antioksidan sistemi” adı verilen bir savunma mekanizmasıyla sağlanabilmektedir (Fausto, 2000; Nakano vd., 1998). Vücuttaki serbest oksijen radikalleri ile antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması, “oksidatif stres” olarak adlandırılmaktadır (Aruoma, 1998). Normal koşullarda bu dengenin sağlanmasında antioksidan moleküllerin serbest oksijen radikalleri ile bağlar kurarak, vücutta gerekli yapısal moleküllerin zarar görmesini engellediğini gösteren araştırmalar bulunmaktadır (Kurt vd., 2005; Nakbi vd., 2010)

Serbest radikallerin zararlı etkileri, bazı maddeler tarafından azaltılır veya tamamen ortadan kaldırılır. Hücre içinde oksijenin metabolize edildiği her yerde antioksidanlar, oksijen ara metabolitlerini azaltmak için hızlı ve spesifik olarak çalışırlar. Antioksidan savunmada, öncelikle etkili olanlar enzimatik antioksidanlardır. Bunlar; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve glutatyon redüktaz gibi enzimlerdir (Xu vd., 2011). Bitki kökenli antioksidanlar ise (örneğin, fenolik asit, kateşin, flavonoidler vs.) redoks özellikleri sayesinde serbest oksijen radikallerinin yakalanmasında ve etkisiz hale getirilmesinde önemli rol oynar (Pasanphan ve Chirachanchai, 2008). Bundan dolayı, bitkisel kaynaklı bileşenlerin araştırılması son yıllarda dikkat çeken bir araştırma konusu olmuştur. Bilimsel çalışmalar; diyet ve hastalıklar arasındaki ilişkiyi açık bir şekilde ortaya koymuş olup, epidemiyolojik çalışmalar; diyetin kronik hastalıkların önlenmesindeki rolüne işaret etmektedir. Bazı besinlerin, doğal yollardan hastalıkların önlenmesi ve tedavisindeki etkinliğinin bilimsel olarak ortaya konulması, sağlığımızın korunmasında beslenme desteğinin önemini arttırmıştır.

Bu çalışmada günümüzde en yaygın kullanılan bitkilerden biri *Physalis peruviana* L. olarak bilinen altın çilek meyvesi ile *Linum usitatissimum* L. olarak bilinen keten bitkisi tohumu ekstresi kullanılarak, bazı kimyasalların çeşitli dokular üzerine koruyucu etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

1.1. Altın Çilek

Ülkemizde "Yer Kirazı" veya "Güveyfeneri" olarak bilinen *Physalis peruviana* L. (altın çilek), Patlıcançiller (Solanaceae) familyasından, *Physalis* cinsinin bir türüdür (Özdemir ve Günal, 2012). İngilizcesi "Goldenberry" olan altın çilek dünya üzerinde çok farklı isimlerle tanınmaktadır. Yaygın olarak yetiştiği Kolombiya'da "Uchuva", Peru'da "Aguaymanto", Ekvator'da "Uvilla", Venezuela'da "Topotopo" olarak bilinmektedir (Puentes vd., 2010). *Physalis peruviana* L. yeryüzünün tropikal ve subtropikal iklim sahalarında yetişmektedir. *Physalis* türleri; 30/100-150 cm yüksekliğinde, yıllık veya çok yıllık otsu bitkilerdir. Altın çilek, yapraklarının altından çıkan çiçeklere ve çok tohumlu meyvelere sahiptir. Olgunlaştığında, çiçeğinde torba şeklini alan çanak bölümünün içinde üzümşü meyvesi bulunur. Meyvelerinden ilaç olarak yararlanılan *Physalis* türleri, süs bitkisi olarak da yetiştirilir (Özdemir ve Günal, 2012).

Physalis'in, yeryüzünde doğal olarak yetişen 70'in üzerinde türü bulunur. (Morton ve Russell 1954). Bunlardan *Physalis alkekengi*, *P. philadelphica*, *P. angulata* ve *P. pubescens* Türkiye'de (Kuzey, Güney ve Doğu Anadolu'da) doğal olarak yetişir; fakat (Baytop, 1978; Baytop, 1994; Byfield ve Baytop, 1998; Gönen vd., 2000; Bükün vd., 2002) ekonomik açıdan değer taşımaz. *Physalis*'in ekonomik bakımdan değer taşıyan türleri; küçük sarı meyveleri ile dikkati çeken, kabuklu domates veya çilek domatesi olarak da adlandırılan yer domatesi (*Physalis ixocarpa*) ile altın çilek (*Physalis peruviana*)'tir. Yer kirazının kabuk yapısı nedeniyle, meyveleri uzun süre muhafaza edilebilmektedir. Meyvesi uygun koşullarda bir kaç ay bozulmadan saklanabilen yer kirazının, meyve kabuğu (kaliksi) çıkarıldığı takdirde, dayanıklılık süresi azalmaktadır (Özdemir ve Günal, 2012) (Şekil 1-2).



Şekil 1. Hasat öncesi altın çilek



Şekil 2. Hasat sonrası altın çilek

Altın çilek, gerek meyve sanayisi gerekse, sağlık açısından ihtiva ettiği yararlarından dolayı, son derece önemli olan fonksiyonel bir meyvedir. Diğer meyve ve sebzelere benzemeyen bir depolama özelliği vardır ki, bu altın çilek meyvesinin çok uzun süre saklanabilmesine ve çok farklı şekillerde tüketilebilmesine imkân tanımaktadır (Ramadan, 2011). Altın çilek meyvesi, genellikle taze olarak, şurubu yapılarak ya da kurutularak tüketilmektedir. Bununla beraber altın çilek, reçel ve jöle için koruyucu olarak da kullanılmaktadır. Ayrıca altın çilek, et ve deniz ürünlerini marine etmek içinde

kullanılmaktadır. (Puente vd., 2011). Son zamanlarda altın çilek meyvesi, marmelat, kek, şekerleme ve meyve suyu olarak işlenmektedir (Ramadan ve Moersel, 2007). Meyvesinden, ezme ve şekerle tatlandırılmış diğer ürünlerde üretilmektedir (Ramadan ve Moersel, 2009). Avrupa ülkelerinde meyvesi, yemeklerde, salatalarda, tatlılarda ve keklerde süs olarak kullanılmaktadır (Cedeño ve Montenegro, 2004).

Lif oranı en yüksek meyve (4,9 – 7,0 g/100 g) olarak bilinen altın çilek, karbonhidrat (1,3 g/100 g) ve proteinlerce de (1,9 g/100 g) zengin olup, 100 gramı 77 kalorilik enerji sağlamaktadır. İçerdiği biyomoleküller bakımından çok zengin olan altın çilekte, su, şeker ve bilhassa yağda çözünen biyoaktif maddeler bol miktarda bulunmaktadır. Meyve suyu endüstrisi ve bazı küçük işletmeler için mükemmel bir alternatif meyve olup dar alanlarda çok yüksek gelir getirebilmektedir. Altın çilekten yapılmakta olan alkollü, alkolsüz, alfa-tokoferol ve beta karoten bakımından zengin içecekler, bu meyvenin öneminin gün geçtikçe artacağını göstermektedir (Ramadan, 2011).

Altın çilek iyi bir protein içeriğine sahiptir, ancak kaç tane temel aminoaside sahip olduğu kayıtlarda bulunmamaktadır. Bu yüzden meyveden protein alımının, sağlık açısından yararı henüz belirlenmemiştir (Puente vd., 2011).

Altın çilek meyvesi mineral olarak fosfor, demir, potasyum ve çinko içerir (Rodríguez ve Rodríguez 2007). Özellikle demir ve potasyum gibi minerallerin kaynağı olarak kullanıldığı bilinmektedir (Mayorga vd., 2001).

Altın çilekte bulunan withanolidler, steroidal laktonların bir grubudur. Bunlar: Solanaceae'den *Withania*, *Physalis*, *Lycium*, *Jaborosa*, *Datura*, *Acnistus* cinslerinden izole edilmektedir. Withanolidler, sınırlı bir dağılıma sahiptir ve ilk olarak *Withania somnifera*'dan izole edilmiştir. Sonuç olarak Solanaceae'nin 12 cinsinde de Withanolid bulunmuştur. (Glatter, 1991; Ray ve Gupta, 1994). Withanolidler, biyolojik bileşenlerde geniş bir spektrum gösterir. Antiinflamatuvar, antitümör, sitotoksik aktivite içerir ve CCl₄'ün başlattığı karaciğer zedelenmesine karşı antihepatoksik etki gösterir (Ascher vd., 1980). Withanolid E ve 4β-hydroxy withanolid E, antikanser ajanlar olarak test edilmiştir (Cassady vd., 1980). Altın çilekten elde edilen withanolid E *Spodoptera littoralis* larvasına karşı, beslenme karşıtı olduğu ispat edilmiştir (Ascher vd., 1980). Yeni bir withanolid 28 hydroxywithanolid E, altın çileğin kalikslerinden izole edilmiştir. Buna ilave olarak altın çileğin tüm bitki materyalinden, iki yeni withanolid daha izole edilmiştir. Bunlar: (20R,22R)-5α,6β,14α,20,27-pentahydroxy-1-oxowith-24-enolide ve (20S,22R)-5β,6β-epoxy-4β,14β,15α-trihydroxy-1-oxowith-2,24-dienolide'dir (Ramadan, 2011).

Altın çilek, meyve olarak tüketildiğinde; cildi germekte, güneşin zararlı etkilerine karşı cildi korumakta, yaşlanmayı engellemekte, kan şekerini düşürmekte, bağışıklık sistemini kuvvetlendirmekte ve ağrıları kesmektedir. Ayrıca, ateş düşürücü, astım, alerji, boğaz ağrısı, ödem, mide-barsak hastalıkları, barsak parazitleri ile deri hastalıkları üzerine olumlu etki gösterdiği; metabolizmayı hızlandırdığı, tokluk hissi vererek doğrudan yağlar üzerine etki ettiği, su kaybı olmadan sağlıklı zayıflamayı sağladığı ileri sürülmüştür (Salazar vd., 2008). İyi bir protein kaynağı olan altın çilek, sebze ağırlıklı beslenen ve et gibi hayvansal gıda alamayanlar için ideal bir besin kaynağıdır (Rodrigues vd., 2009).



Şekil 3. Kurutulmuş altın çilek

Altın çileğin içeriği ve tedavisi ile ilgili yapılan bir araştırmada, temel elementlerin yoğun olarak bulunduğu gösterilmiştir ve özellikle içeriğindeki yoğun fruktoz seviyesinin şeker hastaları için önemli bir özellik olduğu vurgusu yapılmıştır (Ramadan, 2011). Yine altın çilek meyvesinin, antidiabetik özelliğine dair şeker hastalarına bu meyveden tüketmeleri tavsiye edilmektedir. Bu meyvenin, yemekten sonra kan şekerini düşürdüğü tüğü ve bundan sonra da büyük oranda hipoglisemik etki ortaya koyduğu tespit edilmiştir (Rodríguez ve Rodríguez, 2007).

Altın çilekten izole edilen 4 β -Hydroxywithanolide E (4 β HWE) alkaloidinin, insanlarda DNA bozulması, apoptosiz ve G2/M tutunma sürecinde gelişen akciğer kanser hücrelerinin büyümesini engellediği saptanmıştır (Wu vd., 2004b; Wu vd., 2004a).

1.2. Keten Tohumu

Linaceae'den *Linum* cinsi, dünya üzerinde 200'den fazla türe sahiptir. Bu türler; genellikle Akdeniz ülkelerinde, Balkanlar ve Türkiye'de yetişmektedir (Hutchinson, 1973). Keten (*Linum usitatissimum*) 30–100 cm boyunda, mavi çiçekli ve tek yıllıktır (Şekil4). Antik Mısırlılar döneminden beri tarımı yapılan ve çok değişik amaçlarla kullanılan bir kültür bitkisidir (Korthals, 2002) (Şekil 4).



Şekil 4. Keten bitkisi

Tohumları, 4–6 mm uzunlukta, yumurta biçiminde, yassı, kırmızımtırak-esmer renkli, kokusuz, yağlı ve lezzetlidir. Keten tohumu, susam tanesinden daha iri olup pürüzsüz ve parlak olan sert bir kabuğa sahiptir. Boyutları çeşitlere göre değişiklik gösterse de, yaklaşık olarak 3,0-6,4 mm uzunlukta, 1,8-3,4 mm genişlikte ve 0,5-1,6 mm kalınlıktadır (İşleroğlu vd., 2005).

L. usitatissimum'un latince anlamı çok yararlı iplik olup, ismi de tarihteki kullanımının önemini vurgulamaktadır. Roma, Yunan ve Mısırlılar tarafından tıbbi amaçla kullanılmıştır. Elder (MÖ. 23-79), keten tohumunun dahilen hafif laksatif ve haricen lokal enflamasyonlarda lapa olarak kullanımını da içine alan, 30 formülasyonda yer aldığını bildirmiştir. Günümüzde Çin farmakopesinde, kabızlıkta, kuru ve kaşınan ciltler için ofisinal olarak kullanıldığı yazılıdır. Bunun dışında, Amerika'da geleneksel tedavi şekli, lapa olarak enflamasyonlarda, apsede ağrıların azaltılmasında ve veteriner hekimlikte de yumuşatıcı olarak kullanılmasıdır (Blumenthal vd., 2000). Amerika'da ayrıca sağlıklı yiyecek ve besleyici ürün olarak tüketilmektedir. Almanya'da genellikle laksatif olarak kullanılmakta olup, haricen sıcak yakası veya lapası enflamasyonlarda da kullanılmaktadır (Escop, 1997; Wichtl ve Bisset, 1994).

Keten tohumu α -linolenik asit (18:3, n3) ve lif açısından zengin olmasının yanında başlıca bileşen olarak lignanlar, özellikle de sekoizolarisirezinol diglukozit taşımaktadır. Tohumunda bulunan Lignanlar; memeli lignanları olarak bilinen ve antikarsinojenik aktiviteye sahip enterodiol ve enterolakton bileşiklerinin prekürsörüdürler. Yiyecek olarak alınan keten tohumu içindeki lignanlar, insanlarda barsak florası tarafından enterodiol ve enterolaktone dönüştürülmektedir. Keten tohumu, diğer besleyici özelliklerinin yanında zengin lignan içeriğinden dolayı antikanserojen etkiye sahiptir (Oomah ve Mazza 1993; Oomah vd., 1996; Aruoma, 1998).

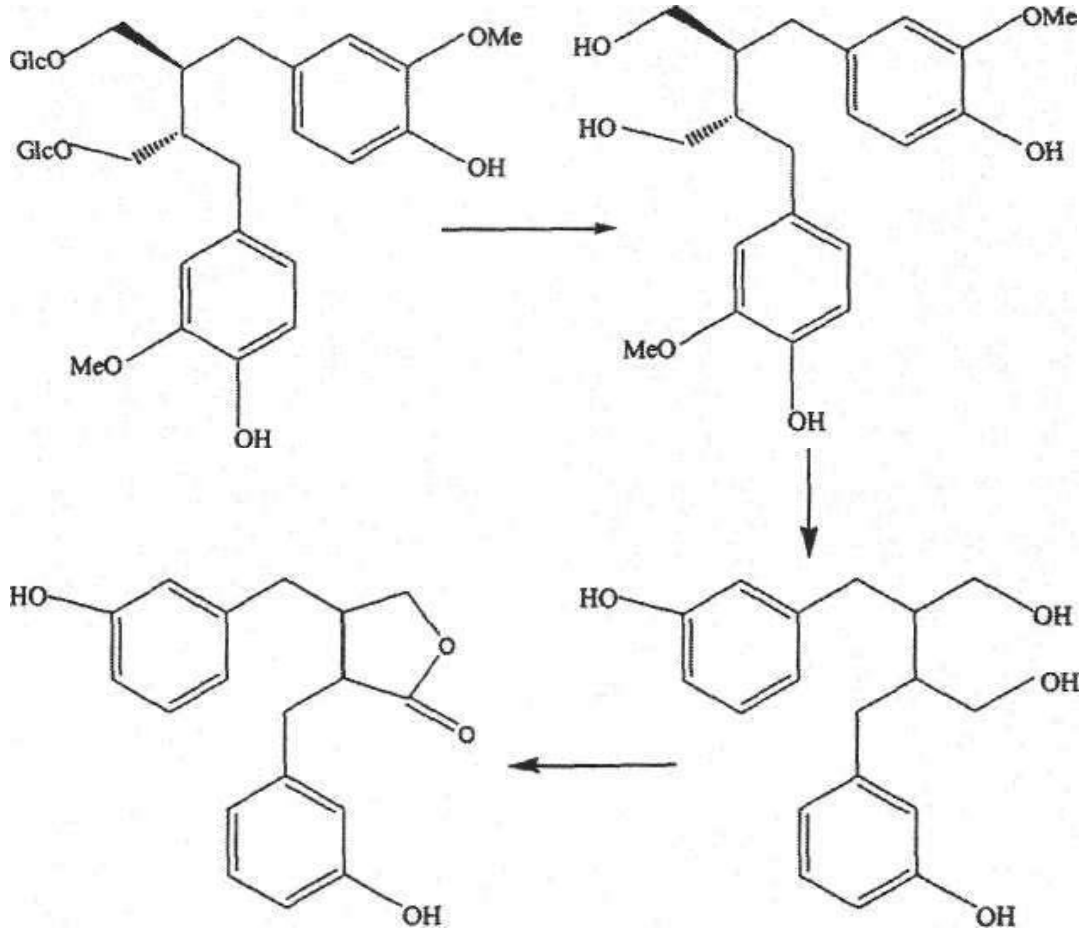


Şekil 5. Keten tohumu

Lignanlar, fitohormon olarak yoğun ilgi çekmekte olup, diyetle fazla alınan lignanların meme ve kolon kanseri ile koroner kalp hastalıkları riskini azalttığı bildirilmiştir (Clark vd., 1995; Mantzioris vd., 1994; Mantzioris vd., 1995). *L. usitatissimum*'dan izole edilen lignan sekoizolarisirezinol diglukozittir (SDG) ve pinorezinoldiglukozittir (Thompson vd., 1996). 1956'ların başlarında keten tohumundan sekoizolarisirezinol diglukozit (SDG) ilk defa izole edilmiş; fakat o zaman biyolojik aktivitesi üzerinde çalışılmamıştır. 1970'lerin sonuna doğru Setchell ve Stitch, memeli idrarından yeni bir hormon olabileceğini düşündükleri, enterodiol ve enterolaktonu izole etmişlerdir. Memeli lignanları olarak adlandırılan bu maddelerin oranı, kadınların menstrual periyodlarında değiştiğini ayrıca meme kanserli kadınlarda az, vejeteryanlerde yüksek oranda bulunduğu görülmüştür. Keten tohumu içinde bulunan sekoizolarisirezinol ve sekoizolarisirezinol diglukozitin, enterodiol ve enterolakton bileşiklerinin prekürsörü olduğunu tespit etmişlerdir. Barsaklarda bulunan bakteriler tarafından, diyetle alınan lif oranı yüksek besinlerden üretilmektedirler. Bitki lignanları, lif matrikslerine bağlanır. Kolondaki bakteriler hidrolize neden olup, şeker grubu ayrılır ve sekoizolarisirezinol açığa çıkar. Daha sonra, demetilasyon sonucu enterodiol, onunda oksidasyonu sonucu entelakton oluşur. Enterolakton oluşumu Şekil 6'da gösterilmiştir (Mantzioris vd., 1996). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise keten tohumunun sekoizolarisirezinol ve bunun glukoziti (SDG) için en zengin kaynak olduğu, tespit edilmiştir (Madusudhan ve Singh, 1983; Marcone vd., 1998).

Fitoöstrojen bakımından çok zengin olan lignanlar, menopoza döneminde ortaya çıkan rahatsızlıkların giderilmesine yardımcı olurlar (Arjmandi vd., 1998). Ayrıca keten tohumunun, pek çok hormonal kanserlerin (prostat, göğüs, rahim, yumurtalık v.s) oluşumunu engellediği ve antikanserojen olarak görev yaptığı da rapor edilmiştir. Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü, kanser önleyici gıdalar arasına aldığı ve üzerinde çalışılmasını öngördüğü 6 bitkisel materyalden birisi olarak keten tohumunu belirlemiştir (İşleroğlu vd., 2005).

Keten tohumunun içerdiği yağ asitleri: Vücut sıcaklığının korunması, miyelin kılıflarının yapılması, dokuların korunması ve enerji üretimi için hayati önem taşımaktadır. Ayrıca keten tohumu yağı, laksatif özelliği nedeniyle kronik kabızlığa karşı da kullanılmaktadır (Fausto, 2000).



Şekil 6. Enterolakton oluşumu

Linum usitatissimum üzerinde yapılan kimyasal çalışmalar sonucu, petallerinden 13, tomurcuklarından 5 antosiyanin, bitkinin farklı bölümlerinden 17 flavonoid izole edilmiştir (Dubois ve Mabry, 1971; Dubois ve Harborne, 1975; Harborne, 1984). Bununla beraber, *Linum usitatissimum*'un kloroform ve hekzan ile hazırlanan ekstraktlarının *Streptococcus pneumonia*'ya karşı çok kuvvetli antimikrobiyal aktivite gösterdiği bulunmuştur (Alkofahi vd., 1996).

1.3. Toluen

Toluen, benzene benzer, tatlı, keskin bir kokusu olan, uçucu, renksiz, güçlü ışık kırıcı, berrak bir sıvıdır (Halifeoğlu vd., 2000; URL-1). Bir metil grubunun, benzen molekülünün bir hidrojen atomuna yerleşmesiyle oluşur (URL-2). Kimyasal ismi metil benzendir, kimyasal formülü $C_6H_5CH_3$ 'dür (Şekil 7). Toluol, metil benzol, fenil metan, metasit isimleriyle de anılır (Gregor, 1994; Tassaneyakul, 1996; URL-2).

Toluen 4,4 °C (40 °F)'nin üstündeki sıcaklıklarda yanıcıdır, ayrıca oda sıcaklığında oldukça tehlikelidir. Uçucudur, buharı havadan daha ağırdır ve oda tabanında birikebilir. Birçok organik çözücüyle kolaylıkla karışabilir fakat suda az çözünür. Yoğunluğu, sudan azdır ve su yüzeyinde bir tabaka oluşturur. Toluen güçlü oksidan maddelerle reaksiyona girer, okside materyallerden ayrı bir yerde saklanması gerekir (URL-1).

1.3.1. Toluenin İnsana Geçiş Yolları

Toluenin insana geçiş yolları; başlıca soluma yoluyla olmak üzere deri, mukoza ve gastrointestinal sistem yoluyla gerçekleşmektedir (Akgür vd., 2001). Genel popülasyonun toluenle teması kent havasını solumayla, oral alım, toluenin deriye veya mukozaya temasıyla olabilir. Toluenin oral alımı, toluen içeren içme suyu tüketimi veya toluen içeren sularda yaşayan balıkların tüketimiyle olmaktadır. Deriye temas için ise üç olası yol vardır: Toluen içeren solventlerin, kozmetik ürünlerinin veya taşıt yakıtlarının kullanımıdır. Kozmetik ürünleri, diğer iki kaynakla karşılaştırıldıklarında daha az toluen içermelerine rağmen, genel popülasyonun bunlarla karşılaşması daha fazladır (URL-2). Toluene asıl temas, geniş kullanım alanları nedeniyle boya sanayi, ayakkabı üretim merkezleri, petrokimya endüstrisi, matbaacılık, yapıştırıcı üretimi ve farmasötik endüstri gibi birçok iş kolunda çalışanların mesleki karşılaşmasıdır (Gregor, 1994; Tassaneyakul, 1996; URL-1). Bu meslek gruplarında toluene maruziyet, genel popülasyondan çok daha fazladır (URL-2).

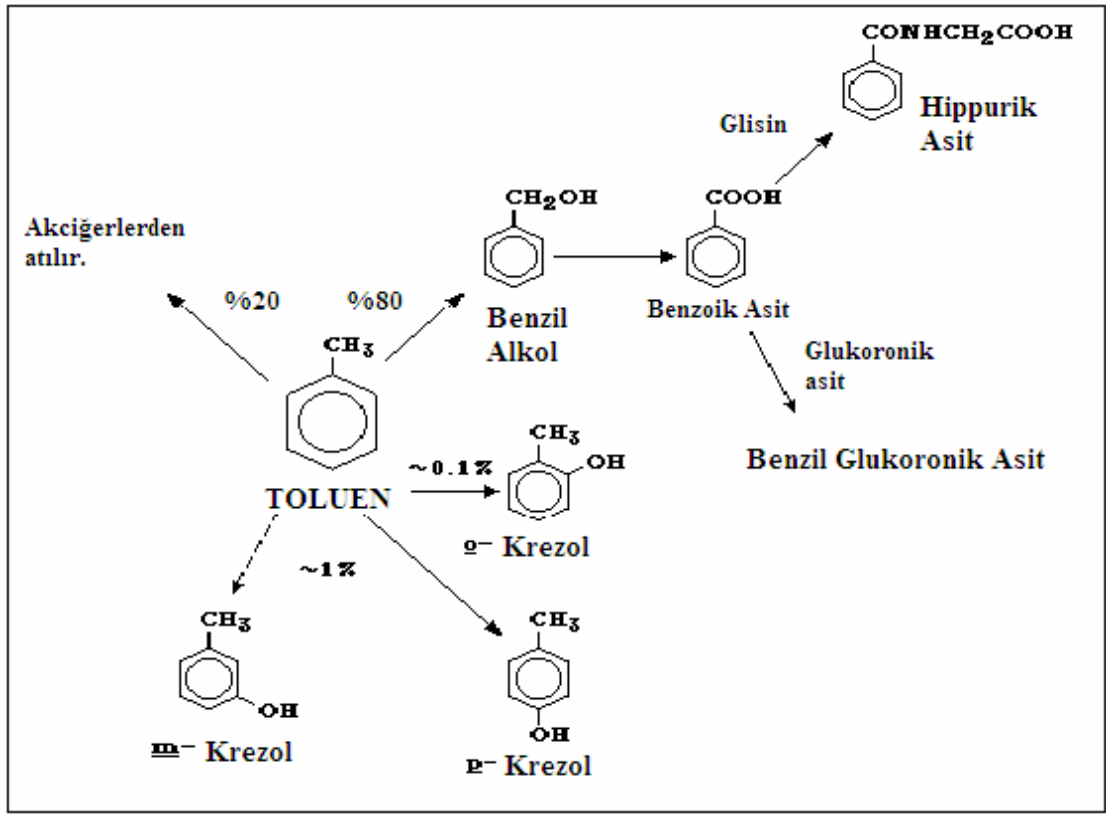
Toluene temasın çoğu, soluma yolu ile olmaktadır (Akgür vd., 2001; URL-1). Toluen, akciğerlerden kolaylıkla ve hızla absorbe olur. İnsanlarda solunan toluenin ne kadarının emilime uğradığı farklı araştırmacılar tarafından farklı bildirilmiştir. Bildirilen bu emilim oranları, % 40 ile % 60 arasında değişmektedir (Csanady ve Fisher, 2001; Pierce vd., 1996; Nomiya ve Nomiya, 1974; Paustenbach vd., 1997; URL-1; URL-2). Oral yolla alınan toluenin emilimi, solunum yolundan alınan toluenin emiliminden çok daha az olmaktadır (URL-2). Oral yolla toluenin alınımı soluma yoluyla alınmasındaki gibi vücutta sistemik etkilere yol açabilmektedir (URL-1). Toluenin vücuttaki dağılımını belirleyen faktör, vücut sıvıları ve dokularındaki toluenin çözünürlüğüdür. Toluen, kimyasal yapısı gereği lipitte çözünürlüğünün fazla olması nedeniyle, yağ dokusu, yağdan zengin dokular ve damarlanması fazla olan dokularda birikir. Karaciğer, böbrek, beyin ve kanda en yüksek

konsantrasyonda bulunur (URL-2). Vücut yağ dokusu fazla olan kişilerde yüksek miktarda toluen alınımında, toluenin eliminasyonu da uzar (Pierce vd., 1996; URL-2).

Toluenin metabolizması çok hızlıdır. Toluen metabolitlerinden biri olan hippürik asidin idrarla atılımı, toluen solumasından 30 dakika sonra yükselir. Toluene 4 saat sürekli temas sonucunda, üriner hippürik asit seviyesi (havada ortalama toluen derişği 350 mg /m³) kararlı hale ulaşır (Nomiya ve Nomiya, 1978; URL-2). Toluen, başlıca karaciğerde metabolize olur. Hücrelerde endoplazmik retikulumda bulunan oksidazlar tarafından okside edilerek, benzil alkole dönüştürülür. Sonrasında sitoplazmik alkoldehidrogenaz, benzil alkolü benzilaldehide dönüştürür; benzilaldehit de aldehitdehidrogenaz ile benzoik aside çevrilir (Halifeoğlu vd., 2000; URL-2).

İnhale ve absorbe edilen toluenin yaklaşık % 80'i benzoik aside dönüşür; çünkü absorbe edilen toluenin yaklaşık olarak % 20'si akciğerler vasıtasıyla değişmeden atılır (Nomiya ve Nomiya, 1974; URL-2). Benzoik asit, karaciğer mitokondrial enzimlerinin yardımlarıyla glisinle konjuge edilir ve hippurik asit oluşturulur. Hippurik asit ise idrar ile atılır (Halifeoğlu vd., 2000; URL-2) (Şekil 7). İnhale edilen toluenin % 60-70'i, hippurik asit olarak atılır. Toluene farklı derişiklerde temasa uğramış işçilerde, hippurik asit atılım düzeyleri geniş bir aralık göstermektedir (URL-2).

Benzoik asidin küçük dozları, glukuronik asitle birleşebilir ve idrarda benzil glukuronik asit olarak atılabilir. % 1'den az toluen ise sülfat ve glukuronik bileşikleri: orto, meta, para krezol bileşiklerine dönüştürülür ve bu şekillerde idrarla atılır (Woiwode ve Drysch, 1981; URL-2). Bir haftalık maruziyetten sonraki 24 saat içinde toluen ve metabolitleri, vücuttan hemen hemen tamamen elimine olurlar. Yağ dokusunda bulunan toluenin yarı ömrü, 0,5 ile 2,7 gündür (URL-2).



Şekil 7. Toluen metabolitleri

1.3.2. Toluenin İnsan Sağlığı Üzerine Etkileri

Toluenin biyolojik etkileri, güçlü lipofilik özelliği nedeniyle muhtemelen hücre zarında birikmesine dayanır. Toluen, hücre zar transportunu bozar. Bu durumdan ilk etkilenen hücreler, merkezi sinir sistemi hücreleridir. Bu özelliği, anestetik maddelerle benzerdir (Woiwode ve Drysch, 1981; Ukai vd., 1993; URL-2). Toluenin akut etkileri, alkol intoksikasyonuna benzetilebilir. Öfori, rahavet hissi, baş ağrısı, baş dönmesi, konfüzyon, bulantı, bulanık görme, ataksi, tremor, yargı bozukluğu, halüsinasyonlar, nöbet gibi merkezi sinir sistemi bulgularıyla birlikte, ventriküler aritmi, kimyasal pnömoni, solunum depresyonu, bulantı, kusma ve elektrolit dengesizliği görülebilir. Ağır olgularda, koma, kovülziyon ve akciğer yetmezliğine bağlı ölümler rapor edilmektedir (Akgür vd., 2001; URL-1; URL-2).

Toluene 200 ppm'den daha az kronik temaslar, baş ağrısı, yorgunluk ve bulantıyla kendini belli eder. Tekrarlayan 200-500 ppm toluen maruziyetine uğrayan işçilerde, koordinasyon (uyum) azalması, unutkanlık ve iştah kaybı bildirilmiştir. Bazı işçilerde, geri

dönüşümlü optik sinir hasarı gelişebilir. Tinerin kötü kullanımına bağlı kronik tolüen teması, kalıcı nöropsikiyatrik bozukluklarla sonuçlanabilir. Tolüenin kötü kullanımında, kas hasarı, kardiovasküler bozukluklar, renal tubüler hasar ve ani ölüm görülmüştür. Ayrıca, sıvı tolüenin tekrarlayan veya uzun süren deriye teması çatlaklar ve deri soyulması nedeniyle deriyi hasarlayabilir. Sıvı tolüenin göze sıçraması ise kornea hasarıyla sonuçlanabilir (URL-1)

Tolüenin merkezi sinir sistemi (MSS) üzerine olan etkileri, depressif ve eksitator etki şeklindedir (Akgür vd., 2001; URL-2). Nöron proteinlerinin, normal fonksiyonuna engel olduğu ileri sürülmüştür. Tolüen toksitesinin nedeninin, tolüen metabolitlerine bağlı olduğu da ileri sürülmüştür. Merkezi sinir sistemi toksitesi, genellikle teması takiben kısa bir süre sonra (30–60 dakika içinde) ortaya çıkar (URL-1). Tolüen, insan vücudunda en çok nöron ve glial hücrelerin zarlarını etkiler. Bundan dolayı tolüenin esas etkisi, MSS üzerinedir. MSS hasarı sonucu en sık görülen, sekeller demans ve serebellar fonksiyon bozukluğudur. Uçucu madde bağımlısı kişilerde, manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografiyle yapılan incelemelerde, beyin kitlesinde azalma, beyaz madde dejenerasyonu, beyaz gri madde ayrımının silinmesi, ventriküllerde genişleme gibi patolojiler gösterilmiştir. Kronik tolüen kullanımında, MSS’de kalıcı hasar olduğu bildirilmiştir. Genellikle bilişsel fonksiyonlarda bozulma (demans), optik nöropati, sensorinöral işitme kaybı ve denge bozuklukları gözlenir (Neil vd., 1988; Kamran ve Bakshi, 1998; Filley vd., 1990; Ehyai ve Fremon, 1983; Damasceno ve Capitani, 1994; Filley vd., 2004).

Tolüen buharına akut temas solunum yolu mukoza zarını hasara uğratar. Kimyasal maddelere karşılaşmanın yol açtığı reaktif hava yolu disfonksiyonu sendromu veya kimyasal ile iritanlara bağlı astım tipi ortaya çıkabilir. Tolüenin yüksek dozları kardiyak bozukluklara yol açabilir, kalbin epinefrine hassasiyetini artırır, kalp ritmini bozar. Solventlerin kötü kullanımında, kardiyak arreste yol açan düzensiz kalp ritmi bildirilmiştir (URL-1).

Tolüen yutulduğu zaman mideyi tahriş eder, bulantı, kusma ve ishale yol açar. Şiddetli solumadan sonra, idrarda kan ve protein görülebilir. Bu etkiler, temasın sonlandırılmasından sonra genellikle kaybolur (URL-1).

Yüksek doz tolüen teması, sindirim sisteminde asit-baz bozukluğuna yol açabilir. Kötü amaçlı tiner kullananlarda, elektrolit ve asit-baz bozuklukları renaltubüler asidoz, potasyum ve fosfat yetersizlikleriyle sonuçlanır. Etanol ve aspirin, tolüenin vücutta yarılanma ömrünü uzatır (URL-1).

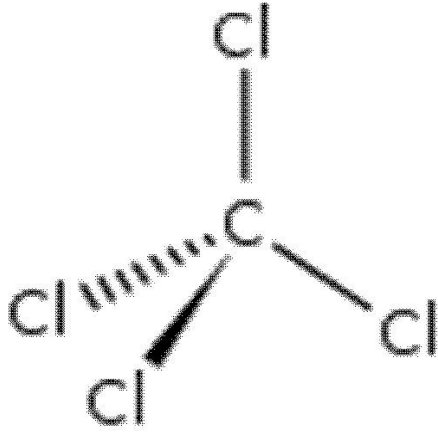
Toluenin üreme ve gelişme üzerine etkilerine bakıldığında; toluenin insan üremesine zararlı olduğu doğrulanmamıştır. Toluenin plasentaya geçtiği ve anne sütüne salındığı bilinmektedir. Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda toluenin fetotoksik olduğu gösterilmiş, fakat teratogenik etkisi gösterilmemiştir (URL-1).

1.4. Karbon Tetraklorür (CCl₄)

CCl₄ ilk olarak 1839 yılında klor ile kloroformun reaksiyonu sonucu, Fransız kimyager Henri Victor Regnault tarafından sentez edilmiştir, fakat günümüzde esas olarak metandan sentezlenir. CCl₄, ozon tabakasına zarar veren bir sera gazıdır (URL-3) (Şekil 8).

Günümüzde petrol ürünleri, çeşitli yağlar, vernik, cila, reçine çözücüsü ve organik bileşiklerin imalatında kullanılmaktadır. Karbontetraklorür, alev almayan bir çözücüdür ve havadan daha ağırdır. Solunum yolu, gastrointestinal sistem ve deri yolu ile absorbe olabilir. Deri ile birkaç dakika süreli temasta, özellikle ellerde ağrı hissine neden olur. Deri, solunum veya oral yolla absorpsiyon sonucu zehirlenme belirtileri hemen görülür. Başlıca belirtileri olan, baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, görme bulanıklığı, uyuma hali, bilinç kaybı gibi etkileri MSS depresyonu ile ilgilidir. Bulantı ve kusma ile birlikte abdominal kramplar, ilk temastan itibaren görülür. Karaciğer yağlanması ve tahribi ile ilgili belirtiler, absorpsiyondan birkaç gün sonra ortaya çıkar. CCl₄, bütün organ ve dokularda dağılır ve en çok yağlı dokularda birikir (Üstündağ vd., 2005).

Karbontetraklorür, bir karaciğer karsinojen ve lipid hidroperoksid sebebidir. Karbontetraklorür ile deneysel olarak oluşturulan intoksikasyondan ve sirozdan, birçok organ (karaciğer, dalak, pankreas, timus, lenf düğümleri, akciğer, kalp, böbrek, beyin) ile sistem doğrudan yada dolaylı bir şekilde etkilenmektedir (Masaki vd., 1988). Aynı zamanda hem insanlarda hem de çeşitli deney hayvanlarında hepatoksisite oluşturan bir ksenobiyotiktir (Lee vd., 2007; Hsu vd., 2008).



Şekil 8. Karbontetraklorür

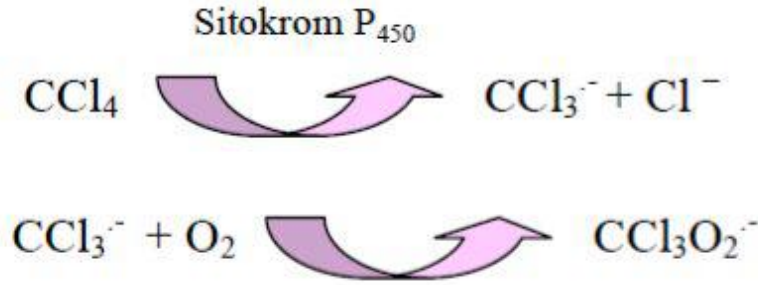
Genellikle deneysel olarak indüklenmiş karaciğer hasarı oluşturmak için kullanılan bir ajandır. CCl_4 akut uygulaması karaciğer iltihabı, kronik uygulaması ise karaciğer sirozu ve karaciğer kanserine neden olabilmektedir (İliçin vd., 2005). Günümüzde hala yağların dejenerasyonu, fibrozis, hepatosellüler ölüm, kanser oluşumu gibi hepatoksik etkilerin etki mekanizmasını aydınlatmada kullanılan önemli bir maddedir (Weber vd., 2003).

Karaciğer hasarının değişik şekillerinin, oksidatif stres ve bunu takiben ortaya çıkan serbest radikallerle olduğu bilinmektedir. Toksik olan oksi ve hidroksi radikallerinin, lipid peroksidasyonu ve başka yollarla hepatosit membranı hasarlayabilecekleri *in vivo* ile *in vitro* ortamlarda deneysel olarak gösterilmiştir (Foulis vd., 1998; Sherlock vd., 1986).

CCl_4 'ün karaciğerde mitokondriyal monooksijenaz (P450 2E1) sistemince metabolize edilmesi sonucu ortaya çıkan serbest radikaller, membran proteinleri ve lipidlerine iki yolla saldırabilirler (Recknagel vd., 1989; Slater, 1982; Nadkarni ve Souza, 1988). Bunlar:

I. Direkt Etki: Metabolizma esnasında öncelikle, stabil olmayan başlangıç metaboliti triklormetil ($\text{CCl}_3^\cdot$) serbest radikali oluşuktan sonra lipidler ve proteinler ile kovalent bağlar oluşturarak hızla triklormetil peroksite ($\text{CCl}_3\text{O}_2^\cdot$) veya hidrojen atomlarını kaybetmiş olan kloroform formuna dönüşür (Şekil 9). Daha sonra sekonder olarak oluşan konjuge dien, lipid hidroperoksit ve malondialdehid gibi yapılar ile kısa zincirli karbonhidratlar oluşur (Recknagel vd., 1989; Slater, 1982).

Toksik etki sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri, hücre membranlarındaki fosfolipidlerde bulunan doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna neden olarak karaciğer hücre nekrozuna yol açar (Arii vd., 1990; Dashti vd., 1992; Poli vd., 1990).



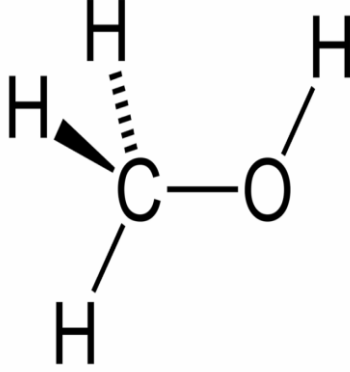
Şekil 9. CCl₄ metabolizması

II. İndirekt Etki: CCl₃^{·-} radikalinin oksijenle reaksiyonu sonucu meydana gelen CCl₃O₂^{·-} radikali de kuvvetli bir lipid peroksidasyon başlatıcısıdır. Bu olayları takiben serbest radikal üretimi, karaciğerde antioksidan savunmaları aşmaktadır, bu da hücre membranlarının oksidatif yıkımı ve ciddi doku hasarı ile sonuçlanmaktadır (Akkuş, 2005; Poli, 1993). Karaciğerde hidropik dejenerasyon (balonlaşma dejenerasyonu), yağlanma ve hepatosellüler zon nekrozu yapmaktadır (Fujiwara vd., 1988; Sezer, 1992). CCl₄'e bağlı karaciğer hasarında meydana gelen lipid peroksidasyon oldukça önemlidir (Nadkarni ve Souza 1988; Gasso vd., 1996), çünkü lipid peroksidasyonuna bağlı hasar sonunda karaciğerde fibrozis ve siroz oluşabilir. Karaciğer fibrozisi, ekstrasellüler matriks komponentlerinin artması ile karakterizedir. Ekstrasellüler matriksin yapımı ve yıkımı arasındaki denge, oluşan toksik oksijen radikallerine bağlı olarak, potent profibrojenik mediatörlerin de aktive olması ile sürekli matriks yapımı yönünde bozulmaktadır (Liebert vd., 2005). Yapılmış olan birçok çalışmada, karaciğer hastalıklarında, oksidatif stres ve buna bağlı olarak ortaya çıkan karaciğer hasarı ile fibrozis arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Shimizu, 2001, 2003).

1.5. Metil Alkol

Metil alkol (CH₃OH), oda sıcaklığında buharlaşabilen uçucu ve renksiz bir sıvıdır. Hoş olmayan bir kokuya ve tada sahiptir. Molekül ağırlığı 32,04 g/mol, özgül ağırlığı 0,81 g/l, erime noktası -95 °C, kaynama noktası ise 64,5 °C'dir (Vicellio, 1998). Organik ya da inorganik asitlerle esterleşerek, metil esterleri oluşturur (Forfattet ve Tore, 2004) (Şekil 10). Metil alkol zehirlenmesi genellikle oral yolla alındığında olmaktadır. Bununla beraber,

endüstride metil alkol buharına maruz kalmakla ve bol miktarda metil alkolün bulaştığı giysilerden cilt yoluyla alımı ile de zehirlenme olabilmektedir (Winchester, 1990).



Şekil 10. Metil Alkol

Metil alkol (metanol), endüstride solvent olarak yaygın bir şekilde kullanılır. İlaç olarak değeri yoktur. Ucuzluğu nedeniyle tarafından alkollü içkilere katılması sonucu, ülkemizde de ölüme neden olduğu bildirilmiştir. Toksikoloji yönünden önemlidir. Hafif toksisite sonucunda yarılanma ömrü 14-20 saat, şiddetli toksisiteden sonra 24-30 saattir. Kendisi toksik değildir, toksik etkisi metil alkolün metabolitleri olan formaldehit ve formik asit ile oluşmaktadır (Dökmeci, 2005; Ballantyne ve Snellings, 2005).

Etil alkol gibi bağırsaktan çabuk absorbe edilir. MSS üzerinde depresan etkisi, etil alkolünkünden zayıftır, fakat metil alkol etil alkole göre çok daha toksik bir maddedir. MSS'deki etkisinin daha az güçlü oluşunun nedeni, etil alkolden daha az lipofilik olmasıdır. Fazla miktarda alınmadığı takdirde sarhoşluk yapmaz. Genellikle etil alkolle karışık içildiği için ona bağlı sarhoşluk gelişebilir. Tek başına alındığında, MSS üzerindeki etkileri geç başlar. Metil alkolün vücutta yıkılması, nitelik bakımından etil alkol gibidir ve aynı enzim sistemleri ile yapılır, fakat metilalkole göre çok yavaştır. Vücutta etil alkol bulunduğunda, bu iki alkol ve metabolitleri aynı enzimlere karşı yarışacaklarından ve enzimlerin etil alkole afinitesi daha fazla olduğundan, etil alkol metanolün yıkılmasını yavaşlatır. Metil alkol zehirlenmesinde, MSS üzerindeki depresyona bağlı belirtiler ikinci planda kalır. Zehirlenmesinin iki önemli belirtisi vardır:

(i) Yıkım sonucu oluşan formik aside bağlı asidoz.

(ii) Aynı şekilde oluşan formaldehitin retinayı bozmasına bağlı görme bozukluğu, optik diskte hiperemi ve daha sonra irreversibl zedelenmeye bağlı olarak gelişen körlük. Bu sayılan belirtilere, huzursuzluk ve deliryum eşlik eder.

Metil alkolün 15 ml gibi nispeten ufak bir miktarının bile körlük yaptığı saptanmıştır. 70-100 ml miktarı ise genellikle ölüme neden olur. Ölümle sonuçlanan olgularda, körlük ölümden önce ortaya çıkar. Kurtulanların devamlı sakat kalmasına neden olur. Ayrıca, MSS'nin kalıcı zedelenmesine bağlı motor disfonksiyon şeklinde sakatlıklar da görülür. Metil alkol zehirlenmesinde ölüm nedeni, şiddetli asidoz ve onun komplikasyonlarıdır (Kayaalp, 2002).

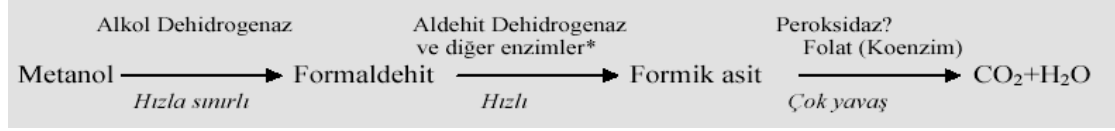
1.5.1. Metil Alkol Metabolizması

Metanol ağızdan alındığında, etil alkol gibi gastrointestinal sistemden hızla emilir (Vicellio, 1998). Gıda varlığı ya da yokluğuna göre farklılık göstermekle birlikte ortalama 30–60 dk sonra kanda en üst düzeye ulaşır. Gıda varlığı bu süreyi yavaşlatır. Vücutta dokulara oldukça homojen bir şekilde dağılır, dağılım hacmi 0,6 L/kg' dır (Winchester, 1990). Metanol'ün, vücut su kütlesine dağıldığı ve pratikte yağda çözünmediği kabul edilir (Vicellio, 1998). Yıkımı nitelik bakımından etil alkole benzer, ancak nispeten çok yavaştır (Curtis, 1996).

Metil alkol, karaciğerde alkoldehidrojenaz enzimi etkisiyle NAD/NADH katalizörlüğünde formaldehite okside olur (Goldfrank vd., 1986).

Metanolün metaboliti olan formaldehit, metanole göre 33 kat daha toksiktir (Vicellio, 1998). Yarılanma ömrü 1–2 dk gibi çok kısa olan formaldehitin, bu nedenle varlığı gösterilemez. Formaldehit, kısa sürede metanolden 6 kat daha toksik olan formik aside dönüşür. Formik asit ise folata bağlı enzimlerin yardımıyla karbondioksit ve suya dönüştürülerek vücuttan uzaklaştırılır (Şekil 11) (Goldfrank vd., 1986; Palmisano vd., 1987).

Metanolün, başlıca karaciğerdeki yıkımı dışında % 3-5'i akciğerlerden solunum yoluyla, % 12'si böbreklerden idrar ile atılır (Palmisano vd., 1987). Metanol toksisitesinde, hedef organ retinadır. Metanol yüksek dozlarda geri dönüşümlü ya da kalıcı körlüğe yol açabilmektedir (Curtis, 1996).



Şekil 11. Metanol Metabolizması Yolağı

(*: ksantin oksidaz, gliseraldehit-3-fosfat, katalazlar, peroksidaz, aldehitoksidaz ve glutatyona bağımlı formaldehit dehidrojenaz enzim sistemleri) (Goldfrank vd., 1986; Winchester, 1990).

Metil alkolle yapılan diğer araştırmalarda ise metil alkolün insan embriyosundaki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, malformasyonlar oluşturmaları muhtemeldir. Farklı kemiriciler kullanılarak yapılan metil alkol maruziyeti ile ilgili çalışmalarda, farklı embriyotoksik etkiler tanımlanmamıştır (Harris vd., 2003). Metil alkolün embriyoda ise doza bağılı olarak çok sayıda defektlere yol açmaktadır. Bunlar arasında en çok görülenleri nöral tüp defektleri, yarı damak, düşük doğum ağırlığı ve servikal kaburgalarda fazlalık, küçük baş uzunluğu ve gelişme geriliğidir. Ayrıca embriyo ölümlerini de artırdığı gözlenmiştir (Kayaalp, 2005; Youssef vd., 1997; Harris vd., 2003).

Yapılan başka bir çalışmada ise metil alkol içeren alkollü maddeleri kullanan insanların cilt kanserine yakalandığı ileri sürülmüştür (Çelebi vd., 2001).

1.6. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi

Serbest radikal, orbitalinde paylaşılmamış bir elektron taşıyan herhangi bir bileşiktir. Bu radikaller, bir veya daha fazla sayıda eşleşmemiş elektron içeren oldukça reaktif ve toksik bileşiklerdir. Serbest radikaller, diğer moleküllerle birleşerek dış yörüngelerindeki elektron sayısını eşleştirmeye, böylece kararlı bileşiklere dönüşmeye çalışmaktadırlar (Kılınç, 1985; Akkuş, 2005).

Serbest radikaller ve reaktif karakterli maddeler ile bu maddeleri üreten tüm faktörler “oksidan” veya “prooksidan” olarak tanımlanır. (Mecoci ve vd., 1997).

Serbest radikaller, hücrelerde ekzojen ve endojen kaynaklı etmenlere bağılı olarak oluşur. Ekzojen kaynaklı etmenler, çeşitli kimyasallar (parakuat, allokstan, CCl₄, parasetamol gibi), iyonize ve ultraviyole radyasyon, hava kirliliği oluşturan kimyasal maddeler, sigara dumanı, solventler, bazı antineoplastik ajanlar (nitrofurantoin, bleomisin, doksorubisin ve adriamisin vs.), alkol ve uyuşturucu gibi maddeler olarak sıralanabilir (Babior, 2000).

Vücutta doğal metabolik yollarla oluşan serbest radikaller, radikal parçalayan antioksidan sistemlerle ortadan kaldırıldığından herhangi bir sitotoksiste ortaya çıkmaz, ancak bu işleyişin, radikaller lehine bozulduğu durumlarda, bir dizi patolojik olay ortaya çıkar. Organizmada serbest radikal oluşturan doğal olayların başlıcaları, mitokondrial elektron transportu, heksozmonofosfat yolu, ksenobiyotiklerin metabolizması, doğal uyararla fagositik hücrelerin aktivasyonu, biyosentetik ve biyokimyasal yıkım olaylarıdır. Serbest radikallerin hücre dışı etkileri, hücreler arası boşluk ve sıvılarda ortaya çıkar. Özellikle eklem ve beyin omurilik sıvılarında antioksidan savunmanın yetersiz olması nedeniyle, bu bölgelerde serbest radikallere bağlı yıkımın daha fazla olduğu gözlenmektedir. Hücreler kendilerini serbest radikallerin oluşturacağı hasarlardan korumak için enzimlere, antioksidanlara ve serbest radikal yok edicileri gibi detoksifikasyon sistemlerine bağlıdır (Haskell vd., 1970).

Organizmada sürekli serbest radikal üretimi devam ettiğinden bu serbest radikallerin olumsuz etkilerine karşı birçok savunma sistemi işlemektedir (Öztürk vd., 2001). Oksidatif stres ifadesi, reaktif oksijen türleri ile antioksidan savunma sistemi arasında bulunan dengesizliği ifade eden bir terimdir. Bu dengesizlik reaktif oksijen türleri lehine, başka bir deyişle antioksidan savunma sistemi aleyhinedir. Şiddetli oksidatif stres, hücre hasarlarına ve ölümlere bile sebep olabilmektedir (Gülçin, 2002).

Serbest radikaller hidroksil, süperoksit, nitrik oksit ve lipid peroksit radikalleri gibi değişik kimyasal yapılara sahiptir. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Oksijen, süperoksit grubuna bazı demir-kükürt içeren yükseltgenme-indirgenme enzimleri ve flavoproteinlerin etkisiyle indirgenir. Son derece etkin olan ve hücre hasarına yol açan süperoksit grubu, bakırlı bir enzim olan süperoksit dismutaz (SOD) aracılığıyla hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene çevrilir. Süperoksit grubundan daha zayıf etkili olan H_2O_2 , dokularda bulunan katalaz, peroksidaz ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi çeşitli enzimlerle su ve oksijen gibi daha zayıf etkili ürünlere dönüştürülerek etkisiz hale getirilir. Dietilditiyokarbamat gibi süperoksit dismutazın etkinliğini engelleyen maddeler, süperoksit gruplarının zararsız hale getirilmesini sınırlandırırken, lipid peroksidasyonu hızlandırırlar. Ayrıca katalazın etkinliğini engelleyen maddeler (aminotriazol gibi herbisidler) de etkin oksijen gruplarına veya bu grupları oluşturan maddelere duyarlılığı artırır (Mercan, 2004).

Süperoksit gruplarının hızlı bir şekilde oluşturduğu singlet oksijen, hücre zarlarının fosfolipid, glikolipid, gliserid ve sterol yapısındaki doymamış yağ asitleriyle reaksiyona

girerek peroksitler, alkoller, aldehitler, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli lipid peroksidasyon ürünlerini oluşturur. Lipid peroksitler, indirgenmiş glutatyon (GSH) bağımlı selenyumlu bir enzim olan GSH-Px tarafından lipid alkollere çevrilerek inaktive edilmektedir; ancak süperoksit gruplarıyla fazla miktarda lipid peroksitlerin şekillendirilmesi gerek selenyum eksikliği gerek ortamdaki GSH'nin tükenmesine neden olabilen dietilmaleatdioksin gibi maddelerin bulunması, lipid hidroperoksitlerinden serbest lipid grupların oluşmasına yol açar. Serbest lipid grupları, doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna neden olur. Lipid hidroperoksitlerin yıkımı ile oluşan ve biyolojik olarak aktif aldehitler, ya hücre düzeyinde metabolize olurlar ya da başlangıçtaki etki alanlarında diffuze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarak sekonder bozukluklara yol açabilirler. Beyin, oksidatif hasara en duyarlı bölgedir. Serbest radikaller, merkezi sinir sisteminin patolojik durumlarının pek çoğunda, direk olarak doku hasarı meydana getirirler. Serbest oksijen türleri, metabolik disfonksiyon ve kalsiyumun intraselüler homeostazisinde bozulma gibi çoğul mekanizmalarla doku hasarı meydana getirirler (Güven vd., 2003).

1.7. Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller, vücutta antioksidan savunma mekanizmasının kapasitesini aştıkları zaman çeşitli bozukluklara yol açarlar. Karbonhidrat, lipid, protein ve DNA gibi biyomoleküllerin tüm sınıfları ve tüm hücre komponentleri ile etkileşme özelliği göstererek hücrede yapısal ve metabolik değişikliklere neden olurlar (Akkuş, 2005; Cheeseman ve Slater, 1993).

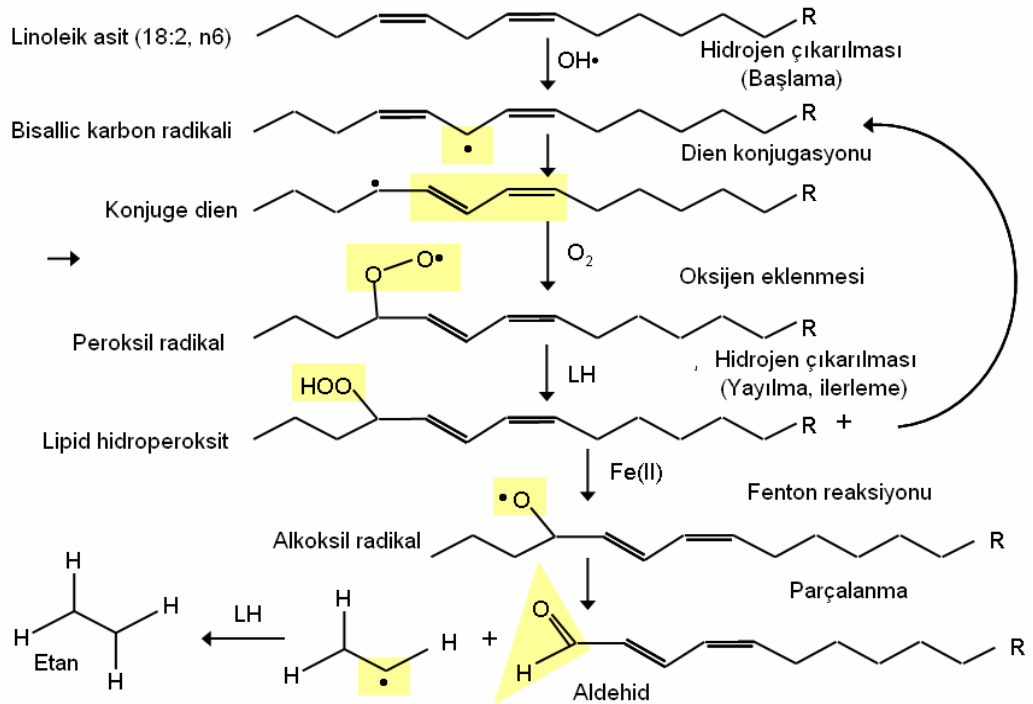
1.7.1. Membran Lipidleri Üzerine Etkileri

Serbest radikallerin en belirgin etkileri, lipid peroksidasyona (LPO) neden olarak, bir dizi hastalığın komplikasyonlarının ortaya çıkmasında rol oynamalarıdır. Biyomoleküllerin tüm büyük sınıfları serbest radikaller tarafından etkilenirler, fakat lipidler en hassas olanlarıdır (Yanbeyi, 1999).

Tüm biyolojik zarlar, çoklu doymamış yağ asitleri ile amfipatik lipidler ve zar proteinlerinin birleşmesinden oluşur. LPO, çoklu doymamış yağ asitlerinin radikaller ile oksidasyonu sonucu başlayan ve otokatalitik zincir reaksiyonları şeklinde uzayan, lipid peroksitlerinin aldehit türevleri, hidrokarbon radikalleri ve uçucu bazı ürünlere çevrilmesi

şeklinde sonlanan süreçtir (Şekil 12) (Ünal, 1999; Imahori vd., 2008). LPO ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür ve membranlara yakın bölgelerde ortaya çıkan $\text{OH}^\bullet$ radikalinin membran fosfolipidlerinin yağ asidi yan zincirlerine saldırmasıyla oluşur (Yanbeyi, 1999; Dikici, 1999).

Reaksiyon $\text{OH}^\bullet$ radikalini ortadan kaldırır; fakat membranda karbon (C) merkezli lipid radikali oluşur. Oluşan lipid radikali, dayanıksız bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğrar. Molekül içi çift bağların pozisyonlarının değişmesiyle konjuge dien yapıları ve daha sonra lipid radikallerinin moleküler oksijenle etkileşmesi sonucu lipid peroksil radikali meydana gelir. Lipid peroksil radikalleri, membran yapısındaki diğer poliunsature yağ asitleri ile reaksiyona girerek yeni karbon merkezli radikaller oluştururken, kendileri de açığa çıkan $\text{H}^\bullet$ parçacığı ile birleşerek lipid hidroperoksitlerine dönüşürler. Böylece olay kendi kendine katalizlenerek devam eder (Gutteridge, 1995).



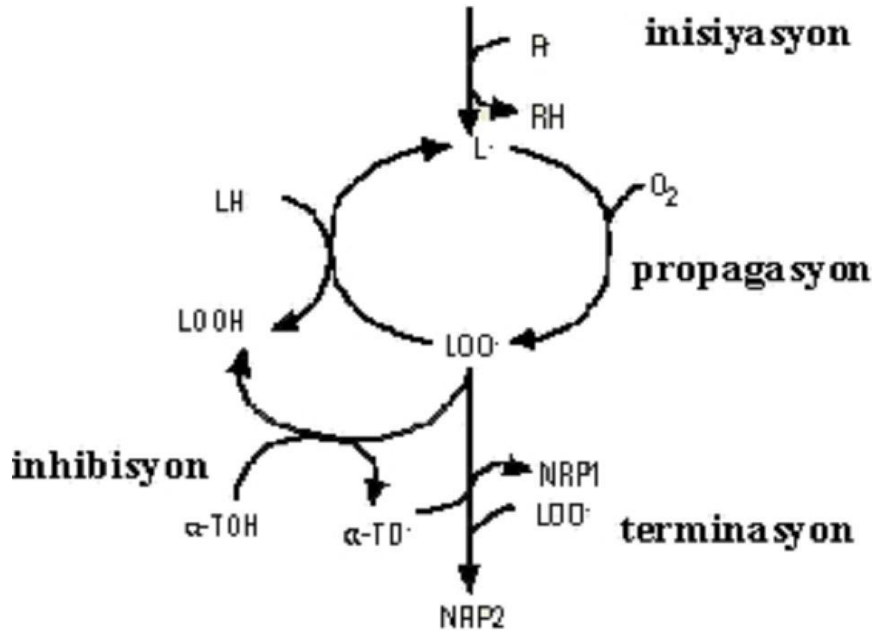
Şekil 12. Serbest radikallerin oluşumu, biyolojik moleküllerin hasara uğratılması ve lipid peroksidasyon olayı sonucunda sekonder ürünlerin oluşması.

Başlangıç fazında; $\text{O}_2^{\bullet-}$ ve $\text{OH}^\bullet$ gibi ROS ile lipid molekülü arasında gerçekleşen reaksiyonun sonucunda meydana gelen lipid substratının ($\text{LH}^\bullet$) metilen karbon

çekirdeğinden H atomunun ayrılması ile çok daha reaktif bir karbon çekirdeği taşıyan lipid radikali ($L^\bullet$) oluşur (Şekil 13).

Uzama fazında; $L^\bullet$ ile O_2 reaksiyona girerek hızla lipid peroksil radikaline ($LOO^\bullet$) dönüşür. $LOO^\bullet$, DNA ve proteinler gibi birçok *in vivo* kaynaktan H atomu alarak temel oksidasyon ürünü lipid hidroperoksitini ($LOOH$) oluşturur. Antioksidanların yokluğunda ya da yetersiz kaldığı durumlarda ise $LOO^\bullet$, diğer bir LH ' den H alarak yeni $L^\bullet$ 'lerin oluşmasına neden olur. Bu da zincir reaksiyonlar şeklinde devam eden yeni propagasyon reaksiyonları ile sonuçlanmaktadır (Şekil 13).

Lipid peroksidasyonun son fazı olarak kabul edilen sonlanma reaksiyonunda ise iki radikalın eşleşmesiyle radikal olmayan bir son ürün oluşur ve bu stabil ürün, lipid peroksidasyon zincirinin devamını sağlayamaz (Özşahin, 2010).



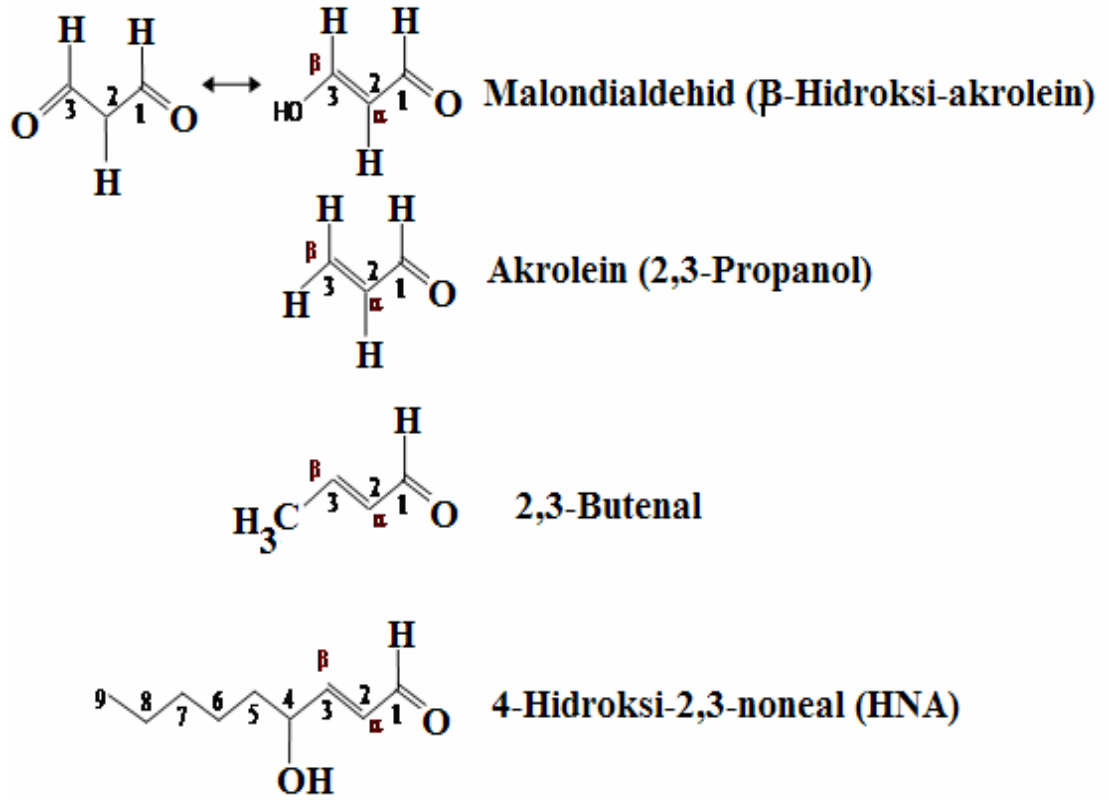
Şekil 13. Lipid peroksidasyonun fazlarına genel bir bakış. Kısaltmalar: NRP, nonradikal ürün; $LOOH$, lipid hidroperoksit; $\alpha\text{-TOH}$, tokoferol; $\alpha\text{-TO}$, $\alpha\text{-TOH}$ radikali; LH , lipid substratı; LOO , lipid peroksil radikal

Lipid hidroperoksitlerinin membranlarda birikimi sonucu, membran fonksiyonları bozulur ve hücre kollabe olur. Ayrıca lipid hidroperoksitleri, geçiş metalleri katalizi ile yıkıldığında çoğu zararlı olan aldehitler oluşur. LPO sonucunda ortaya çıkan çeşitli

aldehitlerden en iyi bilinenleri, MDA (Malondialdehit) ve 4-hidroksinonenal (HNE)'dir (Özşahin, 2010).

1.7.1.1. MDA (Malondialdehit)

Serbest radikaller özellikleri nedeniyle, lipidler, 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 lipidlerde bozulmalar olur. MDA (Malondialdehit), biyolojik sistemde lipidlerin oksidasyonu sonucunda oluşmaktadır.



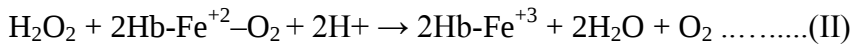
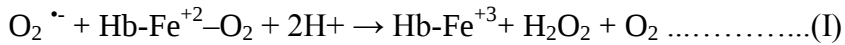
Şekil 14. Linoleik asidin $OH^\bullet$ radikalinin bulunduğu ortamda lipid peroksidasyona uğraması ve son ürün olarak farklı aldehit moleküllerinin oluşması.

MDA ölçümü ile LPO'nun değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Bu bileşikler ya hücresel olarak metabolize olurlar ya da başlangıçta etkili oldukları bölgeden diffüze olup, hasarı hücrenin diğer bölümlerine yayarlar. Lipid radikallerinin hidrofobik yapıda olması

dolayısı ile reaksiyonların çoğu membrana bağlı moleküllerde meydana gelir. Peroksil radikalleri ile aldehitler, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna neden olur. Böylece membranlarda, reseptörleri ve membrana bağlı enzimleri inaktive etmek suretiyle membran proteinlerinde de ciddi hasarlar oluşturup iyon transportunu etkileyebilirler. Plazma lipoproteinleri ve özellikle düşük dansiteli lipoproteinler de oksidasyona uğrayabilirler. Okside lipoproteinler hücre fonksiyonlarının bozulmasına aracılık edebilirler (Rice-Evans vd., 1991). LPO reaksiyonu ya zincir kırıcı antioksidan reaksiyonlarla sonlandırılır ya da otokatalitik yayılma reaksiyonları ile devam eder (Şekil 14) (Dikici, 1999; Gutteridge, 1995).

1.7.2. Proteinler Üzerine Etkileri

Proteinler serbest radikallere karşı lipitlerden daha az hassastır. Etkilenme dereceleri, içerdikleri aminoasit kompozisyonuna bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür içeren amino asitlerden (triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi) meydana gelmiş proteinler, serbest radikallerden kolaylıkla etkilenir böylece karbon merkezli radikaller ile sülfür radikalleri meydana gelir. Bu karbon merkezli radikallerden karbonillerin ölçülmesi ile proteinlerin oksidatif hasarı belirlenebilir. Serbest radikallerin meydana getirdiği hasar sonucunda proteinlerde fragmentasyon, çapraz bağlanmalar ve proteinlerin agregasyonu meydana gelir. Yapıları bozulan proteinler, normal fonksiyonlarını meydana getiremezler. Enzimler protein yapısında olduklarından enzim aktivitelerinde değişiklikler meydana gelir. “Hem” proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobin $O_2^{\cdot-}$ veya H_2O_2 ile reaksiyona girerek methemoglobin oluşur (Akkuş, 2005; Rice-Evans vd., 1991).



1.7.3. Karbonhidratlar Üzerine Etkileri

Serbest radikallerin karbonhidratlar üzerine de önemli etkileri vardır. Glikoz, mannoz ve deoksi şekerler fizyolojik şartlarda otooksidasyona uğrayarak, süperoksit ve hidrojen

peroksidi meydana getirirler. Monosakkaritlerin otooksidasyonunun, protein çapraz bağlanmalarına yol açarak kümeleşmeye sebep olduğu gibi bazal membran kalınlaşmasına ve sonuçta katarakt, mikroanjiopati gelişimine de sebep oldukları ileri sürülmektedir (Yanbeyi, 1999).

Serbest radikaller, bu etkilerinden dolayı çok çeşitli hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynarlar. Diyabet ve diyabet komplikasyonlarının gelişimi, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, romatoid artrit, behçet hastalığı, çeşitli deri, kas ve göz hastalıkları, kanser ve yaşlılık gibi birçok hastalıkta serbest radikal üretiminin arttığı ve antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu gösterilmiştir (Halliwell ve Gutteridge, 1999).

Okzoaldehitler, DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme ve aralarında çapraz bağlar oluşturma özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Böylece kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar (Holley ve Cheeseman, 1993).

1.7.4. Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkileri

İyonize edici radyasyona bağlı hücre ölümünün başlıca nedeni, nükleik asitlerin reaktif oksijen türleri ile reaksiyonudur. Reaktif oksijen türleri, DNA çift sarmalının ayrılmasına veya nükleik asit-baz değişimlerine neden olabilir. Bu da kromozal mutasyonlar ve sitotoksiste ile sonuçlanır (Frei, 1994).

OH[•] radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girerek birçok değişikliğe yol açar. Eğer OH[•] radikali DNA'nın yakınında meydana gelirse pürin ve pirimidin bazlarını hasara uğratarak mutasyonlara neden olabilir. OH[•] radikali, nükleik asitlerde doymuş karbon atomlarına hidrojen çıkarma veya hidrojen ekleme özelliklerinden dolayı farklı reaksiyonlara neden olur. Singlet oksijenin nükleik asitlerle tepkimeye girme yeteneği daha sınırlıdır. Süperoksit anyonu güçlü bir oksitleyici olduğundan, guanin gibi yüksek elektron yoğunluklu bölgeler içeren moleküllerle daha kolay tepkimeye girer (Yanbeyi, 1999; Halliwell ve Gutteridge, 1999).

Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit, membranlardan kolayca geçmesi ve hücre çekirdeğine ulaşması nedeniyle DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna hatta hücre ölümüne yol açabilir (Oğuz, 1990; Taşdemir, 1997). Reaktif oksijen türleri, DNA'nın oksidatif hasarına neden oldukları için karsinogenesis, bazı hastalıklar ve yaşlanmada önemli rol oynamaktadırlar (Frei, 1994; Winrow vd., 1993).

1.8. Antioksidanlar ve Metabolizma İçin Önemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bunlara kısaca “antioksidanlar” denilmiştir. Antioksidanlar bu amaçla reaktif maddeleri ve reaksiyonlarını dengede tutabilmek üzere sürekli aktivite gösterirler. Organizmada süperoksit radikalleri enzimatik dismutasyonla temizlenirken, antioksidan olarak bilinen bileşikler de oksijen radikallerinin yok edilmesini sağlarlar. Bu kimyasal bileşikler arasında vitamin A, E, C ve selenyum önemli bir rol oynamaktadır (Byung, 1994).

Antioksidanlar, hem direkt hem de dolaylı olarak ksenobiyotiklerin, ilaçların, karsinojenlerin ve radikal reaksiyonların istenmeyen etkilerine karşı hücreleri koruyan maddelerdir. Vitamin A, C, E, betakaroten, poliaminler, melatonin, NADPH, adenosin, koenzim Q-10, urat, ubiquinon, polifenoller, flavonoidler, fitoöstrojenler, sistein, homosistein, taurin, metionin, s-adenozil-L-metionin, resveratrol, nitroksidler, GSH, glutatyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz, tioredoksin reduktaz, nitrik oksit sintaz, hemoksijenaz-L ve eozinofil peroksidaz bu gruba girer. Diyetle alınan alfatokoferol, lipid peroksidasyona karşı korur ve steroidlerin neden olduğu karaciğer hücre hasarı ile tümör gelişimine karşı kullanılabilir. Bunlara karşın Krajcovicova vd., (2004) C ve E vitamini artışının lipid peroksidasyon ve serbest radikallere karşı savunmada yetersiz kaldığını belirtmişlerdir. İnsanlarda serebrovasküler hastalıklarda kullanım alanı bulan idebenonun, serbest radikal yok edicisi gibi etki gösterdiği ve lipid peroksidasyona karşı mitokondrial membranı koruduğu belirlenmiştir. Yine anestezi dozlarında kullanılan propofolun, hücre membranlarında lipid peroksidasyonu sınırlandırabildiği veya durdurabildiği gösterilmiştir (Bao vd., 1998).

1.8.1. Antioksidan Savunma Sistemleri

Antioksidanlar oksijen konsantrasyonunu azaltarak, hidroksil radikallerini temizleyip LPO’nun başlamasını önlerler, geçiş metal iyonlarını bağlayıp etkisizleştirerek, peroksitlerin alkol gibi non-radikal ürünlere dönüşümünde etkin rol oynarlar. Zincir reaksiyonlarına neden olan tüm radikallerle reaksiyona girip zinciri kırarak etki gösteren

antioksidanlar, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olmak üzere iki grupta incelenirler (Lee vd., 2002; Gökpınar vd., 2006).

Antioksidanlar başlıca dört yolla oksidanları etkisiz hale getirirler:

1. Süpürme etkisi (Scavenging): Oksidanları daha zayıf yeni bir moleküle dönüştürerek etkisizleştirir. Antioksidan enzimler ve mikro moleküller bu yolla etki eder.

2. Söndürme etkisi (Quenching): Oksidanlara bir hidrojen aktararak inaktive etmesine denir. Vitaminler, flavanoidler, timetazidin ve mannitol bu şekilde etki eder.

3. Zincir reaksiyonlarını kırma etkisi (Chain Breaking): Hemoglobin, serüloplazmin, ağır mineraller oksidanları kendilerine bağlar ve inaktive eder.

4. Onarma etkisi (Repair): Oksidatif hasar görmüş biyomolekülü onarırlar (Gökpınar vd., 2006; Arrigo, 1999).

Antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak ikiye ayrılırlar (Çimen, 2008):

i. Enzimatik Antioksidanlar: Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler, asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. Bu enzimler, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon-S-transferaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, katalaz ve sitokrom oksidazdır. Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler ise bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (Mates vd., 1999).

ii. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar: Lipofilik ve suda çözünen enzimatik olmayan antioksidanlar olarak ikiye ayrılırlar, Lipofilik enzimatik olmayan antioksidanlara örnek olarak vitamin E, karotenoidler, ubikuinon, melatonin verilebilirken; suda çözünen enzimatik olmayan antioksidanlara, C vitamini, glutatyon, ürik asit, seroplasmin, transferrin, haptoglobulin verilebilir. A, C ve E vitaminleri oksidatif hasarlara karşı koruma sağlarlar (Çimen, 2008).

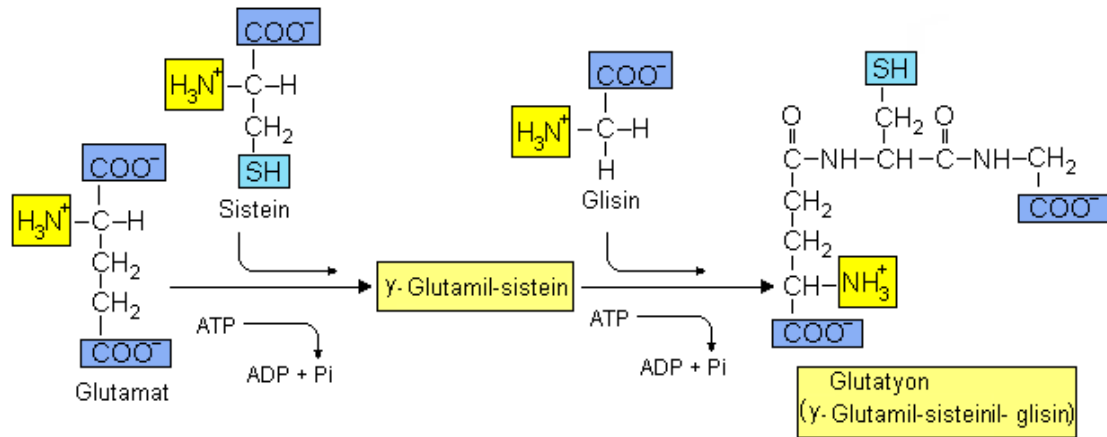
1.8.1.1. Glutatyon (GSH)

Glutatyon (GSH), L-sistein, L-glutamat ve L-glisin aminoasitlerinden oluşan bir tripeptiddir. Hücrelerde suda çözünebilir formlarda bulunan, düşük molekül ağırlıklı antioksidan bir moleküldür. Glutamat ile sistein aminoasitleri arasında γ -peptid bağı bulunmakta ve bu bağ GSH'ı peptidazların hidrolitik etkilerinden korumaktadır. Glutatyon genellikle tüm hücrelerde milimolar (mM) düzeylerde bulunmakta ve hücre içi GSH

derişimi hücre tipine bağılı olarak 0,5-10 mM arasında değışmektedir (Travacio vd., 2000; Sen, 1997).

Glutatyon, serbest radikallerin yıkıcı etkilerini önleyen veya azaltan transferazlar, peroksidazlar gibi birçok enzimin substratı olarak görev yapmaktadır. Suda çözünebilen bir tiyol olan ve birçok hücrede yüksek konsantrasyonlarda bulunan glutatyon, biyolojik membranları lipid peroksidasyonuna karşı korumaktadır. Bu koruma enzimatik olarak gerçekleşmektedir (Mascio vd., 1991). Glutatyon aynı zamanda hücre içinde tekli oksijen ($O^{2\bullet}$), süperoksit anyonu ($O^{\bullet 2-}$), hidroksil ($OH^{\bullet}$) radikalleri gibi birçok zararlı oksidanla enzim katalizi olmaksızın da reaksiyona girmektedir (Larson, 1988).

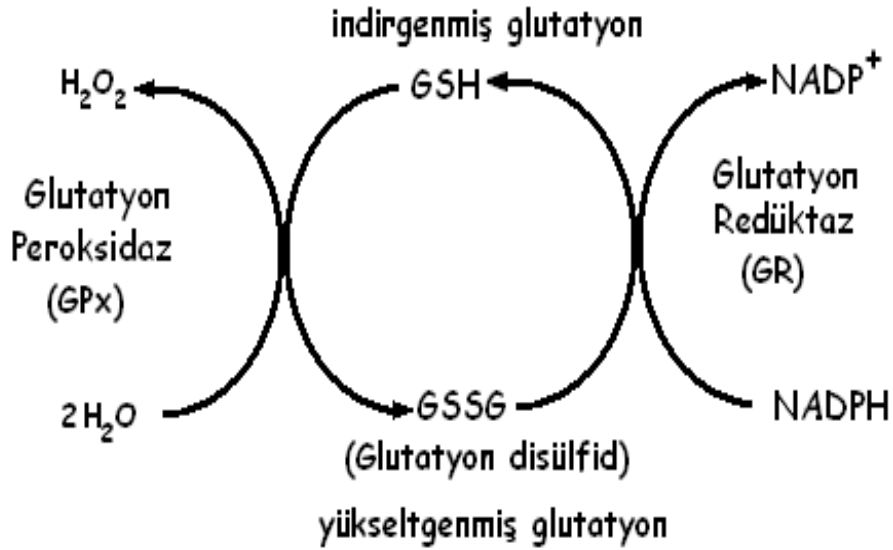
GSH'nin sentez reaksiyonları iki basamakta gerçekleşmektedir: Birinci basamakta, γ -glutamilsistein sentetaz enzimi GSH'nin glutamat ve sisteinden, γ -glutamilsisteinin oluşumunu katalizlemektedir. İkinci basamakta ise glutatyon sentetaz, glisin ve γ -glutamilsisteinden glutatyonu oluşturmaktadır (Şekil 15). GSH, negatif feed-back ile glutamilsistein oluşum hızını ve kendi sentezini de denetler. Bu sentezde bir molekül GSH için 2 molekül ATP'nin hidrolizi gerekir (Adams, 1963; Menguy vd., 1974).



Şekil 15. Glutatyon (GSH) 'un yapısı; L- γ -glutamyl-L-sisteinilglisin

Glutatyon, bütün canlı hücrelerin temel bileşiklerinden biridir. Glutatyonun en önemli özelliğı indirgeyici olmasıdır. Bu özellik, yapısındaki sistein aminoasidi tarafından sağlanan sülfidril (tiyol) grubu vasıtasıyla gösterilir. Dokularda indirgenmiş (redükte) ve yükseltgenmiş (okside) olmak üzere iki şekilde bulunur: İndirgenmiş (redükte) glutatyon GSH şeklinde, yükseltgenmiş (okside) glutatyon ise GSSG şeklinde gösterilir. Hücrelerde, total glutatyonun %95'i GSH, kalan %5'lik kısmı ise okside glutatyon (GSSG) şeklinde

bulunur. Glutasyon, bir bileşiği indirgediğinde kendisi oksitlenmektedir (Şekil 16) (Menguy vd., 1974).



Şekil 16. GSH-GSSG döngüsü

İndirgenmiş glutasyon (GSH) içerdiği tiyol grubu aracılığı ile hücre içinde redoks potansiyeli yüksek bir ortam sağlayarak, hücreyi oksidatif hasarlara karşı korumaktadır. Glutasyon peroksidaz (GPx) kofaktörlüğünü yaparak, hidrojen peroksidi metabolize etmektedir. GSH'nın, DNA ve protein sentezi, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, hücre içi ve dışı transport gibi hücre fonksiyonları da bulunmaktadır. Ayrıca, antioksidan olarak da hücre savunmasında görev yapmaktadır (Altınışik, 2011a; Goldin vd., 1997).

1.8.1.2. Vitaminler

Genel olarak basit organik bileşiklerdir. Sindirime uğramazlar ve enerji elde etmek amacıyla kullanılmazlar. Büyük bölümü, biyokimyasal reaksiyonları katalizleyen enzimlerin yapısına katılarak enzimlerin koenzim kısımlarını oluştururlar. Vitaminler, vücudun normal fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için gerekli olan organik maddelerdir. Vücutta sentezlenmeleri azdır ya da hiç sentezlenmezler, kalori içermezler. Bu nedenle

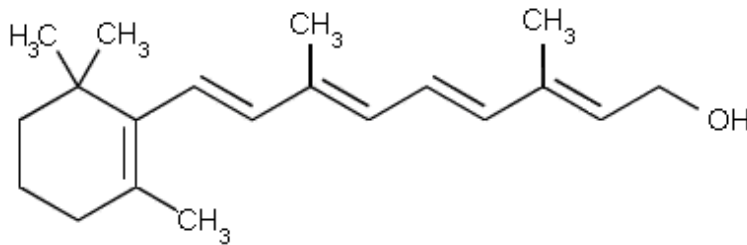
dışarıdan besinler yoluyla temin edilir. Vücudun vitamin ihtiyacı, mg gibi küçük değerlerdedir (Adam, 2000).

Vitaminler, gerekli miktarların altında alındıklarında metabolizma faaliyetlerinde bozukluklar meydana gelir. Vitaminler, hastalıklara karşı bağışıklık sisteminin dirençli olmasını sağlar. Yağda ve suda eriyen vitaminler olmak üzere iki gruba ayrılırlar: A, D, E ve K vitaminleri yağda eriyen; B ve C grubu vitaminleri de suda eriyen vitaminlerdir (Adam, 2000).

1.8.1.2.1. A Vitamini (Retinol)

A vitamini, hayvansal ve bitkisel kaynaklı olup üzere iki farklı şekilde meydana gelen yağda eriyen bir vitamindir. Bunlardan ilki, hayvansal kaynaklı gıdalarda bulunan retinol, retinoik asit ve retinaldir. Retinol, A vitaminin tüm aktivitesini gösterirken; diğerleri, A vitaminin bazı fonksiyonlarını yerine getirir. Bitkisel kaynaklı A vitamini ise β -karoten olarak bilinen pro-vitamin şeklindedir. Bitkilerde A vitamini, karbon zincirlerinin aldehit ucunda 2 molekül retinalin birleşmesinden oluşan sarı renkli, β -karoten formunda provitamin olarak bulunur (Şekil 17) (Adam, 2000).

İnsanın günlük A vitamini ihtiyacı 1 mg civarındadır. A vitamini eksikliğinde, eklemlerde iltihaplanmalar ve beraberinde göz kornealarında iltihaplar gözlenmektedir. Bu iltihaplanmalar nedeniyle hastanın görme netliğinin azalması, gözaltı derilerinde büzülmeler, hastanın gece ile gündüz görmelerinde uyumsuzluk gözlenmektedir (Özer, 1996). A vitamini singlet oksijen temizleyici özelliği nedeniyle diğer oksijen radikallerine karşı da koruyucu etki yapar (Kılınç, 1985).

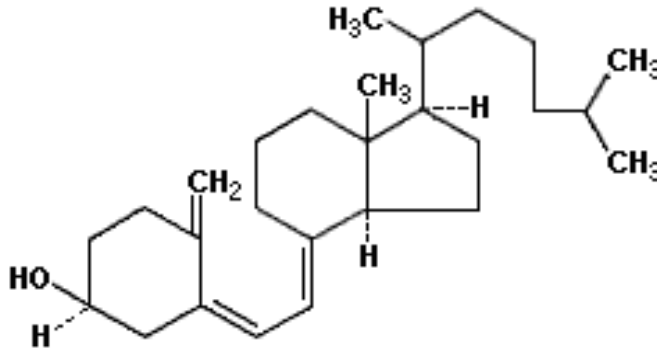


Şekil 17. A vitaminin kimyasal yapısı

1.8.1.2.2. D Vitamini

D vitamini, steroid bir prohormondur. Kalsiyum ve fosforun sindirim yollarında emilimi ve depo edilmesi için gerekli bir vitamindir. D vitaminin ön maddesi (provitamin D), bitkisel ve hayvansal besinlerle vücuda alınmaktadır. D vitamini, güneş ışınlarının UV etkisiyle ergosterol (bitki) ve 7-dehidrokolesterol provitaminlerinden oluşmaktadır. Güneşin ultraviyole ışınları, her iki bileşiğin B halkasını parçalamakta ve böylece ergokalsiferol (D₂ vitamini) ve kolekalsiferol (D₃ vitamini) oluşmaktadır (Şekil 18) (Adam, 2000; URL-4).

D₂ ve D₃ vitaminlerinin molekül yapısı steroidlerle aynıdır. D₂ vitaminin kaynağı deridir. Derideki 7-dehidrokolesterol, mor ötesi ışınların etkisiyle D₃ vitaminine dönüşmektedir. D vitamini, hayvanlarda yüksek miktarda bulunmaktadır (URL-4).



Şekil 18. D vitaminin kimyasal yapısı

1.8.1.2.3. E Vitamini (α -Tokoferol)

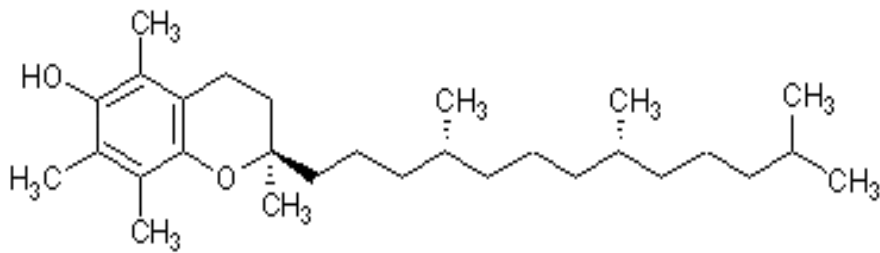
E vitamini, tokoferol yapısında olup yağda çözünen bir vitamindir. Doğal olarak alfa, beta, gama, eta ve zeta gibi çeşitli tokoferoller bulunmaktadır. Bunların hepsi, izoprenoidlerin değişime uğratıldığı 6-hidroksi kromanlar veya tokoferollerdir. α -Tokoferol geniş dağılım gösteren ve en büyük biyolojik aktiviteye sahip olan formudur (Şekil 19) (Akkuş, 2005).

Bitkisel yağlar, E vitamini bakımından zengindir. Karaciğer ve yumurta orta derecede E vitamini içerir. α -Tokoferol için önerilen günlük ihtiyaç erkeklerde 10 mg, kadınlarda 8 mg'dır. α -Tokoferol gereksinimi, çoklu doymamış yağ asiti alımı arttığı

zaman artar. α -tokoferol, ince bağırsaklarda absorplanır. E vitamini eksikliği, erken doğan bebeklere özgüdür. Yetişkinlerde, E vitamini eksikliği genellikle kusurlu lipid emilimi ve taşınmasıyla görülmektedir. İnsanlarda E vitamini eksikliğin belirtileri, eritrositlerin peroksitlere karşı duyarlılığı ve anormal hücre membranlarının oluşmasıdır. Enzim ve bileşiklerin çoğu oksidatif stresin etkilerine karşı hücreleri korurken E vitamini, antioksidan savunmanın tümünde önemli bir yere sahiptir. E vitamini, serbest radikallerin oksidasyonuna karşı hücre membranındaki çoklu doymamış yağ asitlerini korumada ilk savunma hattını oluşturur (Zintzen, 1978).

Çok güçlü bir antioksidan olan E vitamini, hücre membran fosfolipidlerinde bulunan, poliansatüre yağ asitlerinin serbest radikal etkisinden koruyan, ilk savunma hattını oluşturan önemli bir vitamin çeşididir. Bir molekül alfa-tokoferol, 100 molekül PUFA'nın (poliansatüre yağ asidi) peroksidasyonunu engellemektedir. E vitamini, süperoksit, hidroksil ve lipid peroksi radikali ile singlet oksijeni indirgemektedir. Glutatyon peroksidaz ile E vitamini, serbest radikallere karşı birbirlerine tamamlayıcı etki gösterirler (Akkuş, 2005).

Son çalışmalar, α -tokoferol ve askorbik asidin döngüsel olarak beraber fonksiyon gösterdiklerini kanıtlamıştır. Antioksidan reaksiyonu sırasında α -tokoferol, lipid veya lipid peroksil radikaline kararsız hidrojenini vererek α -tokoferol radikaline dönüşür. α -tokoferol radikali, askorbik asit tarafından tekrar orijinal α -tokoferol şekline dönüştürülmektedir (Pryor, 2000; Kojo, 2004).

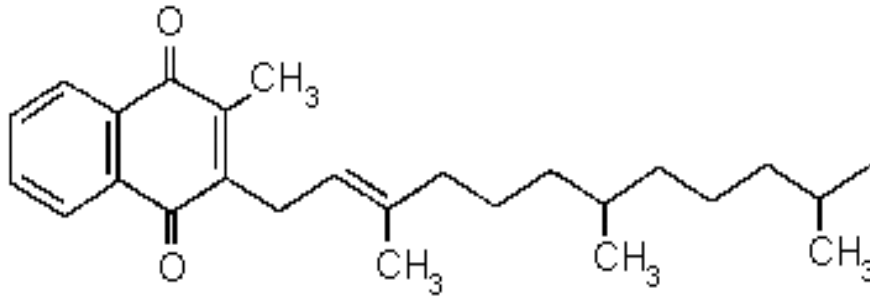


Şekil 19. E vitaminin kimyasal yapısı

1.8.1.2.4 K Vitamini

K vitamini, kanın pıhtılaşmasında görev alan lipofilik bir vitamindir. Asıl adı naftakinondur. Doğada K-1 ve K-2 olmak üzere iki şekilde bulunur. K-1 vitamini, bitkilerde iki form halinde, filokinon ve fitomenadion olarak adlandırılan cinsidir. K-2

vitamini ise barsaklardaki bakteriler tarafından da üretilebilen, birçok çeşidi bulunan bu grup menakinon denen, organik bileşenlerdir. K vitamininin, sentetik olarak üretilen cinsine de K-3 menadion denilir ve doğal olanlardan 2 kat daha güçlüdür. Yağda eriyen bir vitamin olması sebebiyle bağırsaklardan yağlarla emilerek karaciğere gelir. K vitamini ısıya dayanıklıdır; ancak alkali, kuvvetli asitler, radyasyon ve okside edici ajanlar tarafından etkisizleşir. Aşırı miktarda E vitamini alınması, K vitamini emilimini bozar. Ayrıca barsak bakterilerinin aleyhine olan antibiyotikler de K vitamini üretimini engeller (Şekil 20) (URL-5, URL-2).



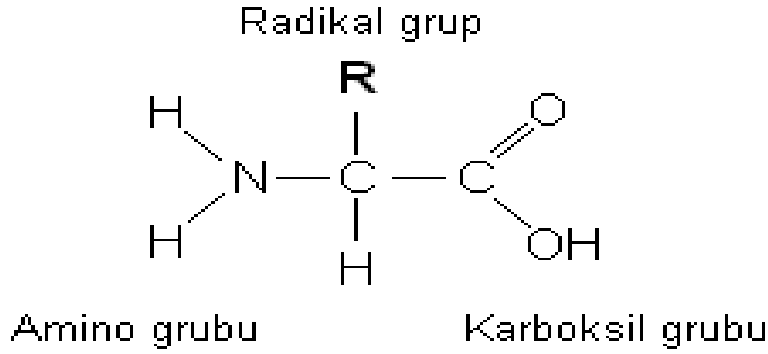
Şekil 20. K vitaminin kimyasal yapısı

1.9. Proteinler ve Metabolizma İçin Önemleri

Proteinler, hücrenin yapısında yer alan en önemli organik bileşiklerdendir. Canlılık olaylarının sürdürülmesi için kesinlikle gereklidir. Hücrelerde yapı malzemesi olarak ve metabolizma faaliyetlerinin sürdürülmesinde görev alırlar. Büyük moleküllü olan bu bileşikler, hücre zarının, organellerin, enzimlerin, antikorların ve hormonların yapısını oluşturmaktadır. Proteinler, diğer organik bileşiklerden farklı olarak karbon, hidrojen ve oksijenin yanında daima azot elementini bulundurur. Proteinlerin yapı taşları aminoasitlerdir. Bir aminoasidin yapısında bir amino grubu (NH_2), bir karboksil grubu ($-\text{COOH}$) ve R ile gösterilen bir yan grup (radikal grup) vardır (Şekil 21). R grubunun farklı olması aminoasitlerin çeşitliliğini sağlar (Anfinsen, 1973; Bailey, 1967; Dickerson ve Geis, 1983).

Aminoasitler, birbirlerine önce gelen aminoasidin karboksil grubu, sonra gelen aminoasidin amino grubuna 1 mol su çıkacak şekilde bağlanır. Bu şekilde kurulan bağa

peptit bağı denir. Çok sayıda aminoasidin birleşmesiyle polipeptit oluşur. Doğada protein sentezinde görevli 20 çeşit aminoasit vardır.



Şekil 21. Protenin genel yapısı

Proteinlerin özellikleri içerdikleri aminoasitlerin sayısına, çeşidine ve polipeptit zincirinde sıralanışlarına bağlıdır. Aminoasitlerin sıralanışı, kalıtsal olarak DNA tarafından belirlenir. İnsan vücudu tarafından sentezlenemeyen aminoasitlere esansiyel aminoasitler denir (Anfinsen, 1973; Bailey, 1967; Dickerson ve Geis, 1983).

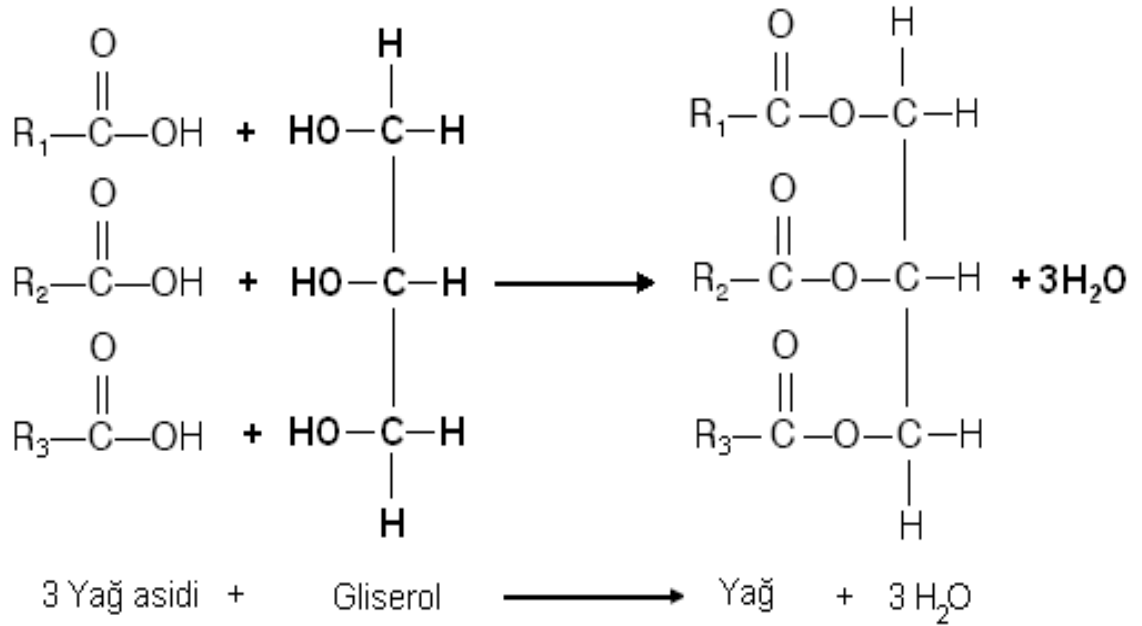
1.10. Yağlar (Lipitler)

Yapılarında karbon, hidrojen ve oksijen elementlerini içeren organik bileşiklerdir. Yağlar suda çözünmezler. Bu nedenle yağların sindirimi oldukça uzun zaman alır. Yağlar, diğer organik bileşiklere göre daha fazla hidrojen atomu kapsadıkları için en yüksek enerji veren organik bileşiklerdir (Altınışık, 2011b).

Çeşitli moleküllerle bileşik oluşturarak hücre zarının yapısına katılması (fosfolipit, glikolipit vb.), yedek besin deposu olarak görev yapması, vücudu mekanik etkilere karşı koruması, oksijenli solunumda enerji elde etmek için parçalandıklarında bol miktarda metabolik su açığa çıkarması ve hayvanlarda vücut ısınıı koruması gibi özellikleri bakımından önemli organik bileşiklerdir (Altınışık, 2011b).

Yağlar, yağ asidi ve gliserolün birleşmesiyle oluşmaktadır. Yağ asitleri, uzun bir karbon zincirinden oluşmuştur. Zincirin bir ucunda karboksil (-COOH) grubu bulunur. Gliserol molekülüne bazen gliserin de denir. Her biri bir hidroksil grubu taşıyan üç karbonlu bir iskelete sahiptir. Yağ molekülünün çeşidi, taşıdığı yağ asitleriyle

belirlenmektedir, çünkü gliserol molekülü tüm yağ çeşitlerinde aynıdır. Üç molekül yağ asidinin bir molekül gliserol ile ester bağları aracılığıyla birleşmesinden yağlar oluşmaktadır (Şekil 22). Yağların oksidasyonu sonucunda da malondialdehit denen bileşikler oluşmaktadır (Altınışik, 2011b).



Şekil 22. Yağ sentez reaksiyonu (R₁, R₂, R₃ yağ asitlerinin uzun karbon zincirlerini simgeler)

1.10.1. Yağ Asitleri

Yağ asitleri, genellikle uzun zincirli karboksilik asitlerdir. Düz zincirli, çift karbon sayılı moleküller olup doymuş (*saturated*) ve doymamış (*unsaturated*) yağ asitleri olmak üzere 2 grup altında incelenirler. Doymuş yağ asitleri, karbon-karbon atomları arasında tek bir kovalent bağdan (-C-C-) oluşan ve oda sıcaklığında genelde katıdırlar. Bu tip yağ asitleri, karbohidrat metabolizması ile oluşan moleküllerden sentez edilebilirler ve 2 C'ludan 24 C'luya kadar bulunabilirler. Doymuş yağ asitlerinde karbon atomlarının hepsi hidrojenlerle doyurulmuştur. Yağ asitleri tam okside edildiklerinde karbohidrat ve proteinlere göre daha fazla enerji verirler, çünkü yağ asitleri daha fazla indirgenmiştir (Nas vd., 2001; Karaca ve Aytaç, 2007; Kayahan, 2003).

Doymamış yağ asitleri, karbon zinciri üzerinde çeşitli konumlarda, karbon-karbon arasında bir veya daha fazla kovalent çift bağ içerir. Yapılarındaki çift bağlar nedeniyle,

doymuş yağ asitlerine göre daha reaktiftir. Bu reaktivite, yağ asidi zincirindeki çift bağ sayısına göre artmaktadır (Karaca ve Aytaç, 2007).

Canlılarda iki farklı yağ asidi metabolizması vardır. Bunlardan ilki, karbonhidrat ve aminoasit öncüllerinden *de nove* olarak sentezlenen palmitik, palmitoleik, stearik, oleik, eikosenoik, dokosanoik ve lignoserik asit ile nervonik asitlerdir. Bunlar doku fosfolipidlerinde ve depo lipitlerinde yer almaktadır. İkincisi ise linoleik (18:2 n-6) ve linolenik asitler (18:3 n-3) ile başlayan esansiyel yağ asidi metabolizması olarak bilinir; çünkü bu metabolizmanın başlaması için gerekli olan linoleik (18:2 n-6) ve linoleik asit (18:3 n-3), özellikle karasal ortamda yaşayan organizmalar için Δ -12 desaturaz ve Δ -15 desaturaz bulunmadığı için *de nove* olarak sentezlenemezler, ancak besin yoluyla vücuda alınması gerekmektedir (Tvrzicka vd., 2002; Antueno vd., 2001; Duplus ve Forest, 2002).

Esansiyel yağ asitleri (linoleik, linolenik ve araşidonik asit), yapılarında çift bağ içeren ve vücutta sentezlenmeyip, besinlerle dışarıdan alınan yağ asitleridir (Tablo 1). Hayvanlar için esansiyel öneme sahiptirler. Eksikliklerinde, deri epitel hücrelerinde bozukluklar, gelişmede yavaşlama, verim düşüklüğü ve kısırlık görülmektedir. Ayrıca mumların, feromonların ve çoklu doymamış yağ asitlerinden bazı hormonların (eikosanoid) biyosentezinde öncü rol oynamaktadır (Konuk, 2011).

Yağ asitlerinin, tüm organizmalarda birçok biyolojik fonksiyonları vardır. Hücre ve organel zarlarının yapısına girerler, biyolojik enerji için depo ve transfer maddesi olarak kullanılırlar (Konuk, 2011). Besinlerle alınan karbonhidratlar glikolitik yolda ve sitrik asit döngüsünde yıkılmakta ve enerji elde edilmektedir. Karbonhidratların çok az bir kısmı glikojen olarak depo edilirken, büyük kısmı asetil-CoA'ya dönüştürülerek yağ asidi sentezinde kullanılmaktadır. Yağ asitleri de triaçilgliserollere dönüşerek yağ dokularında kullanılmaktadır (Murray vd., 1996).

Tablo 1. Bazı yağ asitlerinin kimyasal yapısı

Yağ Asidi	Karbon İskeleti	Yapı Formülü
Palmitoleik Asit	C 16:1 ω 7	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
Oleik Asit	C 18:1 ω 9	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
Linoleik Asit	C 18:2 ω 6	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
Linolenik Asit	C 18:3 ω 9	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$
Araşidonik Asit	C 20:4 ω 6	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$

Biyolojik membranlardaki yağ asidi kompozisyonunu, çoklu doymamış yağ asitleri, membran proteinlerinin fonksiyonları (reseptörler, iyon kanalları, enzimler, taşıyıcılar), membran kalınlığı ve akışkanlık gibi özellikleri etkilemektedir. 20 karbonlu eikosatrienoik asit (20:3 n-6), araşidonik asit (20:4 n-6), eikosapentaenoik asit (20:5 n-3) gibi yağ asitleri eikosanoid sentezi için substrat oluşturmaktadır (Horrobin, 1989).

2. MATERİYAL ve METOT

2.1. Kimyasal Maddeler

Çalışmada kullanılan çeşitli kimyasal maddeler ve çözücüler belirtilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Analizlerde kullanılan kimyasal maddeler ve organik çözücüler.

Tris-base (Sigma)	1,1,3,3-Tetraethoksipropen (TEP) MDA standardı
Tris-base HCl (Sigma)	(Sigma)
EDTA (Merck)	Vitamin standartları (Sigma)
2-thiobarbiturik asit (TBA) (Merck)	Butilhidroksitoluen (BHT) (Sigma)
Trikloroasetik asit (TCA) (Sigma)	Yağ asidi metil ester standardı (doymuş ve
Asetonitril (Sigma)	doymamış türleri) (Sigma)
Folin (Sigma)	Sodyum sitrat ($C_6H_5Na_3O_7$) (Sigma)
Disodyum hidrojen fosfat (Na_2HPO_4) (Sigma)	n-hekzan (Merck)
Monopotasyum fosfat KH_2PO_4 (Sigma)	n-heptan (Sigma)
Potasyum bikarbonat ($KHCO_3$) (Sigma)	izopropanol (Sigma)
Bakır sülfat ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$) (Merck)	Methanol (Sigma)
Sülfirik asit (H_2SO_4) (Sigma)	Karbontetraklorür CCl_4 (Merck)
Sodyum klorür $NaCl$ (Sigma)	Toluen (Sigma)
Hidroklorik asit(Sigma),	Sodyum karbonat ($NaCO_3$) (Sigma)
5,5'ditiyobis 2-nitrobenzoik asit (DTNB) (Sigma)	Albümin (Sigma),
Sodyum hidroksit ($NaOH$) (Sigma)	Sodyum potasyum tartarat (Sigma),
Potasyum hidroksit (KOH) (Merck)	

2.2. Kullanılan Yardımcı Aletler ve Cihazlar

Homojenizatör, döner buharlaştırıcı (rotavapor), vorteks, hassas terazi, santrifüj, etüv, UV spektrofotometre, otomatik pipetler, ultrasonik homojenizatör, derin dondurucu, HPLC cihazı, gaz kromatografi cihazı.

2.3. Ekstraktların Hazırlanması

Altın çilek meyvesi ve keten tohumu örnekleri ticari olarak aktardan satın alındı. Altın çilek meyvesi ve keten tohumu iyice kurutulduktan sonra blender ile toz haline getirildi. Daha sonra altın çilek ve keten tohumundan ayrı ayrı 50 g tartılarak 250 ml %

85’lik metanol ile ekstrakte edildi. Örnekler, blender içine alındıktan sonra 1 dakika süreyle homojenize edildi. Homojenizasyondan sonra 10 dk santrifüj edildi (5000 rpm +4 °C). Santrifüj sonunda elde edilen süpernatant kısım, döner buharlaştırıcı (rotovapor) ile metanol çözücüsü 55 °C’de ve vakum altında uzaklaştırıldı. Metanolün uzaklaştırılmasından sonra ekstraktlar, 50 ml dimetil sülfoksit’de (DMSO) çözüldü. Ayrıca tekrar altın çilek ve keten tohumundan ayrı ayrı 50 g tartılarak blender ile 250 ml Hekzan izopropanol (3/2, v/v) karışımında parçalandı ve yukarıdaki işlemler uygulandı. Hem methanol hemde hekzan izopropanol alkol karışımıyla elde edilen ekstraktlar (1/1, v/v) oranında karıştırıldı. Sıçanlara haftada 2 defa olmak üzere 1 ml/kg düzeyinde intraperitoneal yolla verildi.

2.4. Toksik Maddelerin Hazırlanması

Toluen ve CCl₄; zeytinyağı (SIGMA) ile methanol; % 0,9’luk NaCl ile (1/1, v/v) oranında karıştırılmasıyla elde edildi. Oluşan bu karışım sıçanlara haftada iki defa 0,5 ml/kg dozda intraperitoneal yolla verildi.

2.5. Deney Hayvanları

Deneyssel çalışmaya, Hayvan Deneyleri Etik Kurulu’ndan 22.05.2012/66 onayı alındıktan sonra yürütölmeye başlandı. Deneyssel çalışmada kullanılan 70 adet Sprague Dawley ırkına ait erkek sıçanlar, Fırat Üniversitesi Tıp Faköltesi Deneyssel Araştırma Merkezi (FÜTDAM)’dan temin edildi ve aynı yerde deneyssel uygulama gerçekleştirildi. Sıçanlar havalandırma sistemi bulunan bir ortamda özel olarak hazırlanmış ve her gün altları temizlenen kafeslerde beslendi. Yemler özel çelik kaplarda verildi. Deney hayvanları Elazığ Yem Fabrikasında özel olarak hazırlanan pelletler halindeki sıçan yemleriyle beslendi. Sıçanlara verilen yemin bileşiminde bulunan katkı maddeleri Tablo 3’de gösterilmiştir. Sıçanların bakımına deneyssel uygulama yapılacak safhaya kadar bu şekilde devam edildi.

Deneyssel 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 saat karanlıkta takip

edildi. Deneysel çalışmalarda ortalama ağırlıkları 209 g ($\pm$ 40 g) olan toplam 70 adet 2 aylık Sprague Dawley cinsi erkek sıçanlar kullanıldı.

Tablo 3. 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.

Çalışmada kullanılan 70 adet Sprague Dawley ırkına ait erkek sıçanlar rastgele seçilerek deney hayvanı olarak kullanıldı. Deney süresince aşağıdaki gruplar oluşturuldu:

1. Kontrol grubu (K) (n= 7)
2. CCl₄ (C) (n= 7)
3. Toluen (T) (n=7)
4. Metil alkol (M) (n=7)
5. CCl₄+ *P. peruviana* (CA) (n= 7)
6. CCl₄+ *L. usitatissimum* (CK) (n=7)
7. Toluen+ *P. peruviana* (TA) (n= 7)
8. Toluen + *L. usitatissimum* (TK) (n= 7)
9. Metil alkol+ *P. peruviana* (MA) (n= 7)
10. Metil alkol+ *L. usitatissimum* (MK) (n= 7)

1. Kontrol grubu (K) : Bu gruptaki sıçanlara, intraperitoneal yolla yalnızca haftada iki defa 0,5 mg/kg DMSO verildi. Deney süresince sıçanların standart besin maddesi ve çeşme suyu ile beslenmeleri sağlandı.

2. CCl₄ grubu (C) : Bu gruptaki sıçanlara, haftada iki defa 0,5 ml/kg dozda CCl₄ intraperitoneal yolla verildi (Karaca vd., 2011). Deney süresince sıçanların, standart besin maddesi ve çeşme suyu ile beslenmeleri sağlandı.

3. Toluen grubu (T) : Bu gruptaki sıçanlara, haftada iki defa 0,5 ml/kg dozda toluen intraperitoneal yolla verildi. Deney süresince sıçanların, standart besin maddesi ve çeşme suyu ile beslenmeleri sağlandı.

4. Metil alkol grubu (M) : Bu gruptaki sıçanlara, haftada iki defa 0,5 ml/kg dozda metil alkol intraperitoneal yolla verildi. Deney süresince sıçanların, standart besin maddesi ve çeşme suyu ile beslenmeleri sağlandı.

5. CCl₄ + *P. peruviana* (CA) : Bu gruptaki sıçanlara, haftada iki defa 0,5 mg/kg dozda CCl₄ intraperitoneal yolla verildi. Deney süresince sıçanların içme sularına 2 g/L *P. peruviana* meyve tozu ilave edildi. Ayrıca haftada iki defa *P. peruviana* meyve ekstraktı, 1 ml/kg düzeyinde intraperitoneal yolla verildi. Bu gruptaki sıçanlarında deney süresince standart besin maddesi ile beslenmeleri sağlandı.

6. CCl₄+ *L. usitatissimum* (CK) : Bu gruptaki sıçanlara, haftada iki defa 0,5 ml/kg dozda CCl₄ intraperitoneal yolla verildi. Deney süresince sıçanların içme sularına 2 g/L *L. usitatissimum* tozu ilave edildi. Ayrıca haftada iki defa *L. usitatissimum* ekstraktı, 1 ml/kg düzeyinde intraperitoneal yolla verildi. Bu gruptaki sıçanlarında deney süresince standart besin maddesi ile beslenmeleri sağlandı.

7. Toluen+ *P. peruviana* (TA) : Bu gruptaki sıçanlara, haftada iki defa 0,5 ml/kg dozda toluen intraperitoneal yolla verildi. Deney süresince sıçanların içme sularına 2 g/L *P. peruviana* meyve tozu ilave edildi. Ayrıca haftada iki defa *P. peruviana* ekstraktı, 1 ml/kg düzeyinde intraperitoneal yolla verildi. Bu gruptaki sıçanlarında deney süresince standart besin maddesi ile beslenmeleri sağlandı.

8. Toluen+ *L. usitatissimum* (TK) : Bu gruptaki sıçanlara haftada iki defa 0,5 ml/kg dozda toluen intraperitoneal yolla verildi. Deney süresince sıçanların içme sularına 2 g/L *L. usitatissimum* tozu ilave edildi. Ayrıca haftada iki defa *L. usitatissimum* ekstraktı 1 ml/kg düzeyinde intraperitoneal yolla verildi. Bu gruptaki sıçanlarında deney süresince standart besin maddesi ile beslenmeleri sağlandı.

9. Metil alkol+ *P. peruviana* (MA) : Bu gruptaki sıçanlara, haftada iki defa 0,5 ml/kg dozda metil alkol intraperitoneal yolla verildi. Deney süresince sıçanların içme sularına 2 g/L *P. peruviana* meyve tozu ilave edildi. Ayrıca haftada iki defa *P. peruviana* ekstraktı, 1 ml/kg düzeyinde intraperitoneal yolla verildi. Bu gruptaki sıçanlarında deney süresince standart besin maddesi ile beslenmeleri sağlandı.

10. Metil alkol+ *L. usitatissimum* (MK) : Bu gruptaki sıçanlara, haftada iki defa 0,5 ml/kg dozda metil alkol intraperitoneal yolla verildi. Deney süresince sıçanların içme sularına 2 g/L *L. usitatissimum* tozu ilave edildi. Ayrıca haftada iki defa *L. usitatissimum* ekstraktı, 1 ml/kg düzeyinde intraperitoneal yolla verildi. Bu gruptaki sıçanlarında deney süresince standart besin maddesi ile beslenmeleri sağlandı.

Deneyssel uygulama, 8 hafta süreyle yapıldı. Ayrıca çalışmamızda TK, TA, CK, CA, MK ve MA gruplarının günlük tükettiği su miktarı da ölçüldü. Bu miktar ortalama 50 ml/sıçan olarak belirlendi.

2.6. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması

Deney hayvanları, etik kurul raporuna göre anestezi'ye alınıp, kalpten kan alma yolu ile canlılıkları sona erdirildikten sonra dekapite edildi. Dekapitasyondan hemen sonra kan ile karaciğer, böbrek, beyin ve kas dokuları alındı. Bu doku kısımları, bekletilmeden % 0.9 serum fizyolojik ile yıkanarak, kandan temizlenmeleri sağlandı ve biyokimyasal işlemler yapılınca kadar -70 C'de saklandı.

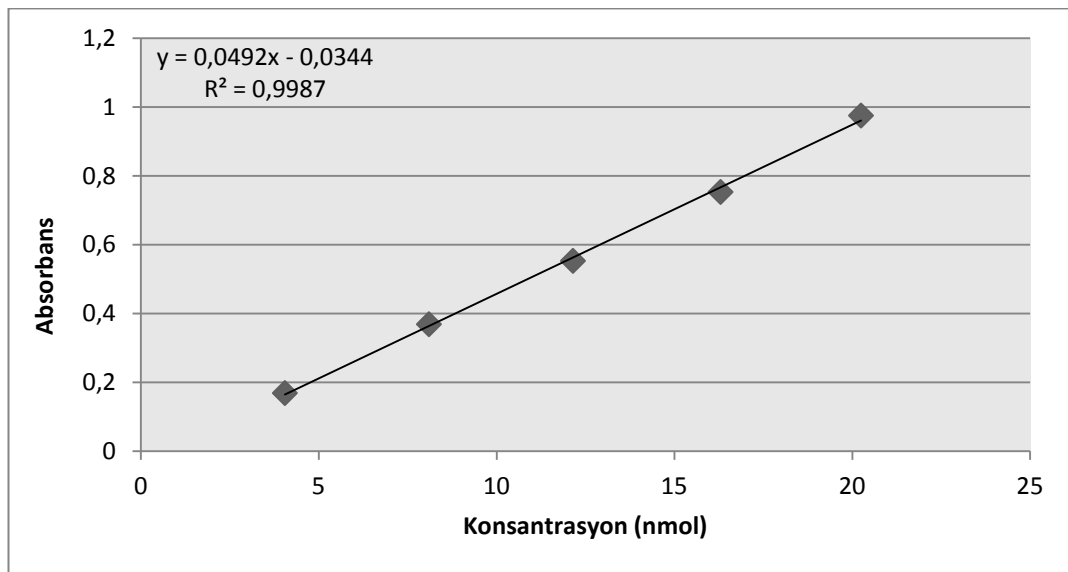
EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri, +4 °C'de 5000 rpm'de 10 dk süre ile santrifüj edildi. Serum ile eritrosit kısmı birbirinden ayrıldı. Eritrosit örnekleri, 3 kez % 0,9'luk serum fizyolojik ile yıkandı ve eritrosit pelletlerinin yaş ağırlıkları belirlendi. Eritrosit pelletleri falkon tüpü içerisine alınarak, üzerine 5 ml Tris tampon pH: 7.4 (Tris baz + Tris hidroklorit + EDTA) ilave edildi. Homojenizatör adı verilen parçalayıcıda homojenizasyon sağlandı ve 20 dk santifüj edildi. Süre sonunda üstteki süpernatant kısım MDA, GSH ve protein analizleri yapılmak üzere küçük cam tüplere bırakıldı. Falkon tüpünde kalan pellet kısmı ise vitamin ve yağ asidi analizleri için ayrıldı.

2.6.1. Eritrositlerdeki Lipid Peroksidasyon Miktarının Ölçülmesi

LPO düzeyinin ölçümü, Ohkawa vd., (1979) 'nin metoduna göre bazı modifikasyonlar yapılarak spektrofotometre ile ölçüldü. Elde edilen süpernatant kısımdan 1ml alınarak üzerine sırasıyla: 0,5 ml % 8,1'lik SDS, 0,5 ml % 0,8'lik TBA, 1ml % 10'luk TCA, 1ml % 20'lik asetik asit ve 50 µl % 4'lük BHT eklendi ve bu karışım vortekslendi. Karışım, 85°C'de kaynar su banyosunda 1 saat bekletildi. Bu süre sonunda örnekler çıkarılıp soğutularak bütanol-pridin karışımı (3/2) (v/v) eklenip, vortekslendikten sonra 5 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonunda üstteki kısımdan 2 ml alınarak, oluşan pembe renk spektrofotometrede 532 nm'de köre karşı okundu. Eritrosit homojenatlarındaki MDA miktarı tayini, Şekil'23 de verilen kalibrasyon eğrisine göre hesaplandı.

2.6.1.1. Dokulardaki Lipid Peroksidasyon Miktarının Ölçülmesi

Karaciğer, kas, böbrek ve beyin dokularından uygun miktarda tartılarak, falkon tüplerine alındı. Üzerine Tris tamponu pH: 7.4 (Tris baz + Tris hidroklorit + EDTA) ilave edildi. Homojenizatör adı verilen parçalayıcıda homojenizasyon yapıldı ve 20 dk santifüj edildi. Bundan sonraki işlemler ise eritrositteki aynı basamaklar uygulanarak spektrofotometrede ölçüldü. Doku homojenatlarındaki MDA miktarı tayini, Şekil'23 de verilen kalibrasyon eğrisine göre hesaplandı.



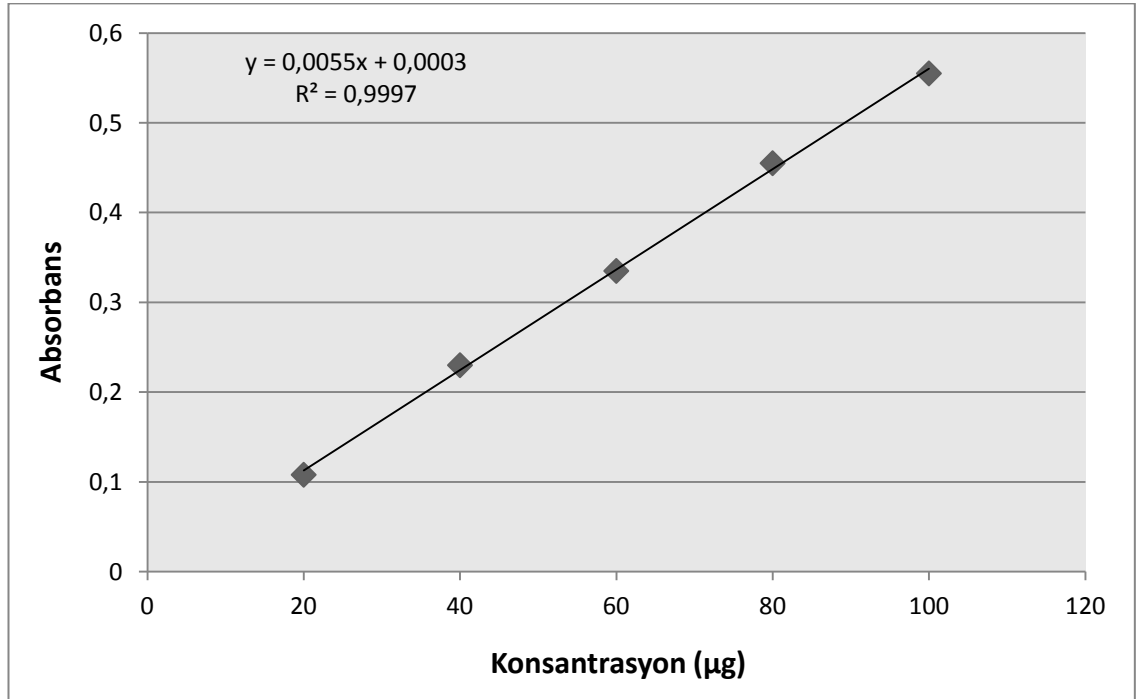
Şekil 23. TBARS kalibrasyon eğrisi

2.6.2. Eritrositlerdeki Glutasyon Miktarının Ölçülmesi

Alınan 1 ml örnek üzerine, 1 ml % 10'luk TCA çözeltisi ilave edilerek proteinler çöktürüldü. Daha sonra 5 dk 4500 rpm'de santrifüj edilerek pellet çöktürüldü ve süpernatant kısmı, başka bir tüp içerisine alındı. Süpernatant kısım üzerine: 1 ml DTNB, 1 ml sodyum sitrat ve 0.3 M Na₂HPO₄ çözeltisinden 3 ml ilave edildi ve oluşan sarı renk 412 nm'de köre karşı okundu (Elman, 1959). Eritrosit homojenatlarındaki GSH miktarı tayini, Şekil'24 de verilen kalibrasyon eğrisine göre hesaplandı.

2.6.2.1. Dokulardaki Glutasyon Miktarının Ölçülmesi

Deney hayvanlarından alınan uygun miktardaki doku örnekleri, Tris-HCl ve EDTA (pH:7) tamponu ile homojenizasyondan sonra +4 °C'de 9000 rpm 10 dk süre ile santrifüj edilerek doku pelletinden ayrıldı. Santrifüj sonunda üstteki süpernatant kısımdan 1 ml alınarak, eritrositteki GSH işlemlerinin aynı basamakları uygulandı. Doku homojenatlarındaki GSH miktarı tayini, Şekil'24 de verilen kalibrasyon eğrisine göre hesaplandı.



Şekil 24. Glutasyon kalibrasyon eğrisi

2.6.3. Eritrositlerde Total Protein Miktarının Ölçülmesi

Alınan 50 µl örnek üzerine, Lowry vd., (1951) metodu uygulandı. Bu amaçla aşağıdaki çözeltiler hazırlandı:

A= % 1 (w/v) Bakır sulfat ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) çözeltisi

B= % 2 (w/v) Sodyum potasyum tartarat

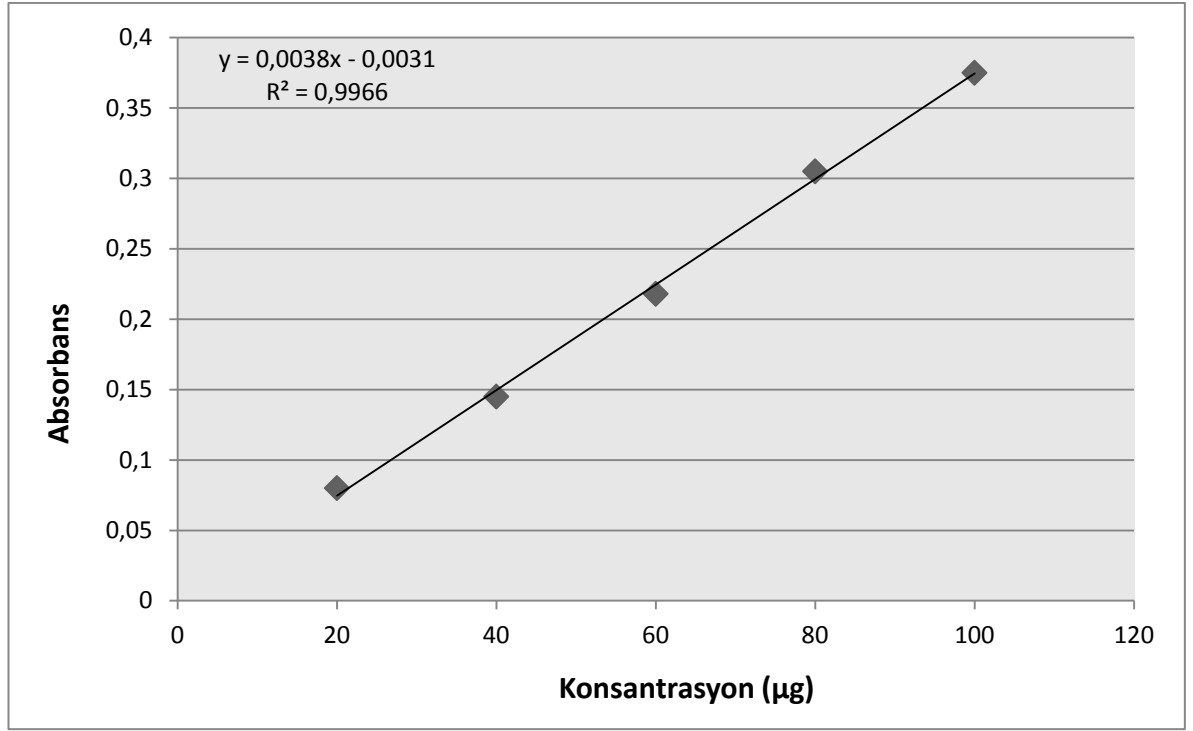
C= 0.2 M Sodyum hidroksit

D= % 4 (w/v) Sodyum karbonat

Toplam protein miktarı tayin edileceği zaman 49 ml C reaktifi üzerine sırasıyla: 49 ml D reaktifi, 1 ml A ve 1 ml B reaktifinden ilave edildi. Bu çözeltilerin karışımından hazırlanan reaktife, E solüsyonu adı verildi. Daha sonra protein çözeltisinden deney tüpüne 5µl alındı ve örnek üzerine 4 ml E reaktifinden ilave edildi. Bu çözelti bir süre karıştırıldı ve 10 dk oda sıcaklığında bekletildi. Bekleme süresi sonunda 500 µl Folin (10 ml Folin-Ciocalteu reaktifi üzerine 10 ml saf su ilave edilerek hazırlanır) karışımından eklenerek, 30 dk tekrar oda sıcaklığında bekletildi. Bekleme süresinden sonra 750 nm’de köre karşı spektrofotometrede okundu. Total protein miktarı tayini, Şekil 25’de verilen kalibrasyon eğrisine göre hesaplandı.

2.6.3.1. Dokularda Total Protein Miktarının Ölçülmesi

Deney hayvanlarından alınan uygun miktardaki doku örnekleri, Tris-HCl ve EDTA (pH:7) tamponu ile homojenizasyondan sonra +4 °C’de 9000 rpm 10 dk süre ile santrifüj edilerek doku pelletinden ayrıldı. Santrifüj sonunda üstteki süpernatant kısımdan 1 µl alınarak, eritrositteki total protein miktarı belirlenmesindeki aynı basamaklar uygulandı. Doku homojenatlarındaki total protein miktarı tayini, Şekil 25’de verilen kalibrasyon eğrisine göre hesaplandı.



Şekil 25. Protein kalibrasyon eğrisi

2.6.4. Eritrositlerden ve Dokulardan Lipidlerin Ekstraksiyonu

Doku ve eritrosit örneklerinden lipidlerin ekstraksiyonu, 3:2 (v/v) hekzan izopropanol karışımının kullanıldığı Hara ve Radin (1978) metoduyla yapıldı. Bunun için dokular, homojenizatörde 11000 rpm’de 30 sn ile 3:2 (v/v) oranında 10 mL hekzan izopropanol ile parçalandı. Daha sonra 6000 rpm’de 10 dk süre ile santrifuj edilen doku örneklerinden üstteki süpernatant kısım alınarak ağzı kapaklı deney tüplerine konuldu.

2.6.4.1. Eritrositlerden ve Dokulardan 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. Lipitler içindeki yağ asitlerini, metil esteri gibi türevlerine dönüştürülmesinde değişik metotlar kullanılmasına rağmen Christie (1990) tarafından ifade edildiği gibi uygulaması pratik ve verimi yüksek olan asit katalizli esterleştirme yöntemi kullanıldı.

Bu yöntemle göre: Metil esteri hazırlamak için hekzan izopropanol fazı içindeki lipit ekstraktı 30 ml'lik sızdırma yapmayan vida kapaklı deney tüplerine alındı. Üzerine % 2'lik metanolik sülfürik asitten 5 ml ilave edildi, vorteks ile iyice karışmaları sağlandı. Bu karışım 50 °C'lik etüvde 15 saat süre ile metilleşmeye bırakıldı. 15 saatlik süre sonunda, tüpler etüvden çıkarıldı oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve 5 mL % 5'lik NaCl ilave edilerek iyice karıştırıldı. Tüpler içinde oluşan yağ asidi metil esterleri, 5 ml hekzan ile ekstre edildi ve hekzan fazı üstten 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 ve deney tüplerinin altındaki yağ asitleri 1 ml hekzan ile çözülerek 2 ml'lik ağzı kapaklı otosampler vialleri içine alınarak gaz kromatografi cihazında analiz edildi.

2.6.4.2. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Gaz Kromatografik Analizi

Lipit ekstraktı içindeki yağ asitleri, metil esterlerine dönüştürüldükten sonra SHIMADZU GC 17 gaz kromatografisi ile analiz edildi. Bu analiz için SPTM-2380 kapiller GC kolunu (L × I.D. 30 m × 0.25 mm, df 0.20 µm) (Supelco, Sigma, USA) 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 dk tutuldu ve toplam süre 35 dk olarak belirlendi. Taşıyıcı gaz olarak azot gazı kullanıldı. Analiz sırasında örneklere ait yağ asidi metil esterlerinin analizinden önce, standart yağ asidi metil esterlerine ait karışımlar enjekte edilerek, her bir yağ asidinin alıkonma süreleri belirlendi. Bu işlemten sonra gerekli programlama yapılarak, örneklere ait yağ asidi metil esterleri karışımlarının analizi yapıldı (Tvşizicka vd., 2002).

2.7. Eritrositlerde ve Dokularda ADEK Vitaminleri ile Kolesterol Miktarının HPLC Cihazı ile Analizi

Dokuların 10 ml 3/2 hekzan izopropanol karışımında parçalanıp santrifuj edilmesiyle elde edilen süpernatant kısımdan, 5 ml süpernatant 25 ml 'lik ağzı kapaklı tüpler içerisine alınarak üzerine % 5'lik KOH çözeltisi ilave edildi. Vortekslendikten sonra 85 C°'de 15 dk

bekletildi. Tüpler çıkartılarak oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve üzerine 5ml saf su ilave edildi ve karıştırıldı. Sabunlaşmayan lipofilik moleküller, 10 ml hekzan ile ekstrakte edildi. Hekzan fazı, azot akımı ile uçuruldu. 1 ml (% 50+% 50, v/v) asetonitril/metanol karışımında çözülerek otosampler viallerine alındı ve analiz edildi.

Analiz, Shimadzu marka HPLC cihazı ile yapıldı. Cihazda: pompa olarak LC-10 AD^{VP} UV-visible, dedektör olarak SPD-10A^{VP}, kolon fırını olarak CTO-10AS^{VP}, otosampler olarak SIL-10AD^{VP}, degasser ünitesi olarak DGU-14A ve Class VP *software* (Shimadzu, Kyoto Japan). Mobil faz olarak asetonitril/metanol (% 60+% 40, v/v) karışımı kullanıldı. Mobil faz akış hızı 1ml olarak belirlendi. Analiz için UV dedektör kullanıldı. Kolon olarak da Süpelcosil LCTM 18 (15×4.6 mm, 5 µm; Sigma, USA) kolonu kullanıldı. A vitamini dedeksiyon dalga boyu 326 nm, E vitamini 202 nm, D ve K vitaminleri de 265 nm’de ölçüldü (Sánchez-Machado vd., 2002; Lopez-Cervantes vd., 2006).

2.8. İstatistik Analizi

İstatistik analizi için, SPSS 15.0 software programı kullanıldı. Kontrol grubu ile deneysel gruplar arasındaki karşılaştırma varyans analizi (ANOVA) ve LSD testleri kullanılarak yapıldı. Sonuçlar mean±SEM olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılıklarda p<0.05, p<0.01 ve p<0.001 değerleri kullanıldı.

3. BULGULAR

Bu çalışmada toluen, CCl₄ ve methanol (metilalkol) uygulanarak oksidatif stres oluşturulan sıçanlarda altın çilek meyvesi ile keten tohumu ekstraktlarının karaciğer, beyin, böbrek, kas dokuları ile eritrositlerindeki yağ asidi, ADEK vitaminleri, kolesterol, indirgenmiş glutatyon (GSH), total protein ile malondialdehit (MDA) değerleri üzerine olan etkileri araştırıldı. Ayrıca çalışma boyunca her hafta sıçanların ağırlıkları ölçüldü. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilip, sonuçlar Mean±SEM olarak tablolar halinde verildi.

Gruplardaki sıçanların haftalara göre vücut ağırlık değişimleri Tablo 4'te verildi. Çalışma süresince sıçanların ağırlık ölçümlerinde, kontrol grubunda istatistiksel olarak düzenli bir artış gözlemlendi ($p<0,01$). Çalışma sonunda (8. Hafta) ölçülen ağırlık değişiminde kontrol grubuna göre M grubu karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel bir farklılığın olmadığı belirlendi ($p>0,05$). Çalışma süresince T ve C grubundaki ağırlık değişimi kontrol grubuna göre oldukça belirgin bir düzeyde azalma saptandı ($p<0,001$). Bütün haftalarda ölçülen ağırlık değerlerinde altın çilek ekstraktı uygulanan grupların kontrol grubuna yaklaştığı; ancak bu yakınlığın istatistiksel olarak kısmi düzeyde olduğu belirlendi. ($p<0,05$). Keten tohumu ekstraktı uygulanan gruplar kontrol grubuyla kıyaslandığında, istatistiksel olarak belirgin düzeyde farklılık olduğu tespit edildi ($p<0,01$) (Tablo 4).

Tablo 4. Gruplardaki sıçanların haftalara göre vücut ağırlık değerleri (gram).

Gruplar	K	T	TK	TA	C	CK	CA	M	MK	MA
1. Hafta	221±9,50	219±5,65	227±9,50^c	220±9,54 ^b	215±2,45	214±5,65^c	224±4,48 ^b	222±3,00 ^a	222±5,21^c	224±7,86 ^b
2. Hafta	227±4,87	237±3,79	223±6,98^c	247±4,69 ^b	233±3,76	224±3,78^c	233±4,76 ^b	230±9,50 ^a	234±4,76^c	231±5,42 ^b
3. Hafta	249±5,65	243±5,12	230±4,76^c	252±7,34 ^b	239±7,64	236±2,45^c	241±3,21 ^b	242±4,33 ^a	238±2,12^c	239±9,54 ^b
4. Hafta	260±8,45	240±3,78	241±1,12^c	239±5,05 ^b	231±6,08	249±5,65^c	238±1,18 ^b	250±1,23 ^a	242±1,26^c	238±3,78 ^b
5. Hafta	269±9,87	235±6,78	245±5,65^c	234±9,53 ^b	230±8,64	242±7,65^c	240±2,98 ^b	257±9,50 ^a	257±1,68^c	246±3,88 ^b
6. Hafta	270±4,76	236±6,54	243±7,80^c	240±2,45 ^b	228±6,23	244±5,65^c	243±4,12 ^b	265±4,76 ^a	260±1,79^c	248±9,54 ^b
7. Hafta	281±4,31	220±7,56	249±8,12^c	243±5,65 ^b	222±7,45	245±7,88^c	245±5,65 ^b	270±3,78 ^a	261±6,89^c	250±4,76 ^b
8. Hafta	288±9,21	214±4,76^d	252±4,12^c	241±3,17 ^b	224±9,75^d	248±9,65^c	240±5,12 ^b	274±5,65 ^a	263±3,64^c	255±3,78 ^b

d: p<0.001; c: p<0.01; b: p<0.05; a: p>0.05

T: Toluen TK: Toluen + Keten tohumu TA: Toluen + Altın çilek
C: CCl₄ CK: CCl₄ + Keten tohumu CA: CCl₄ + Altın çilek
M: Methanol MK: Methanol + Keten tohumu MA: Methanol + Altın çilek

3.1. Toluen, CCl₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Karaciğer Dokusundaki Yağ Asidi Bileşimi Üzerine Etkileri

Kontrol grubu ile T, TK ve TA grupları karşılaştırıldığında, 16:0, 18:0, 18:2 n6c ve diğer yağ asitlerinin yalnızca T grubunda; 18:1 n9 düzeyinin ise T ve TK gruplarında istatistiksel olarak belirgin düzeyde azaldığı saptandı ($p<0.01$). 20:3 n6 düzeyinin T ve TK gruplarında oldukça belirgin düzeyde azaldığı tespit edildi ($p<0.001$). 18:1 n7 bakımından TA grubunun kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak farklı olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$). Ayrıca 20:4 n6 bakımından TK ve TA grupları kontrol grubuyla kıyaslandığında ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.01$) (Tablo 5).

CA grubunda 16:0 düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamsız olduğu; 16:1 düzeyinin ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak kısmi düzeyde azaldığı gözlemlendi ($p>0.05$; $p<0.05$). 18:0 düzeyinin C grubunda kontrole göre istatistiksel olarak belirgin düzeyde azaldığı; CK ve CA gruplarında ise kısmi düzeyde azaldığı saptandı ($p<0.01$; $p<0.05$). 18:1 n9 düzeyinin CA grubunda kontrol grubuna kıyasla kısmi düzeyde artış gösterdiği; ancak CK grubunda istatistiksel olarak farklılık göstermediği tespit edildi ($p<0.05$; $p>0.05$). CK ve CA grubunda 18:1 n7, CA grubunda 18:2 n6c ve CK grubunda 20:3 n6 düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamsız oldukları saptandı ($p>0.05$). 20:4 n6 düzeyine göre gruplar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, C grubunun istatistiksel olarak belirgin bir düzeyde; CK ve CA gruplarının ise çok daha anlamlı bir düzeyde yükselme gösterdikleri belirlendi ($p<0.01$; $p<0.001$). 22:6 n3 düzeyinin ise CA grubunda kontrole kıyasla istatistiksel olarak önemsiz olduğu belirlendi ($p>0.05$) (Tablo 5).

M, MK ve MA grupları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, 16:0 düzeyinin MK grubunda istatistiksel olarak kısmen artış gösterdiği; M grubunun oldukça belirgin düzeyde artış gösterdiği; MA grubunun ise belirgin düzeyde azalış gösterdiği tespit edildi ($p<0.05$; $p<0.001$; $p<0.01$). 16:1 düzeyi MA grubunda kontrole göre kısmen azaldığı; M ve MK gruplarının ise kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak farklılık göstermedikleri saptandı ($p<0.05$; $p>0.05$). 18:0 düzeyi kontrole göre istatistiksel olarak M ve MA grubunda oldukça belirgin düzeyde artış gösterdiği; MA grubunda ise kontrole göre oldukça belirgin düzeyde azalış gösterdiği belirlendi ($p<0.001$). M ve MK grupları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, 18:1 n9 ve 22:6 n3 düzeylerinde belirgin düzeyde artış gösterdikleri; 18:1 n7 ve 20:3 n6 gibi yağ asitlerinde anlamlı düzeylerde arttığı belirlendi ($p<0.01$; $p<0.001$). MA grubunda 18:2 n6c ve 22:6 n3 düzeyinin kontrole göre çok daha

belirgin düzeyde azalış gösterdiği; 20:3 n6 düzeyinin ise kısmi düzeyde artış gösterdiği gözlemlendi ($p<0.001$; $p<0.05$). 20:4 n6 düzeyinin M ve MK gruplarında kontrole kıyasla istatistiksel olarak belirgin düzeyde azalış gösterdiği halde MA grubunda belirgin düzeyde azalış saptandı ($p<0.01$; $p<0.001$) (Tablo 5).

Toplam SFA, MUFA, PUFA ve toplam yağ asidi düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandığında, Σ MUFA düzeyinin T ve TK gruplarında istatistiksel olarak belirgin düzeyde azalma gösterdiği saptandı ($p<0.01$). Σ MUFA düzeyinin CK ve CA gruplarında kontrol grubuna göre kısmi düzeyde azalma gösterdiği tespit edildi ($p<0.05$). Σ PUFA düzeyinin CK ve CA grubu kontrol grubuna göre kısmi düzeyde artış gözlemlendi ($p<0.05$). Toplam yağ asidi içeriği bakımından ise CA grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel bir farklılık göstermediği tespit edildi ($p>0.05$) (Tablo 5).

T ve C grupları, Σ SFA düzeyi bakımından kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak belirgin düzeyde azaldığı saptandı ($p<0.01$). M, MK ve MA grupları, Σ SFA düzeyi bakımından kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, M ve MK gruplarının istatistiksel olarak belirgin düzeyde artış gösterdiği, MA grubunun ise oldukça belirgin düzeyde azalma gösterdiği saptandı ($p<0.01$; $p<0.001$). Toplam MUFA düzeyi bakımından kontrol grubuna göre T grubunda belirgin azalış saptandı ($p<0.01$). Σ MUFA düzeyinin M ve MK grubunda istatistiksel olarak çok daha belirgin düzeyde artış gösterdiği; MA grubunda ise belirgin düzeyde azalma olduğu tespit edildi ($p<0.001$; $p<0.01$). Σ PUFA düzeyinin kontrole M ve MK gruplarında kısmi düzeyde artış gösterdiği halde MA grubunda belirgin düzeyde azalma saptandı ($p<0.05$; $p<0.01$; $p<0.001$). Toplam yağ asidi bakımından gruplar incelendiğinde ise, T grubunun kontrol grubuna göre belirgin düzeyde azaldığı saptandı ($p<0.01$). M ve MK gruplarının kontrol grubuna kıyasla belirgin düzeyde artış gösterdiği halde MA grubunun oldukça belirgin düzeyde azaldığı gözlemlendi ($p<0.001$) (Tablo 5).

Tablo 5. Toluen, CCl₄ ve metanol uygulanan sıçanların karaciğer dokusundaki yağ asidi değerleri (mg/g).

Yağ Asitleri	K	T	TK	TA	C	CK	CA	M	MK	MA
16:0	1,69±0,17 ^a	1,00±0,15^c	1,21±0,02	1,11±0,14	1,23±0,12	1,40±0,20	1,62±0,20 ^a	4,60±0,11^d	2,57±0,14 ^b	0,58±0,07^c
16:1	0,21±0,01 ^a	0,11±0,01	0,12±0,01	0,13±0,01	0,10±0,01	0,13±0,02	0,15±0,02 ^b	1,19±0,01^d	1,18±0,02^d	0,15±0,01 ^b
18:0	2,56±1,53 ^a	1,05±0,19^c	1,21±0,02	1,28±0,17	1,15±0,14^c	1,53±0,36 ^b	1,67±0,23 ^b	4,43±0,39^d	2,42±0,11	0,40±0,06^d
18:1 n-9	0,69±0,04 ^a	0,19±0,08^c	0,16±0,01^c	0,25±0,03	0,46±0,08	0,68±0,04 ^a	0,78±0,13 ^b	1,20±0,03^c	1,19±0,02^c	0,18±0,02
18:1 n-7	0,21±0,03 ^a	0,10±0,04	0,12±0,01	0,21±0,03 ^a	0,14±0,03	0,23±0,03 ^a	0,21±0,03 ^a	1,17±0,03^d	1,17±0,02^d	0,15±0,02
18:2 n-6c	1,44±0,20 ^a	0,90±0,20^c	1,19±0,06	1,01±0,09	1,19±0,09	1,29±0,15	1,46±0,18 ^a	1,26±0,15	1,26±0,01	0,28±0,02^d
20:3 n-6	0,18±0,07 ^a	0,02±0,01^d	0,03±0,01^d	0,09±0,01	0,11±0,01	0,19±0,02 ^a	0,12±0,03	1,36±0,07^d	1,36±0,10^d	0,37±0,06 ^b
20:4 n-6	2,45±0,47 ^a	2,14±0,36	2,42±0,09 ^a	2,36±0,01 ^a	2,72±0,24^c	3,10±0,52^d	3,53±0,49^d	1,32±0,03^c	1,34±0,02^c	0,33±0,04^d
22:6 n-3	0,90±0,10 ^a	0,49±0,14	0,69±0,04	0,50±0,08	0,56±0,05	0,48±0,14	0,85±0,12 ^b	1,20±0,07^c	1,19±0,01^c	0,18±0,02^d
Diğerleri	0,63±0,30 ^a	0,23±0,05^c	0,40±0,02	0,32±0,05	0,30±0,04	0,37±0,07	0,36±0,09	0,91±0,15^c	1,00±0,31^c	1,07±0,34^c
Σ SFA	4,25±1,70 ^a	2,05±0,34^c	2,42±0,04	2,39±0,31	2,13±0,26^c	2,93±0,56	3,29±0,43	5,03±0,50^c	4,99±0,25^c	0,98±0,13^d
Σ MUFA	1,11±0,08 ^a	0,40±0,13^c	0,40±0,03^c	0,59±0,07	0,70±0,12	1,04±0,09 ^b	1,14±0,18 ^b	3,56±0,07^d	3,54±0,06^d	0,48±0,05^c
Σ PUFA	4,97±0,84 ^a	3,55±0,71^c	4,33±0,20 ^b	3,96±0,19 ^b	4,58±0,39	5,43±0,83 ^b	5,96±0,82 ^b	5,05±0,32 ^a	5,15±0,14 ^a	2,23±0,14^d
Σ Yağ asidi	10,33±2,92 ^a	6,23±1,23^c	7,55±0,29	7,26±0,62	7,96±0,81	8,99±1,55 ^b	10,15±1,52 ^a	14,55±1,04^d	13,16±0,65^d	4,92±0,66^d

d: p<0.001; c: p<0.01; b: p<0.05; a: p>0.05

3.2. Toluen, CCl₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Beyin Dokusundaki Yağ Asidi Bileşimi Üzerine Etkileri

T, TK ve TA grupları yağ asidi bileşimine göre kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, 16:0 düzeyinin T grubunda belirgin düzeyde azalma gösterdiği halde TK ve TA gruplarında artış gösterdiği saptandı ($p<0.01$; $p<0.05$; $p<0.01$). 18:0 düzeyinin kontrol grubuna göre TA grubunda kısmen artış gösterdiği gözlemlendi ($p<0.05$). 18:1 n9t düzeyinin ise TK ve TA gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklılık göstermedikleri saptandı ($p>0.05$). 18:1 n9c düzeyinin TK ve TA gruplarında kontrole kıyasla istatistiksel olarak kısmi düzeyde artış gösterirken T grubunda ise istatistiksel olarak kısmi düzeyde azalma gösterdiği belirlendi ($p<0.05$). Kontrole göre 18:2 n6t düzeyinin TK ve TA gruplarında istatistiksel olarak farklılık göstermediği; T grubunda ise belirgin düzeyde azaldığı saptandı ($p>0.05$; $p<0.01$). 18:2 n6c düzeyi TK grubunda kontrole göre istatistiksel olarak belirgin düzeyde artış gösterirken, TA grubunda ise kontrol grubuna göre farklılık belirlenmedi ($p<0.01$; $p>0.05$). TA grubu 20:4 n6 ve 22:6 n3 düzeylerine göre kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak farklılık göstermediği tespit edildi ($p>0.05$). Diğer yağ asitlerinin düzeyinin kontrole göre TK ve TA grubunda kısmi düzeyde yüksek olduğu; T grubunda ise belirgin düzeyde azalma olduğu gözlemlendi ($p<0.05$; $p<0.01$) (Tablo 6).

C, CK ve CA grupları kontrol grubuyla kıyaslandığında, 16:0 düzeyinin CK ve CA gruplarında belirgin düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p<0.01$; $p<0.001$). 16:1 ve 18:1 n9t düzeyinin CA grubunda kontrol grubuna göre kısmi düzeyde artış gösterdiği, CK grubunda ise bu yağ asitleri düzeyinin istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edildi ($p<0.05$; $p>0.05$). 18:0 düzeyinin CA grubunda kontrol grubuna göre daha belirgin bir artış gösterdiği; ancak CK grubunun bu yağ asidi düzeyinin istatistiksel olarak farklılık göstermediği belirlendi ($p<0.001$; $p>0.05$). C, CK ve CA gruplarında 18:1 n9c düzeyinin kontrol grubuna göre artış gösterdiği tespit edildi ($p<0.05$; $p<0.001$). CA grubunun kontrol grubuna kıyasla 18:2 n6t ve 18:2 n6c düzeylerinde kısmen artış gösterdiği belirlendi ($p<0.05$). 20:4 n6 düzeyinin CK ve CA gruplarında kontrol grubuna göre artışın yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.05$; $p<0.001$) (Tablo 6).

Kontrol grubuna göre M, MK ve MA gruplarının yağ asidi içerikleri kıyaslandığında, 16:0 düzeyinin M grubunda istatistiksel olarak kısmi düzeyde azalma gösterdiği; MK grubunda belirgin düzeyde artış gösterdiği, MA grubunda ise çok daha anlamlı düzeyde

artış gösterdiği tespit edildi ($p<0.05$; $p<0.01$; $p<0.001$). MK ve MA grupları 20:4 n6 düzeyine göre kontrol grubuyla kıyaslandığında belirgin düzeyde artış gösterdikleri, 18:0 düzeyine göre ise çok daha anlamlı oldukları gözlemlendi ($p<0.01$; $p<0.001$). 16:1 düzeyi MK ve MA gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklılık göstermediği tespit edildi ($p>0.05$) 18:1 n9t düzeyi MK grubunda kontrol grubuna kıyasla kısmi düzeyde, MA grubunda ise belirgin düzeyde artış gösterdiği saptandı ($p<0.05$; $p<0.01$). Kontrol grubuna göre 18:1 n9c düzeyi M grubunda kısmi düzeyde azalırken, MK grubunda ise istatistiksel olarak belirgin bir düzeyde artış gösterdiği belirlendi ($p<0.05$; $p<0.01$). MA grubunda 18:2 n6t düzeyinin kontrol grubuna göre kısmi düzeyde artış gösterdiği, 22:6 n3 düzeyinin ise çok daha anlamlı düzeyde artış gösterdiği saptandı ($p<0.05$; $p<0.001$). 18:2 n6c düzeyinin MA grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak kısmi düzeyde artış gösterdiği, MK grubunun ise kontrol grubuna kıyasla istatistiksel bir farklılık göstermediği saptandı ($p<0.05$; $p>0.05$) (Tablo 6).

T, TA ve TK grupları Σ SFA düzeyine göre kıyaslandıklarında, T grubunun kontrole göre kısmi düzeyde azalma gösterdiği; TA grubunun kontrol grubuna göre belirgin düzeyde artış gösterdiği ve TK grubunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklılık göstermediği saptandı ($p<0.05$; $p<0.01$; $p>0.05$). Σ MUFA düzeyinin TK ve TA gruplarında kontrol grubuna göre çok daha anlamlı düzeyde artış gösterdiği; T grubunun ise kısmi düzeyde azalma gösterdiği tespit edildi ($p<0.001$; $p<0.05$). Σ PUFA ve toplam yağ asidi düzeyinin TK ve TA gruplarında kontrol grubuna göre belirgin düzeyde artış gösterdiği; T grubunda ise istatistiksel olarak kısmi düzeyde azalma gösterdiği saptandı ($p<0.01$; $p<0.05$) (Tablo 6).

Σ SFA düzeyinin CK grubunda kontrole göre belirgin düzeyde artış gösterdiği; CA grubunda ise çok daha belirgin düzeyde artış olduğu; C grubunda ise istatistiksel olarak kısmi düzeyde azalma olduğu gözlemlendi ($p<0.01$; $p<0.001$; $p<0.05$). Σ MUFA düzeyinin CK ve CA grubunda kontrol grubuna kıyasla belirgin düzeyde artış gösterdiği; C grubunda ise kısmi düzeyde azalma olduğu gözlemlendi ($p<0.01$; $p<0.05$). C, CK ve CA grupları kontrol grubuna göre Σ PUFA düzeyine göre karşılaştırıldıklarında, C grubunun istatistiksel olarak farklılık göstermediği, CK grubunun istatistiksel olarak belirgin düzeyde artış gösterdiği; CA grubunun ise çok daha anlamlı düzeyde artış gösterdiği belirlendi ($p>0.05$; $p<0.01$; $p<0.001$). Toplam yağ asidi düzeyinin C grubunda kontrole göre istatistiksel olarak farklılık göstermediği buna rağmen CK ve CA gruplarında kontrole göre artışın yüksek olduğu gözlemlendi ($p>0.05$; $p<0.01$; $p<0.001$) (Tablo 6).

Σ SFA düzeyinin M grubunda kontrole göre istatistiksel olarak kısmi düzeyde azalma gösterdiği; MK ve MA gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak artışın yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$; $p<0.01$; $p<0.001$). Σ MUFA düzeyinin MK grubunda kontrol grubuna göre belirgin düzeyde artış gösterdiği; M grubunda belirgin düzeyde azalma gösterdiği; MA grubunda ise kısmi düzeyde azalma olduğu tespit edildi ($p<0.01$; $p<0.05$). Σ PUFA ve toplam yağ asidi düzeyi MK ve MA gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak çok daha anlamlı düzeyde olduğu; M grubunun ise Σ PUFA ve toplam yağ asidi düzeyine göre kısmi düzeyde azalma gösterdiği gözlemlendi ($p<0.001$; $p<0.05$) (Tablo 6).

3.3. Toluen, CCl_4 ve Methanol Uygulanan Sıçanların Böbrek Dokusundaki Yağ Asidi Bileşimi Üzerine Etkileri

T, TK ve TA grupları yağ asidi bileşimlerine göre kontrol grubuyla kıyaslandığında, 16:0 düzeyinin T grubunda istatistiksel olarak belirgin düzeyde azaldığı; TA grubunda ise kısmi düzeyde arttığı gözlemlendi ($p<0.01$; $p<0.05$). 16:1 düzeyinin T grubunda kontrole kıyasla belirgin düzeyde azalma gösterdiği belirlendi ($p<0.01$). TA grubunda 18:0 düzeyinin kontrole göre kısmi düzeyde artış gösterdiği saptandı ($p<0.05$). 18:1 n9 düzeyinin T ve TK gruplarında kontrol grubuna göre arak farklılık göstermedikleri, TA grubunun ise kısmen artış gösterdiği tespit edildi ($p>0.05$; $p<0.05$). TA grubunda 18:1 n7 düzeyinin kontrole göre kısmi düzeyde artış gösterdiği; 18:2 n6t düzeyinin ise istatistiksel olarak farklılık göstermediği saptandı ($p<0.05$) (Tablo 7).

Tablo 6. Toluen, CCl₄ ve metanol uygulanan sıçanların beyin dokusundaki yağ asidi değerleri (mg/g).

Yağ Asitleri	K	T	TK	TA	C	CK	CA	M	MK	MA
16:0	4,30±0,7 ^a	3,28±0,55^c	4,54±0,16 ^b	5,11±0,22^c	4,06±0,18	4,99±0,38^c	7,09±0,37^d	4,05±0,85 ^b	5,70±0,23^c	6,99±0,21^d
16:1	0,36±0,03 ^a	0,23±0,02	0,31±0,02	0,30±0,01	0,30±0,03	0,36±0,01 ^a	0,41±0,02 ^b	0,30±0,01	0,36±0,01 ^a	0,38±0,02 ^a
18:0	5,46±0,16 ^a	4,35±0,19	4,85±0,27	5,74±0,20 ^b	4,72±0,48	5,46±0,25 ^a	7,91±0,40^d	4,07±0,32^c	6,69±0,35^d	7,89±0,30^d
18:1 n-9t	0,12±0,02 ^a	0,09±0,01	0,13±0,01 ^a	0,14±0,02 ^a	0,10±0,03	0,14±0,01 ^a	0,20±0,01 ^b	0,10±0,01	0,31±0,12 ^b	0,74±0,15^c
18:1 n-9c	5,34±0,09 ^a	4,18±0,17 ^b	5,82±0,29 ^b	5,70±0,23 ^b	5,65±0,32 ^b	5,60±0,29 ^b	8,04±0,32^d	4,28±0,24 ^b	6,82±0,32^c	5,10±0,45
18:2 n-6t	0,33±0,02 ^a	0,16±0,07^c	0,39±0,02 ^a	0,38±0,02 ^a	0,36±0,01	0,36±0,02	0,55±0,01 ^b	0,31±0,02	0,46±0,03	0,56±0,03 ^b
18:2 n-6c	0,18±0,01 ^a	0,12±0,01	0,73±0,11^c	0,17±0,02 ^a	0,14±0,01	0,13±0,01	0,23±0,02 ^b	0,12±0,02	0,16±0,01 ^a	0,23±0,02 ^b
20:4 n-6	2,55±0,11 ^a	2,00±0,04^c	2,23±0,12	2,58±0,05 ^a	2,32±0,09	2,65±0,09 ^b	3,74±0,10^d	2,22±0,06	3,03±0,04^c	3,07±0,10^c
22:6 n-3	3,25±0,07 ^a	2,46±0,06^c	2,94±0,10 ^b	3,29±0,09 ^a	2,70±0,07 ^b	3,12±0,09	4,59±0,22^d	3,04±0,09 ^b	3,47±0,05 ^b	4,67±0,15^d
Diğerleri	0,42±0,03 ^a	0,11±0,31^c	0,75±0,07 ^b	0,60±0,04 ^b	0,86±0,06	0,48±0,02 ^a	4,79±0,07^d	0,20±0,17	0,33±0,13	0,40±0,08 ^a
Σ SFA	9,76±0,89 ^a	7,63±0,74 ^b	9,39±0,43 ^a	10,85±0,42^c	8,98±0,66 ^b	12,90±0,63^c	15,00±0,77^d	8,12±1,17 ^b	12,39±0,58^c	14,88±0,51^d
Σ MUFA	7,14±1,21 ^a	6,27±0,32 ^b	8,80±0,43^d	8,73±0,32^d	5,85±0,29 ^b	8,42±0,43^c	8,24±0,33^c	4,28±0,19^c	7,49±0,50^c	6,22±0,30 ^b
Σ PUFA	5,50±0,93 ^a	4,13±0,70 ^b	6,44±0,22^c	6,67±0,15^c	5,52±0,13 ^a	6,35±0,18^c	8,61±0,64^d	5,69±1,10 ^b	7,12±0,15^d	8,53±0,20^d
Σ Yağ asidi	22,82±3,77 ^a	18,14±2,07 ^b	25,38±1,15^c	26,85±0,93^c	21,21±1,14 ^a	28,15±1,24^c	36,88±1,28^d	18,29±2,63 ^b	31,07±1,37^d	36,35±0,96^d

d: p<0.001; c: p<0.01; b: p<0.05; a: p>0.05

18:2 n-6c düzeyinin TA grubunda kontrole göre kısmi düzeyde artış gösterdiği; T grubunda kısmi düzeyde azalma gösterdiği; TK grubunda ise belirgin düzeyde azalma gösterdiği tespit edildi ($p<0.05$; $p<0.01$). 20:3 n6 düzeyi kontrol grubuna göre TK grubunda farklılık göstermediği; 20:4 n6 düzeyinin ise kontrol grubuna göre TA grubunda istatistiksel olarak kısmi düzeyde artış gösterdiği gözlemlendi ($p>0.05$; $p<0.05$). 22:6 n3 düzeyinin TA grubunda kontrole göre istatistiksel olarak kısmi düzeyde artış gösterdiği; TK grubunda ise istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptandı ($p<0.05$; $p>0.05$) (Tablo 7).

C, CK ve CA grupları kontrol grubuyla kıyaslandığında, 16:0 düzeyinin C grubunda belirgin düzeyde azalma gösterdiği; CA grubunun ise istatistiksel olarak farklılık göstermediği tespit edildi ($p<0.01$; $p>0.05$). 16:1 düzeyinin C grubunda kontrole göre belirgin düzeyde azalma gösterdiği tespit edildi ($p<0.01$). 18:0 düzeyinin kontrole kıyasla C grubunda kısmen azalma gösterdiği; CK grubunda istatistiksel olarak farklılık göstermediği ve CA grubunda ise istatistiksel olarak kısmi düzeyde artış gösterdiği belirlendi ($p<0.05$; $p>0.05$; $p<0.05$). 18:1 n9 düzeyinin kontrol grubuna göre C grubunda kısmi düzeyde azalma olduğu; CK ve CA gruplarının kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak farklılık göstermedikleri tespit edildi ($p<0.05$; $p>0.05$). 18:1 n7 düzeyinin CA grubunda; 18:2 n6t ve 22:6 n3 düzeylerinin ise CK ve CA gruplarında kontrole kıyasla anlamsız olduğu saptandı ($p>0.05$). 18:2 n6c düzeyinin CK ve CA gruplarında kontrole göre istatistiksel olarak kısmen azaldığı gözlemlendi ($p<0.05$). CK grubunun kontrol grubuna kıyasla 20:3 n6 düzeyine göre önemsiz olduğu tespit edildi ($p>0.05$). 20:4 n6 düzeyinin C grubunda kontrole göre istatistiksel olarak belirgin düzeyde azalma gösterdiği; CA grubunda ise kontrole göre kısmen artış gösterdiği saptandı ($p<0.01$; $p<0.05$) (Tablo 7).

M, MK ve MA grupları yağ asidi düzeylerine göre kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, 16:0 düzeyinin M grubunda istatistiksel olarak kısmen artış gösterdiği, MA grubunda ise belirgin düzeyde artış olduğu saptandı ($p<0.05$; $p<0.01$). 16:1, 18:2 n6t ve 20:3 n6 düzeylerinin kontrole göre M grubunda çok daha anlamlı düzeyde artış gösterdiği; ancak MK ve MA gruplarında ise kontrole göre istatistiksel olarak farklılık göstermedikleri gözlemlendi ($p<0.001$; $p>0.05$). 18:0 düzeyi kontrole göre M ve MK gruplarında belirgin düzeyde olduğu; MA grubunda ise istatistiksel olarak farklılık göstermediği tespit edildi ($p<0.01$; $p>0.05$). 18:1 n9 düzeyi M grubunda kontrole göre kısmi düzeyde artış gösterirken, MK ve MA gruplarında belirgin düzeyde azalış gözlemlendi ($p<0.05$; $p<0.01$). 18:1 n7 düzeyi M grubunda kontrole göre çok daha anlamlı düzeyde bulunurken, MA grubunun ise kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamsız olduğu

saptandı ($p<0.001$; $p>0.05$). 18:2 n6c düzeyinin M grubunda kontrole göre kısmi düzeyde artış gösterdiği belirlendi ($p<0.05$). Kontrol grubuna kıyasla 20:4 n6 düzeyinin M ve MK gruplarında kısmen artış gösterdiği; MA grubunda ise belirgin düzeyde artış olduğu tespit edildi ($p<0.05$; $p<0.01$). 22:6 n3 düzeyinin kontrole göre M grubunda çok daha anlamlı düzeyde artış gösterdiği; MK ve MA gruplarında ise istatistiksel olarak kısmi düzeyde artış olduğu kaydedildi ($p<0.001$; $p<0.05$) (Tablo 7).

T, TK ve TA grupları kontrol grubuyla kıyaslandığında, Σ SFA ve Σ PUFA düzeyinin T grubunda belirgin düzeyde azalma gösterdiği; TA grubunda ise belirgin düzeyde bir artış gösterdiği tespit edildi ($p<0.01$). Σ MUFA ve toplam yağ asidi düzeyinin T grubunda kontrole göre istatistiksel olarak belirgin düzeyde azalma gösterdiği; TA grubunda ise kısmi düzeyde bir artış gösterdiği saptandı ($p<0.01$; $p<0.05$) (Tablo 7).

C, CK ve CA grupları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, Σ SFA ve Σ MUFA düzeylerinin C grubunda belirgin düzeyde azalma gösterdiği belirlendi ($p<0.01$). Σ PUFA ve toplam yağ asidi düzeyinin C grubunda kontrole kıyasla belirgin düzeyde azalma gösterirken, CA grubunun kontrole göre istatistiksel olarak farklılık göstermediği gözlemlendi ($p<0.01$; $p>0.05$) (Tablo 7).

M, MK ve MA grupları Σ SFA düzeyine göre kontrol grubuyla kıyaslandığında, M ve MK gruplarının rak belirgin düzeyde artış gösterdiği; MA grubunun ise kısmi düzeyde artış gösterdiği saptandı ($p<0.01$; $p<0.05$). Σ MUFA düzeyinin kontrol grubuna göre M grubunda belirgin düzeyde artış gösterdiği, MK ve MA gruplarının ise oldukça belirgin düzeyde azalma gösterdikleri tespit edildi ($p<0.01$; $p<0.001$). Σ PUFA düzeyinin MA grubunda kontrol grubuna kıyasla kısmi düzeyde artış gösterdiği, M grubunda ise istatistiksel olarak çok daha anlamlı düzeyde artış olduğu tespit edildi ($p<0.05$; $p<0.001$). Toplam yağ asidi düzeyinin kontrole kıyasla M grubunda oldukça belirgin düzeyde olduğu; MA grubunda ise istatistiksel olarak farklılığın olmadığı kaydedildi ($p<0.01$; $p<0.001$). (Tablo 7).

Tablo 7. Toluen, CCl₄ ve metanol uygulanan sıçanların böbrek dokusundaki yağ asidi değerleri (mg/g).

Yağ Asitleri	K	T	TK	TA	C	CK	CA	M	MK	MA
16:0	2,51±0,04 ^a	1,65±0,01^c	2,08±0,04	2,81±0,03 ^b	1,67±0,03^c	2,22±0,03	2,55±0,03 ^a	2,85±0,01 ^b	2,48±0,04	3,08±0,03^c
16:1	0,39±0,01 ^a	0,19±0,01^c	0,25±0,01	0,30±0,01	0,14±0,01^c	0,23±0,01	0,23±0,01	1,25±0,03^d	0,34±0,01 ^a	0,37±0,01 ^a
18:0	1,93±0,04 ^a	1,69±0,04	1,71±0,06	2,34±0,06 ^b	1,60±0,05 ^b	1,95±0,05 ^a	2,21±0,07 ^b	2,71±0,06^c	2,82±0,27^c	1,90±0,04 ^a
18:1 n-9	1,01±0,08 ^a	0,93±0,02 ^a	0,91±0,03 ^a	1,33±0,02 ^b	0,74±0,02 ^b	0,95±0,02 ^a	0,99±0,01 ^a	1,25±0,01 ^b	0,15±0,01^c	0,17±0,01^c
18:1 n-7	0,40±0,01 ^a	0,27±0,01	0,33±0,01	0,48±0,01 ^b	0,26±0,01	0,31±0,01	0,38±0,01 ^a	1,22±0,01^d	0,34±0,01	0,38±0,01 ^a
18:2 n-6t	0,07±0,01 ^a	0,03±0,01	0,05±0,01	0,08±0,01 ^a	0,04±0,01	0,06±0,01 ^a	0,07±0,02 ^a	1,04±0,01^d	0,06±0,01 ^a	0,07±0,02 ^a
18:2 n-6c	2,02±0,07 ^a	1,29±0,05^c	1,64±0,04 ^b	2,20±0,06 ^b	1,43±0,04	1,72±0,04 ^b	1,78±0,01 ^b	2,13±0,02 ^b	1,49±0,01	1,53±0,01
20:3 n-6	0,10±0,01 ^a	0,08±0,01	0,10±0,01 ^a	0,12±0,01	0,07±0,01	0,11±0,01 ^a	0,13±0,01	1,07±0,01^d	0,11±0,01 ^a	0,11±0,01 ^a
20:4 n-6	3,77±0,11 ^a	3,15±0,07	3,47±0,06	4,33±0,04 ^b	2,87±0,08^c	3,55±0,05	4,00±0,08 ^b	4,22±0,06 ^b	3,94±0,07 ^b	4,68±0,10^c
22:6 n-3	0,16±0,01 ^a	0,14±0,01	0,16±0,01 ^a	0,20±0,01 ^b	0,11±0,01	0,15±0,01 ^a	0,17±0,01 ^a	1,13±0,01^d	0,20±0,01 ^b	0,21±0,01 ^b
Diğerleri	0,78±0,03 ^a	0,52±0,03	0,53±0,01	0,75±0,01 ^a	0,40±0,02^c	0,59±0,02	0,69±0,02	0,56±0,13	0,65±0,03	0,77±0,01 ^a
ΣSFA	4,44±0,03 ^a	3,34±0,05^c	3,79±0,10	5,15±0,09^c	3,27±0,08^c	4,17±0,08	4,76±0,10	5,56±0,07^c	5,30±0,31^c	4,98±0,07^b
ΣMUFA	1,80±0,10 ^a	1,39±0,04^c	1,49±0,05	2,11±0,04^b	1,14±0,04^c	1,49±0,04	1,66±0,03	3,72±0,05^c	0,56±0,03^d	0,92±0,03^d
ΣPUFA	6,12±0,21 ^a	4,69±0,14^c	5,42±0,12	6,93±0,13^c	4,54±0,14^c	5,59±0,12	6,15±0,13 ^a	9,59±0,11^d	5,80±0,16	6,60±0,15^b
Σ Yağ asidi	13,14±0,37 ^a	9,94±0,27^c	11,23±0,29	14,94±0,2^b	9,35±0,29^c	11,84±0,26	13,26±0,28 ^a	19,43±0,3^d	12,64±0,53	13,27±0,26 ^a

d: p<0.001; c: p<0.01; b: p<0.05; a: p>0.05

3.4. Toluen, CCl₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Kas Dokusundaki Yağ Asidi Bileşimi Üzerine Etkileri

T, TK ve TA grupları yağ asidi bileşimlerine göre kontrol grubuyla kıyaslandığında, T grubunda 16:0 ve 16:1 düzeyleri ile 18:1 n9, 18:1 n7 ve 22:6 n3 düzeylerinin istatistiksel olarak azalış gösterdiği; 20:3 n6 düzeyinin ise istatistiksel olarak kısmi düzeyde artış gösterdiği tespit edildi ($p<0.01$; $p<0.001$; $p<0.05$). 18:0 ve 18:2 n6c düzeylerinin TK grubunda kontrole kıyasla belirgin düzeyde azaldığı; T grubunda ise oldukça anlamlı düzeyde azaldığı belirlendi ($p<0.01$; $p<0.001$). TA grubunun ise 18:2 n6c düzeyine göre istatistiksel olarak kısmi düzeyde azalma gösterdiği gözlemlendi ($p<0.05$). TK grubunda 18:2 n6t düzeyinin istatistiksel olarak kısmen artış gösterdiği saptandı ($p<0.05$) (Tablo 8).

C, CK ve CA grupları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, 16:0, 16:1, 18:1 n7, 18:2 n6c ve 20:4 n6 düzeyinin CK grubunda istatistiksel olarak farklılık göstermediği saptandı ($p>0.05$). 18:0, 18:1 n9 ve 22:6 n3 düzeyleri de benzer şekilde CK ve CA gruplarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edildi ($p>0.05$) (Tablo 8).

M, MK ve MA gruplarının kontrol grubuna göre yağ asidi düzeyleri incelendiğinde, M grubunda 16:0 düzeyinin kısmi seviyede bir artış gösterdiği; 16:1 düzeyinin ise istatistiksel olarak belirgin düzeyde azaldığı belirlendi ($p<0.05$; $p<0.01$). 18:0 düzeyinin MK grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak bir farklılığın olmadığı; M ve MA grubunda ise istatistiksel olarak belirgin düzeyde azalma gösterdikleri tespit edildi ($p<0.05$; $p<0.01$). 18:1 n9 düzeyinin M ve MA grubunda istatistiksel olarak çok daha belirgin düzeyde azalma gösterdiği kaydedildi ($p>0.05$). M grubunun kontrole kıyasla 18:1 n7 düzeyinin oldukça belirgin düzeyde azaldığı ve 18:2 n6c düzeyinin ise istatistiksel olarak belirgin düzeyde azalma gösterdiği saptandı ($p<0.001$; $p<0.01$) (Tablo 8).

T, TK ve TA grupları kontrol grubuyla kıyaslandığında, Σ SFA ve Σ PUFA düzeyinin TK ve TA gruplarında belirgin düzeyde azaldığı; T grubunda ise oldukça belirgin düzeyde azalma gösterdiği tespit edildi ($p<0.01$; $p<0.001$). Σ MUFA düzeyinin ise, TK grubunda belirgin düzeyde azaldığı, T grubunda ise çok daha önemli düzeyde azalma gösterdiği gözlemlendi ($p<0.01$; $p<0.001$). Toplam yağ asidi düzeyinin TK grubunda kontrol grubuna göre belirgin düzeyde azaldığı saptandı ($p<0.01$) (Tablo 8).

Σ SFA düzeyinin C grubunda kontrole kıyasla belirgin düzeyde azaldığı; CK grubunda ise istatistiksel olarak bir farklılığın olmadığı belirlendi ($p<0.01$; $p>0.05$). CK

grubunda Σ MUFA, Σ PUFA ve toplam yağ asidi düzeyinin kontrole göre istatistiksel olarak farklılık göstermediği tespit edildi ($p>0.05$) (Tablo 8).

Σ SFA düzeyinin MA grubunda kontrol grubuna kıyasla belirgin düzeyde azaldığı belirlendi ($p<0.01$). Σ MUFA düzeyinin ise MK ve MA gruplarında kontrol grubuna kıyasla belirgin düzeyde azaldığı; M grubunda oldukça anlamlı düzeyde azalma gösterdiği saptandı ($p<0.01$; $p<0.001$). Σ PUFA düzeyinin MA ve M gruplarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak azalma olduğu gözlemlendi ($p<0.01$; $p<0.001$). Toplam yağ asidi düzeyinin M grubunda kontrole kıyasla oldukça anlamlı düzeyde azaldığı kaydedildi ($p<0.001$) (Tablo 8).

3.5. Toluen, CCl_4 ve Methanol Uygulanan Sıçanların Eritrositlerindeki Yağ Asidi Bileşimi Üzerine Etkileri

T, TK ve TA grupları yağ asidi düzeylerine göre kontrol grubuyla kıyaslandığında, 16:0 düzeyinin TK grubunda kısmi düzeyde azaldığı tespit edildi ($p<0.05$). 18:0 ve 18:1 n7 düzeylerinin T ve TA gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklılık göstermediği belirlendi ($p>0.05$). T grubunun kontrole kıyasla 18:2 n6t düzeyinin belirgin düzeyde azaldığı; 18:2 n6c ve 20:4 n6 düzeylerinin ise kısmi düzeyde azalma gösterdiği saptandı ($p<0.01$; $p<0.05$) (Tablo 9).

C, CK ve CA gruplarının kontrol grubuna göre 16:0 düzeyinin C grubunda; 18:1 n7 düzeyinin ise CA grubunda istatistiksel bir farklılık göstermediği gözlemlendi ($p>0.05$). CA grubunun 18:0 düzeyine göre kontrole kıyasla belirgin düzeyde artış gösterdiği belirlendi ($p<0.01$). 18:1 n9 düzeyinin kontrole göre C ve CK gruplarında istatistiksel olarak bir farklılığın olmadığı; CA grubunun ise belirgin düzeyde artış gösterdiği kaydedildi ($p>0.05$; $p<0.01$). 18:2 n6t ve 20:4 n6 düzeylerinin CA grubunda kontrol grubuna kıyasla belirgin düzeyde artış gösterdiği saptandı ($p<0.01$) (Tablo 9).

M, MK ve MA grupları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, 16:0 düzeyinin MA grubunda; 18:0 ve 18:1 n9 düzeyinin M grubunda; 18:1 n7 düzeyinin MK ve MA gruplarında istatistiksel olarak bir farklılık göstermediği saptandı ($p>0.05$). 18:2 n6t düzeyinin M grubunda kontrole göre belirgin düzeyde azaldığı; MK ve MA gruplarında ise oldukça anlamlı düzeyde azalma gösterdiği tespit edildi ($p<0.01$; $p<0.001$). 18:2 n6c düzeyi MK grubunun kontrole göre kısmi düzeyde artış gösterdiği gözlemlendi ($p<0.05$). 20:4

n6 düzeyinin M ve MA gruplarında kontrole göre istatistiksel olarak anlamsız olduğu; MK grubunun ise kısmi düzeyde artış gösterdiği belirlendi ($p>0.05$; $p<0.05$) (Tablo 9).

T, TK ve TA grupları kontrol grubuyla kıyaslandığında Σ SFA düzeyinin T grubunda kısmi düzeyde artış gösterdiği; TK grubunda belirgin düzeyde azaldığı; TA grubunda ise istatistiksel olarak farklılık göstermediği saptandı ($p<0.05$; $p<0.01$; $p>0.05$). Σ MUFA düzeyinin kontrol grubuna kıyasla TK grubunda istatistiksel olarak belirgin düzeyde azaldığı; TA grubunda ise istatistiksel olarak bir farklılık göstermediği belirlendi ($p<0.01$; $p>0.05$). Σ PUFA düzeyinin T ve TK grupları kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak azaldığı tespit edildi ($p<0.05$; $p<0.01$). Toplam yağ asidi düzeyinin T grubunda kontrol grubuna kıyasla kısmi düzeyde artış gösterdiği; TK grubunda ise kontrol grubuna kıyasla oldukça anlamlı düzeyde azalma gösterdiği saptanmıştır ($p<0.05$; $p<0.001$) (Tablo 9).

Σ SFA düzeyinin C grubunda kontrole göre istatistiksel olarak bir farklılık olmadığı CA grubunda ise belirgin düzeyde artış gösterdiği kaydedildi ($p>0.05$; $p<0.01$). Σ MUFA ve toplam yağ asidi düzeyinin CA grubunda belirgin düzeyde artış gösterdiği; Σ PUFA düzeyinin ise istatistiksel olarak bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p<0.01$; $p>0.05$) (Tablo 9).

M, MK ve MA grupları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, Σ SFA düzeyinin MK grubunda kısmi düzeyde artış gösterdiği; MA grubunun ise istatistiksel olarak farklılık göstermediği belirlendi ($p<0.05$; $p>0.05$). Σ MUFA düzeyinin MA grubunda istatistiksel olarak bir farklılık olmadığı saptandı ($p>0.05$). MK grubunda Σ PUFA düzeyinin kısmi düzeyde azaldığı; toplam yağ asidi düzeyinin ise kısmi düzeyde artış gösterdiği gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 9).

Tablo 8. Toluen, CCl₄ ve Methanol uygulanan sıçanların kas dokusundaki yağ asidi değerleri (mg/g).

Yağ Asitleri	K	T	TK	TA	C	CK	CA	M	MK	MA
16:0	1,19±0,14	0,41±0,16^c	0,79±0,33	0,57±0,13	0,56±0,13	1,11±0,46 ^a	0,89±0,15	1,43±0,02 ^b	0,78±0,01	0,65±0,02
16:1	0,23±0,01	0,10±0,02^c	0,15±0,01	0,15±0,01	0,14±0,02	0,21±0,01 ^a	0,15±0,02	0,09±0,01^c	0,14±0,02	0,13±0,01
18:0	0,49±0,05	0,16±0,03^d	0,24±0,05^c	0,32±0,01	0,31±0,01	0,50±0,01 ^a	0,51±0,01 ^a	0,20±0,01^c	0,51±0,01 ^a	0,22±0,01^c
18:1 n-9	0,59±0,01	0,18±0,01^d	0,39±0,01	0,37±0,01	0,40±0,01	0,53±0,01 ^a	0,56±0,02 ^a	0,13±0,01^d	0,22±0,01	0,19±0,01^d
18:1 n-7	0,19±0,01	0,07±0,03^d	0,12±0,01	0,12±0,02	0,11±0,03	0,17±0,04 ^a	0,16±0,03	0,07±0,03^d	0,11±0,01	0,09±0,01
18:2 n-6t	0,03±0,02	0,02±0,01	0,06±0,02 ^b	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01
18:2 n-6c	1,33±0,01	0,49±0,01^d	0,95±0,02^c	1,03±0,01 ^b	0,94±0,04^c	1,36±0,04 ^a	1,08±0,03 ^b	0,91±0,01^c	0,74±0,10	0,70±0,02
20:3 n-6	0,02±0,01	0,06±0,02 ^b	0,02±0,01	0,02±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	0,01±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01
20:4 n-6	0,72±0,03	0,37±0,01^c	0,42±0,01	0,48±0,02	0,53±0,02	0,79±0,01 ^a	0,82±0,01 ^b	0,34±0,01^c	0,61±0,01	0,45±0,01
22:6 n-3	0,28±0,01	0,01±0,01^d	0,25±0,01	0,20±0,01	0,18±0,01	0,27±0,01 ^a	0,27±0,01 ^a	0,12±0,01	0,16±0,01	0,14±0,01
Diğerleri	0,56±0,03	0,20±0,01^c	0,33±0,02	0,32±0,02	0,46±0,03	0,45±0,03	0,29±0,02	0,13±0,01^d	0,22±0,02^c	0,36±0,02
Σ SFA	1,91±0,02	0,62±0,02^d	0,82±0,22^c	0,80±0,17^c	0,84±0,11^c	1,78±0,06 ^a	1,46±0,17	1,57±0,26	1,41±0,03	0,87±0,10^c
Σ MUFA	1,18±0,33	0,39±0,31^d	0,55±0,14^c	0,65±0,11	0,77±0,05	1,10±0,03 ^a	0,83±0,14	0,26±0,05^d	0,59±0,02^c	0,47±0,05^c
Σ PUFA	2,54±0,03	0,92±0,03^d	1,30±0,33^c	1,42±0,29^c	1,77±0,02	2,60±0,04 ^a	2,00±0,33	0,85±1,41^d	1,60±0,06	1,37±0,03^c
Σ Yağ asidi	6,19±0,40	2,13±0,37^d	3,00±0,71	3,19±0,59	3,84±0,21	5,93±0,16 ^a	4,58±0,66	2,68±1,73^d	3,82±0,13	3,07±0,20

d: p<0.001; c: p<0.01; b: p<0.05; a: p>0.05

Tablo 9. Toluen, CCl₄ ve Methanol uygulanan sıçanların eritrositlerindeki yağ asidi değerleri (mg/g).

Yağ Asitleri	K	T	TK	TA	C	CK	CA	M	MK	MA
16:0	0,35±0,01	0,47±0,02	0,20±0,01 ^b	0,43±0,01	0,34±0,01 ^a	0,28±0,01	0,66±0,01	0,32±0,01 ^a	0,54±0,03	0,35±0,02 ^a
16:1	0,02±0,01	0,04±0,01	0,03±0,01	0,03±0,01	0,01±0,01	0,02±0,01	0,04±0,01	0,04±0,01	0,04±0,01	0,03±0,01
18:0	0,15±0,01	0,17±0,01 ^a	0,13±0,01	0,16±0,01 ^a	0,12±0,01	0,11±0,01	0,30±0,03^c	0,14±0,01 ^a	0,22±0,02	0,13±0,01
18:1 n-9	0,07±0,01	0,10±0,01	0,08±0,01	0,09±0,01	0,07±0,01 ^a	0,07±0,01 ^a	0,20±0,03 ^c	0,07±0,01 ^a	0,12±0,02	0,09±0,01
18:1 n-7	0,10±0,02	0,10±0,01 ^a	0,04±0,01	0,10±0,01 ^a	0,04±0,01	0,04±0,01	0,10±0,03 ^a	0,05±0,01	0,10±0,02 ^a	0,10±0,03 ^a
18:2 n-6t	0,18±0,01	0,04±0,01^c	0,13±0,02	0,11±0,01	0,10±0,01	0,11±0,02	0,28±0,04^c	0,04±0,01^c	0,01±0,01^d	0,01±0,01^d
18:2 n-6c	0,13±0,01	0,17±0,03 ^b	0,09±0,01	0,12±0,02	0,11±0,01	0,10±0,01	0,21±0,02^c	0,14±0,01	0,18±0,03 ^b	0,14±0,02
20:4 n-6	0,15±0,01	0,20±0,01 ^b	0,11±0,01	0,14±0,02	0,11±0,01	0,13±0,01	0,24±0,03^c	0,15±0,01 ^a	0,20±0,02 ^b	0,15±0,02 ^a
22:6 n-3	0,02±0,01	0,03±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,04±0,02	0,02±0,01	0,03±0,01	0,02±0,01	0,03±0,02	0,02±0,01
Diğerleri	0,13±0,01	0,16±0,02	0,10±0,01	0,11±0,01	0,09±0,01	0,09±0,01	0,17±0,01	0,13±0,01 ^a	0,19±0,02	0,10±0,01
Σ SFA	0,51±0,01	0,65±0,02 ^b	0,25±0,06^c	0,53±0,06 ^a	0,47±0,01 ^a	0,40±0,01	0,99±0,01^c	0,47±0,01	0,70±0,08 ^b	0,49±0,02 ^a
Σ MUFA	0,22±0,20	0,30±0,30	0,13±0,30^c	0,24±0,10 ^a	0,16±0,01	0,17±0,01	0,49±0,01^c	0,19±0,03	0,32±0,10	0,25±0,17 ^a
Σ PUFA	0,48±0,01	0,39±0,01 ^b	0,18±0,10^c	0,29±0,02	0,26±0,03	0,27±0,03	0,52±0,03 ^a	0,30±0,02	0,40±0,01 ^b	0,30±0,01
Σ Yağ asidi	1,34±0,23	1,50±0,35 ^b	0,66±0,47^d	1,17±0,19	0,98±0,06	0,93±0,06	2,17±0,06^c	1,09±0,07	1,61±0,21 ^b	1,14±0,21

d: p<0.001; c: p<0.01; b: p<0.05; a: p>0.05

3.6. Toluen, CCl₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Karaciğer Dokusundaki ADEK Vitaminleri ve Kolesterol Değerleri

T, TK ve TA grupları ADEK vitaminleri ve kolesterol değerlerine göre kontrol grubuyla kıyaslandığında, K1 vitamininin TA grubunda istatistiksel olarak belirgin düzeyde artış gösterdiği; T grubunda ise belirgin düzeyde azaldığı tespit edildi ($p<0.01$). K2 vitamininin TA grubunda istatistiksel olarak anlamsız olduğu; T grubunda ise belirgin düzeyde azalma gösterdiği saptandı ($p>0.05$; $p<0.01$). D2 düzeyinin T grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin düzeyde azaldığı gözlemlendi ($p<0.01$). TA grubunda D3 vitamininin kontrole göre istatistiksel olarak anlamsız olduğu belirlendi ($p>0.05$). Kontrol grubuna göre δ tokoferol düzeyinin TA grubunda belirgin düzeyde artış gösterdiği; T grubunda ise oldukça belirgin düzeyde azalma gösterdiği tespit edildi ($p<0.01$; $p<0.001$). α tokoferol düzeyinin TA grubunda kontrole kıyasla kısmi düzeyde artış gösterdiği; TK ve T gruplarında ise oldukça belirgin azalış gösterdiği saptandı ($p<0.05$; $p<0.01$; $p<0.001$). Retinol düzeyinin kontrol grubuna göre T ve TK gruplarında kısmen azalma gösterdiği; TA grubunda ise istatistiksel olarak anlamsız olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$; $p>0.05$) (Tablo 10).

C, CK ve CA grupları ADEK vitaminleri kolesterol düzeylerine göre kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, K1 vitamininin C grubunda belirgin düzeyde azalma gösterdiği; CA grubunda ise oldukça belirgin düzeyde artış gösterdiği saptandı ($p<0.01$; $p<0.001$). K2 düzeyinin CA grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamsız olduğu gözlemlendi ($p>0.05$). D2 düzeyinin CK grubunda kontrol grubuna göre kısmi düzeyde artış gösterdiği; CA grubunun ise belirgin düzeyde artış gösterdiği; C grubunda ise belirgin düzeyde azaldığı tespit edildi ($p<0.05$; $p<0.01$). Kontrol grubuna göre D3 vitamininin; CK ve CA gruplarında belirgin düzeyde artış gösterdiği; C grubunda ise istatistiksel olarak farklılık göstermediği belirlendi ($p<0.01$; $p<0.05$). δ tokoferol düzeyinin CK ve CA gruplarında kontrol grubuna kıyasla kısmi düzeyde artış gösterdikleri kaydedildi ($p<0.05$). Kontrol grubuna göre α tokoferol düzeyinin CA grubunda kısmi düzeyde artış gösterdiği; C grubunda ise oldukça anlamlı düzeyde azalış gösterdiği saptandı ($p<0.05$; $p<0.001$). Retinol düzeyinin kontrol grubuna göre CA grubunda kısmi düzeyde artış gösterdiği; CK grubunda istatistiksel olarak anlamsız olduğu; C grubunda ise kısmi düzeyde azaldığı gözlemlendi ($p<0.05$; $p>0.05$; $p<0.05$). Kolesterol düzeyinin C grubunda kontrole kıyasla

belirgin düzeyde artış gösterdiği; CK ve CA gruplarının ise istatistiksel olarak farklılık göstermediği belirlendi ($p<0.01$; $p>0.05$) (Tablo 10).

M, MK ve MA grupları kontrol grubuyla kıyaslandığında, K2 ve D3 düzeylerinin bu üç grupta da istatistiksel olarak belirgin düzeyde azalma gösterdiği; D2 düzeyinin oldukça anlamlı düzeyde azalma gösterdiği; δ tokoferol düzeyinin ise kısmi düzeyde azaldığı tespit edildi ($p<0.01$; $p<0.001$; $p<0.05$). Kolesterol düzeyinin MK ve MA gruplarında kontrol grubuna göre kısmi düzeyde artış gösterdikleri; M grubunun ise belirgin düzeyde artış gösterdiği belirlendi ($p<0.05$; $p<0.001$) (Tablo 10).

3.7. Toluen, CCl₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Beyin Dokusundaki ADEK Vitaminleri ve Kolesterol Değerleri

Beyin dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol düzeyine göre T, TK ve TA grupları kontrol grubuyla kıyaslandığında, K1 vitamininin T grubunda belirgin düzeyde azaldığı gözlemlendi ($p<0.01$). TK grubunda K2 düzeyinin kontrol grubuna göre belirgin düzeyde artış gösterdiği saptanmıştır ($p<0.01$). TA grubunda D2 düzeyinin kontrole kıyasla kısmi düzeyde arttığı; α tokoferol asetat düzeyinin ise kısmi düzeyde azaldığı tespit edildi ($p<0.05$). α tokoferol ve retinol düzeylerinin kontrol grubuna göre T grubunda istatistiksel olarak azaldığı saptandı ($p<0.01$; $p<0.001$). Kolesterol seviyesinin TK grubunda kontrole göre istatistiksel olarak bir farklılık göstermediği; TA grubunda ise kısmi düzeyde artış gösterdiği gözlemlendi ($p>0.05$; $p<0.05$) (Tablo 11).

C, CK ve CA grupları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, K1 düzeyinin CK grubunda kısmi düzeyde artış gösterdiği; CA grubunda istatistiksel bir farklılık göstermediği; C grubunda ise belirgin düzeyde azalma gösterdiği tespit edildi ($p<0.05$; $p>0.05$; $p<0.01$). D3 düzeyinin kontrole kıyasla C grubunda istatistiksel olarak çok anlamlı düzeyde azaldığı; CK grubunda istatistiksel olarak kısmen arttığı; CA grubunda istatistiksel olarak farklılığın olmadığı belirlendi ($p<0.001$; $p<0.05$; $p>0.05$). D2 düzeyinin C grubunda; α tokoferol düzeyinin CK grubunda; retinol düzeyinin CK ve CA gruplarında kontrole göre farklılığın olmadığı saptandı ($p>0.05$). α tokoferol asetat düzeyinin CK ve CA gruplarında kontrol grubuna kıyasla kısmi düzeyde artış gösterdiği gözlemlendi ($p<0.05$). Kolesterol düzeyinin ise C grubunda kontrole göre belirgin bir düzeyde arttığı saptandı ($p<0.01$) (Tablo 11).

M, MK ve MA grupları kontrol grubuyla kıyaslandığında, K1 düzeyinin MK grubunda kısmi düzeyde artış gösterdiği; MA grubunun ise istatistiksel bir farklılığın olmadığı tespit edildi ($p<0.05$; $p>0.05$). M grubunda K2 ve D3 düzeylerinin kontrol grubuna göre azaldığı saptandı ($p<0.01$; $p<0.001$). D2 düzeyinin kontrol grubuna kıyasla MK grubunda kısmi düzeyde artış gösterdiği belirlendi ($p<0.05$). α tokoferol düzeyinin MK ve MA gruplarında kontrole göre kısmi düzeyde artış gösterdiği gözlemlendi ($p<0.05$). α tokoferol asetat düzeyinin ise kontrol grubuna göre MK ve MA gruplarında artış gösterdiği gözlemlendi ($p<0.05$; $p<0.01$). Kolesterol düzeyinin M grubunda kontrole göre belirgin düzeyde artış gösterdiği saptandı ($p<0.01$) (Tablo 11).

3.8. Toluen, CCl₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Böbrek Dokusundaki ADEK Vitaminleri ve Kolesterol Değerleri

T, TK ve TA grupları, böbrek dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol düzeyine göre kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, K1 vitaminin TK ve TA gruplarında; K2 ve D3 vitaminlerinin TA grubunda kısmi düzeyde arttığı belirlendi ($p<0.05$). D2 düzeyinin T grubunda kontrole göre çok belirgin düzeyde azaldığı tespit edildi ($p<0.001$). δ tokoferol düzeyinin TK ve TA gruplarında kontrole kıyasla kısmi düzeyde artış gösterdiği saptandı ($p<0.05$). α tokoferol asetat düzeyinin TK ve TA gruplarında istatistiksel olarak artış gösterdiği saptandı ($p<0.05$; $p<0.01$). Retinol düzeyinin TA grubunda kontrole göre belirgin düzeyde arttığı belirlendi ($p<0.01$). Retinol asetat düzeyinin T grubunda kontrole göre çok belirgin düzeyde azaldığı; TA grubunun ise istatistiksel bir farklılığın olmadığı kaydedildi ($p<0.001$; $p>0.05$). Kolesterol düzeyinin T grubunda kontrole kıyasla kısmi düzeyde artış gösterdiği tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 12).

Tablo 10. Toluen, CCl₄ ve metanol uygulanan sıçanların karaciğer dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri (µg/g).

Vitaminler ve Kolesterol	K	T	TK	TA	C	CK	CA	M	MK	MA
K1	6,79±0,66	2,41±1,05^c	5,47±0,23 ^b	9,06±1,46^c	2,84±0,52^c	6,42±1,49	11,20±2,97^d	4,94±,29 ^b	4,92±0,46	4,97±0,68
K2	4,39±0,38	2,31±0,26^c	3,86±0,22	4,36±0,25 ^a	3,10±0,35	4,04±0,35	4,49±0,59 ^a	2,93±0,51^c	2,94±0,64^c	2,98±0,25^c
D2	3,61±0,18	1,59±1,87^c	2,56±0,11	2,45±0,62	1,20±4,86^c	4,86±4,73 ^b	5,23±2,33^c	0,51±1,67^d	0,59±0,14^d	0,58±0,26 ^d
D3	2,44±0,59	1,73±0,59	3,33±0,16	2,93±0,74 ^a	2,40±0,17 ^a	5,71±2,10^c	5,73±2,80^c	1,40±0,75^c	1,41±0,30^c	1,42±0,27 ^c
δ- Tokoferol	2,23±0,55	0,94±0,21^d	2,55±0,26	4,21±0,50^c	1,19±0,10	2,90±0,47 ^b	3,30±0,42 ^b	1,60±0,34 ^b	1,62±0,29 ^b	1,62±0,46 ^b
α - Tokoferol	9,63±1,42	3,21±1,00^d	7,21±0,56^c	10,19±1,07 ^b	2,69±2,31^d	5,86±0,58	10,47±18,30 ^b	4,11±6,12	4,10±1,09	4,13±1,15
Retinol	342,05±22,6	310,01±11,7 ^b	329,55±19,2 ^b	342,41±11,6 ^a	320,11±12,4 ^b	340,26±15,1 ^a	346,12±19,10 ^b	305,08±10,2	305,12±15,04	304,96±8,26
Kolesterol (µmol/g)	2,90±0,41	3,62±0,18 ^b	2,53±0,16	2,61±0,58	4,07±0,10^c	2,93±0,35	2,85±0,14 ^a	3,94±0,10^c	3,65±0,37 ^b	3,63±0,13 ^b

d: p<0.001; c: p<0.01; b: p<0.05; a: p>0.05

Tablo 11. Toluen, CCl₄ ve metanol uygulanan sıçanların beyin dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri (µg/g).

Vitaminler ve Kolesterol	K	T	TK	TA	C	CK	CA	M	MK	MA
K1	6,69±0,23	4,29±0,17^c	6,13±0,34	5,60±0,21	4,73±0,17^c	7,63±0,51 ^b	6,77±0,24 ^a	5,97±0,30	7,60±0,44 ^b	6,84±0,18 ^a
K2	7,20±0,25	5,40±0,19	10,0±0,30^c	6,06±0,44	3,66±0,10	6,28±0,30	4,40±0,18	3,11±0,29^c	6,00±0,10	5,37±0,33
D2	4,00±0,19	3,43±0,20 ^b	4,32±0,24	5,91±0,25 ^b	3,97±0,154 ^a	4,31±0,23	4,22±0,15	3,49±0,12 ^b	5,20±0,27 ^b	4,58±0,33
D3	3,63±0,20	3,49±0,21	4,26±0,48 ^b	3,57±0,11	1,97±0,12 ^d	4,05±0,36 ^b	3,65±0,14 ^a	1,80±0,11 ^d	2,83±0,09 ^c	3,23±0,07
α - Tokoferol	22,94±1,35	10,84±0,73^c	17,27±0,37	15,97±0,47	20,87±1,32	23,09±0,67 ^a	21,03±0,54	21,90±0,86	25,40±0,92 ^b	24,73±0,80 ^b
α -Tokoferol asetat	31,43±0,45	25,31±4,64	32,67±0,36	31,97±0,72 ^b	23,74±1,11	34,40±0,62 ^b	36,42±0,78 ^b	32,74±4,18	36,40±0,91 ^b	38,48±0,74^c
Retinol	2,23±0,03	0,42±0,92^d	1,80±0,82	1,83±0,15	1,60±0,16 ^c	2,60±0,07 ^a	2,86±0,43 ^a	1,20±0,52^c	2,10±0,77	2,14±0,06
Kolesterol (µmol/g)	14,15±0,16	17,62±0,34^c	14,07±0,24 ^a	15,26±0,11 ^b	19,74±0,10^c	12,78±0,10	13,43±0,22	21,50±0,23^d	15,95±0,36	14,87±0,50

d: p<0.001; c: p<0.01; b: p<0.05; a: p>0.05

C, CK ve CA grupları kontrol grubuyla kıyaslandığında, K1 ve D2 düzeyinin CK ve CA gruplarında kısmi düzeyde azaldığı gözlemlendi ($p<0.05$). D3 düzeyinin C grubunda; δ tokoferol ve α tokoferol asetat düzeyinin ise CA grubunda istatistiksel olarak kısmen azaldığı belirlendi ($p<0.05$). α tokoferol düzeyinin CK grubunda kontrole göre kısmi düzeyde arttığı; CA grubunda ise istatistiksel olarak farklılık göstermediği saptanmıştır ($p<0.05$; $p>0.05$). Retinol asetat düzeyinin CK grubunda kontrole göre istatistiksel olarak bir farklılığın olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Kolesterol düzeyinin ise C grubunda kontrol grubuna kıyasla kısmi düzeyde artış gösterdiği tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 12).

M, MK ve MA grupları kontrol grubuyla kıyaslandığında, K2 düzeyinin MK ve MA gruplarında belirgin düzeyde arttığı; D2 düzeyinin ise M grubunda oldukça anlamlı düzeyde azaldığı saptandı ($p<0.01$; $p<0.001$). D3 düzeyinin MK grubunda kontrole kıyasla kısmi düzeyde arttığı; M grubunda ise istatistiksel olarak kısmi düzeyde azaldığı gözlemlenmiştir ($p<0.05$). MA grubunda α tokoferol asetat düzeyinin kontrole göre kısmen arttığı tespit edildi ($p<0.05$). Retinol asetat düzeyinin M grubunda anlamsız olduğu belirlendi ($p>0.05$). Kolesterol düzeyinin kontrole göre M grubunda belirgin düzeyde arttığı; MK ve MA gruplarında ise kısmi düzeyde arttığı saptandı ($p<0.01$; $p<0.05$) (Tablo 12).

3.9. Toluen, CCl₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Kas Dokusundaki ADEK Vitaminleri ve Kolesterol Değerleri

T, TK ve TA grupları ADEK vitaminleri ve kolesterol düzeyine göre kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, K1 düzeyinin TK ve TA gruplarında istatistiksel olarak bir farklılığın olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$). K2 düzeyinin T grubunda kontrole göre belirgin düzeyde azaldığı; TA grubunun ise belirgin düzeyde arttığı saptandı ($p<0.01$). D3 düzeyinin TK grubunda kontrole göre kısmen arttığı; TA grubunda ise farklılık göstermediği tespit edildi ($p<0.05$; $p>0.05$). δ tokoferol düzeyinin kontrol grubuna kıyasla TK grubunda oldukça anlamlı düzeyde arttığı; α tokoferol asetat düzeyinin TA grubunda kontrole göre oldukça belirgin düzeyde azaldığı gözlemlendi ($p<0.001$). TK grubunda kontrol grubuna kıyasla retinol düzeyinin istatistiksel bir farklılığın olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Kolesterol düzeyinin TA grubunda istatistiksel olarak önemsiz olduğu buna rağmen TK grubunda kısmen arttığı saptandı ($p>0.05$; $p<0.05$) (Tablo 13).

Tablo 12. Toluen, CCl₄ ve metanol uygulanan sıçanların böbrek dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri (µg/g).

Vitaminler ve Kolesterol	K	T	TK	TA	C	CK	CA	M	MK	MA
K1	1,72±0,13	1,58±0,07	2,07±0,12 ^b	2,20±0,12 ^b	1,51±0,12	1,67±0,32 ^b	1,65±0,12 ^b	1,11±0,39	1,38±0,52	1,46±0,06
K2	4,23±0,20	3,79±0,18	4,56±0,14	5,75±0,26 ^b	3,65±0,17	3,97±0,16	3,96±0,15	4,04±0,29	6,18±0,36^c	6,05±0,24^c
D2	1,50±0,11	0,33±0,13^d	0,84±0,44	0,61±0,171	0,45±0,20^d	1,23±0,11 ^b	1,34±0,21 ^b	0,51±0,50^d	0,99±0,84	1,05±0,10
D3	1,30±0,16	1,48±0,85	1,54±0,76	1,89±0,10 ^b	1,05±0,07 ^b	1,46±0,30	1,48±0,11	0,93±0,12 ^b	1,78±0,10 ^b	1,53±0,12
δ –Tokoferol	1,44±0,10	1,06±0,08	1,71±0,16 ^b	1,85±0,11 ^b	1,12±1,00	1,29±0,13	1,35±0,73 ^b	1,21±0,11	1,31±0,91	1,29±0,09
α - Tokoferol	16,22±0,52	13,39±0,30	15,21±0,50	13,09±0,23	12,72±0,45	17,21±0,16 ^b	16,10±0,11 ^a	11,67±0,23^c	13,88±0,23 ^b	14,09±0,11
α – Tokoferol asetat	7,49±0,21	5,77±0,20	7,76±0,13 ^b	9,06±0,20^c	4,93±0,11 ^b	6,31±0,11 ^b	7,15±0,14 ^b	5,10±0,16 ^b	7,20±0,16	7,60±0,16 ^b
Retinol	3,77±0,16	2,12±0,17	3,64±0,19	4,58±0,23^c	2,21±0,12	2,82±0,11	2,51±0,10	2,30±0,12	2,80±0,12	2,36±0,92
Retinol asetat	0,10±0,01	0,04±0,10^d	0,08±0,01	0,10±0,05 ^a	0,06±0,08	0,10±0,06 ^a	0,11±0,02	0,10±0,02 ^a	0,14±0,05	0,12±0,01
Kolesterol (µmol/g)	3,78±0,15	4,42±0,15 ^b	3,47±0,20	3,18±0,15	4,33±0,14 ^b	3,23±0,13	3,00±0,13	4,50±0,14^c	3,99±0,20 ^b	3,97±0,10 ^b

d: p<0.001; c: p<0.01; b: p<0.05; a: p>0.05

C, CK ve CA grupları kontrol grubuyla kıyaslandığında, K1 düzeyinin özellikle C grubunda istatistiksel olarak oldukça belirgin düzeyde azaldığı tespit edildi ($p<0.001$). CA grubunda D3 düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel bir farklılığın olmadığı saptandı ($p>0.05$). C grubu kontrol grubuna göre δ tokoferol ve α tokoferol düzeylerinin belirgin düzeyde azaldığı; α tokoferol asetat düzeyinin ise çok daha anlamlı düzeyde azaldığı belirlendi ($p<0.01$; $p<0.001$). Kolesterol düzeyi ise CK grubunda kontrole göre kısmi düzeyde arttığı tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 13).

M, MK ve MA grupları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, MA grubunda K2 ve D3 düzeylerinde istatistiksel bir farklılığın olmadığı saptandı ($p>0.05$). α tokoferol düzeyinin MK grubunda kontrole göre kısmi düzeyde azaldığı; α tokoferol asetat düzeyinin ise M grubunda oldukça belirgin düzeyde azaldığı tespit edildi ($p<0.05$; $p<0.001$). MK grubunda kontrole kıyasla kolesterol düzeyinin kısmen arttığı gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 13).

3.10. Toluen, CCl₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Eritrositindeki ADEK Vitaminleri ve Kolesterol Değerleri

T, TK ve TA grupları, eritrositteki ADEK vitaminleri ve kolesterol düzeyine göre kontrol grubuyla kıyaslandığında, K1 düzeyinin T grubunda oldukça anlamlı düzeyde azaldığı gözlemlendi ($p<0.001$). K2 ve D3 düzeyinin TK ve TA gruplarında kontrol grubuna göre kısmi düzeyde artış gösterdiği belirlendi ($p<0.05$). α tokoferol ve α tokoferol asetat vitamininin TK ve TA grubunda; kolesterolün ise TK grubunda kontrole kıyasla istatistiksel olarak farklılık göstermediği saptandı ($p>0.05$). Buna rağmen TA grubundaki kolesterol düzeyi, kontrol grubuna göre kısmen azaldığı belirlendi ($p<0.05$) (Tablo 14).

C, CK ve CA grupları kontrole göre kıyaslandığında K1 düzeyinin C grubunda oldukça belirgin seviyelerde azaldığı saptandı ($p<0.001$). K2 ve D2 düzeyinin CK ve CA grubunda; δ tokoferol düzeyinin ise CA grubunda kontrole kıyasla anlamsız olduğu tespit edildi ($p>0.05$). Kolesterol düzeyinin CA grubunda kontrole göre kısmen azalma gösterdiği saptandı ($p<0.05$) (Tablo 14).

MA grubunun kontrol grubuna kıyasla D3 düzeyinin istatistiksel olarak anlamsız olduğu; kolesterol düzeyinin kısmen azaldığı tespit edildi ($p>0.05$; $p<0.05$). α tokoferol düzeyinin ise M grubunda önemli düzeyde azaldığı belirlendi ($p<0.01$) (Tablo 14).

Tablo 13. Toluen, CCl₄ ve metanol uygulanan sıçanların kas dokusundaki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri (µg/g).

Vitaminler ve Kolesterol	K	T	TK	TA	C	CK	CA	M	MK	MA
K1	1,00±0,06	0,40±0,07^c	0,94 ±0,07 ^a	0,83±0,36 ^a	0,31±0,04^d	0,78±0,21	0,76±0,01	0,56±0,10	0,68±0,11	0,58±0,09
K2	3,96±0,16	1,85±0,15^c	3,69±0,20	4,68±0,18^c	1,48±0,57	2,92±0,22	2,97±1,08	2,86±0,27	3,49±0,31	3,99±0,27 ^a
D3	1,68±0,12	0,73±0,07	1,82±0,13 ^b	1,65±0,06 ^a	1,11±0,09	1,64±0,01	1,69±0,09 ^a	0,65±0,06	1,22±0,01	1,67±0,21 ^a
δ - Tokoferol	99,89±26,12	54,83±2,59 ^c	131,90±2,31^d	63,62±3,12	49,84±1,30^c	66,61±1,07	70,91±0,54	54,23±0,53^c	69,03±1,21 ^b	65,95±1,29 ^b
α - Tokoferol	13,29±0,71	7,55±0,20 ^c	8,46±0,27	7,87±0,36	6,49±0,51^c	7,81±0,28	7,77±0,40	7,36±0,49 ^c	12,85±0,34 ^b	9,90±0,42
α - Tokoferol asetat	10,51±0,52	5,94±0,51 ^b	7,28±1,76	2,47±0,15^d	2,77±0,20^d	4,13±0,03	4,44±0,12	2,80±0,13^d	5,59±0,33	5,26±0,10
Retinol	1,39±0,04	0,40±0,06 ^b	1,44±0,08 ^a	1,13±0,10	0,31±0,03 ^b	1,27±0,42	1,24±0,46	0,56±0,10 ^b	0,98±0,09	0,91±0,04
Kolesterol (µmol/g)	1,15±0,05	0,64±0,02 ^b	1,34±0,06 ^b	1,00±0,18 ^a	1,23±0,07	1,83±0,04^b	1,24±1,22	0,82±0,01 ^b	1,45±0,05 ^b	0,92±0,06

d: p<0.001; c: p<0.01; b: p<0.05; a: p>0.05

Tablo 14. Toluen, CCl₄ ve metanol uygulanan sıçanların eritrositindeki ADEK vitaminleri ve kolesterol değerleri (µg/g).

Vitaminler ve Kolesterol	K	T	TK	TA	C	CK	CA	M	MK	MA
K1	0,14±0,01	0,03±0,01^d	0,09±0,01	0,07±0,05	0,04±0,01^d	0,07±0,01	0,08±0,01	0,05±0,01^c	0,10±0,01	0,09±0,01
K2	0,71±0,21	0,39±0,06 ^b	0,93±0,06 ^b	0,80±0,31 ^b	0,42±0,14 ^b	0,75±0,22 ^a	0,72±0,21 ^a	0,48±0,27 ^b	0,64±0,21	0,53±0,22
D2	0,31±0,04	0,14±0,01 ^b	0,21±0,01	0,19±0,01	0,17±0,03 ^b	0,33±0,13 ^a	0,38±0,01 ^a	0,13±0,02 ^b	0,21±0,01	0,25±0,02
D3	0,50±0,04	0,26±0,03 ^b	0,94±0,08 ^b	0,80±0,01 ^b	0,20±0,01 ^b	0,33±0,01	0,35±0,02	0,29±0,02 ^b	0,42±0,03	0,47±0,03 ^a
δ –Tokoferol	0,56±0,21	0,38±0,03 ^b	0,44±0,02	0,49±0,01	0,35±0,09 ^b	0,50±0,01	0,61±0,03 ^a	0,31±0,02 ^b	0,49±0,04	0,46±0,01
α - Tokoferol	5,84±0,25	3,02±0,23 ^b	5,43±0,42 ^a	5,58±0,25 ^a	2,71±0,11^c	4,92±0,10	4,67±0,11	2,58±0,11^c	3,73±0,10	3,98±0,04
α – Tokoferol asetat	6,84± 0,14	2,38± 0,10^c	6,24±0,21 ^a	6,09±0,07 ^a	3,88±0,31 ^b	5,49±0,24	5,70±0,38	3,77±0,10 ^b	5,67±0,12	5,14±0,10
Kolesterol (µmol/g)	1,96±0,05	1,60±0,02 ^b	1,94±0,02 ^a	1,83±0,01 ^b	1,63±0,05 ^b	1,63±0,05	1,85±0,06 ^b	1,77±0,04	1,70±0,04	1,86±0,05 ^b

d: p<0.001; c: p<0.01; b: p<0.05; a: p>0.05

3.11. Toluen, CCl₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Karaciğer Dokusundaki İndirgenmiş Glutasyon (GSH), Total Protein ve MDA Düzeyleri

Karaciğer dokusundaki indirgenmiş glutasyon (GSH), total protein ve MDA düzeyleri Tablo 15’de gösterildi. GSH düzeyi bakımından kontrol grubu ile T, C ve M grupları karşılaştırıldığında, kontrol grubuna göre T ve C gruplarında anlamlı bir düzeyde azalma; M grubunda ise belirgin bir azalma gözlemlendi ($p<0,001$; $p<0,01$). Buna karşılık ekstrakt verilen tüm grupların GSH düzeyinde kontrol grubuna göre azalma saptandı ($p<0,01$).

Karaciğer dokusunda total protein düzeyi kontrol grubuna kıyasla T, TK ve TA gruplarında kısmen bir artış belirlendi ($p<0,05$). Ekstrakt verilen CK ve CA gruplarında da benzer bir eğilim olduğu gözlemlendi. Buna rağmen kontrol grubuna göre M, MK ve MA gruplarında total protein seviyesi anlamlı bir şekilde azaldığı ve bu grupların kendi aralarında kıyaslandığında ise istatistiksel bir farklılığın olmadığı saptandı ($p<0,001$; $p>0,05$) (Tablo 15).

Karaciğer dokusunda MDA düzeyinin kontrol grubuna göre, T grubunda anlamlı bir artış; TK grubunda bu artışın kısmi seviyelerde olduğu; TA grubunda ise istatistiksel bir farklılığın olmadığı tespit edildi ($p<0,01$; $p<0,05$; $p>0,05$). MDA düzeyi bakımından C, CK ve CA grupları kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında, C ve CK gruplarında oldukça önemli bir artış; CA grubunda ise belirgin bir artış olduğu saptandı ($p<0,001$; $p<0,01$). Methanol verilen tüm gruplarda kontrol grubuna göre arttığı gözlemlendi. Bu artışın, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak M grubunda oldukça anlamlı; MK grubunda belirgin bir düzeyde; MA grubunda ise kısmi seviyelerde olduğu tespit edildi ($p<0,001$; $p<0,01$; $p<0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Toluen, CCl₄ ve methanol uygulanan sıçanların karaciğer dokusundaki GSH, Total protein ve MDA değerleri.

Gruplar	GSH (μmol/g)	Total protein (mg/g)	MDA (nmol/g)
K	8,05±4,08	180,71±13,54	42,39±2,72
T	1,91±0,04^d	171,40±8,72 ^b	50,94±2,25^c
TK	4,17±0,21^c	197,24±17,98 ^b	45,21±4,61 ^b
TA	4,27±0,21^c	194,81±12,80 ^b	43,68±2,02
C	2,60±0,54^d	129,44±15,00^c	60,20±4,82^d
CK	3,70±0,56 ^c	172,21±22,33 ^b	57,21±1,31^d
CA	3,13±0,48 ^c	162,07±9,85 ^b	52,05±1,48^c
M	3,10±0,28^c	91,27±7,2^d	57,59±4,44^d
MK	4,00±0,26 ^c	109,09±21,84^d	51,18±1,52^c
MA	4,92±0,20 ^c	97,22±11,26^d	46,60±1,37 ^b

3.12. Toluen, CCl₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Beyin

Dokusundaki İndirgenmiş Glutasyon (GSH), Total Protein ve MDA Düzeyleri

Beyin dokusundaki indirgenmiş glutasyon (GSH), total protein ve MDA düzeyleri Tablo 16’da gösterildi. GSH düzeyi bakımından kontrol grubuna göre toluen uygulanan gruplarda bir azalma olduğu belirlendi. Bu azalmanın, K grubuna göre T grubunda istatistiksel olarak oldukça anlamlı; TK grubunda kısmi; TA grubunda ise belirgin olduğu saptandı ($p<0,001$; $p<0,05$; $p<0,01$). GSH düzeyi C, CK ve CA gruplarında kontrol ile kıyaslandığında, istatistiksel olarak C grubunda önemli bir azalma; CK grubunda kısmen bir azalma; CA grubunda ise farklılığın olmadığı tespit edildi ($p<0,01$; $p<0,05$; $p>0,05$). Aynı eğilim methanol uygulanan gruplarda da gözlemlendi (Tablo 16).

Tablo 16. Toluen, CCl₄ ve metanol uygulanan sıçanların beyin dokusundaki GSH, Total protein ve MDA değerleri.

Gruplar	GSH (μmol/g)	Total protein (mg/g)	MDA (nmol/g)
K	1,79±0,08	88,51±5,74	22,07±1,82
T	0,63±0,05^d	87,97±4,11	37,07±5,65 ^b
TK	1,56±0,09 ^b	87,52±3,83	23,51±1,25
TA	1,38±0,03^c	122,33±14,09^d	28,36±1,43
C	1,23±0,09^c	72,11±5,75^c	52,11±7,87^d
CK	2,01±0,12 ^b	91,21±11,64	47,91±1,12^c
CA	1,79±0,07	77,07±9,15 ^b	41,57±2,06^c
M	1,32±0,17^c	60,08±2,74^d	45,24±1,61^c
MK	2,02±0,10 ^b	72,41±2,06^c	37,60±5,35 ^b
MA	1,78±0,14	69,33±1,11^c	30,68±4,53 ^b

Beyin dokusu, toplam protein düzeyi bakımından incelendiğinde kontrol grubu ile T ve TK gruplarının istatistiksel bir farklılık göstermediği, TA grubunun ise kontrole göre oldukça belirgin bir artış gösterdiği saptandı ($p>0,05$, $p<0,001$). Toplam protein düzeyi kontrol grubuna göre, C ve CA gruplarında azalma olduğu belirlendi ($p<0,01$; $p<0,05$). Toplam protein düzeyi bakımından kontrol grubu ile metanol verilen gruplar karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre, M grubunda oldukça önemli bir azalma; MK ve MA gruplarında ise önemli bir azalmanın olduğu gözlemlendi ($p<0,001$; $p<0,01$) (Tablo 16).

Beyin dokusunda MDA düzeyi kontrol grubuna göre, T grubunda kısmi düzeylerde arttığı; TK ile TA grubunda ise istatistiksel bir farklılığın olmadığı tespit edildi ($p<0,05$; $p>0,05$). MDA düzeyi kontrol grubuna göre CCl₄ uygulanan gruplarda bir artışın olduğu belirlendi. Bu artış kontrol grubuna göre C grubunda istatistiksel olarak oldukça belirgin; CK ile CA grubunda ise belirgin bir artış olduğu saptandı ($p<0,001$; $p<0,01$). MDA düzeyi kontrol grubuna göre, M grubunda istatistiksel olarak önemli bir artış; MK ve MA grubunda ise kısmi seviyelerde olduğu gözlemlendi ($p<0,01$; $p<0,05$) (Tablo 16).

3.13. Toluen, CCl₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Böbrek Dokusundaki İndirgenmiş Glutasyon (GSH), Total Protein ve MDA Düzeyleri

Böbrek dokusundaki indirgenmiş glutasyon (GSH), total protein ve MDA düzeyleri tablo 17’de gösterildi. Böbrek dokusu GSH düzeyi incelendiğinde, kontrol grubuna göre T ve C gruplarında oldukça belirgin bir azalma gözlemlendi ($p<0,001$). Kontrol grubu ile TK, TA, CK ve CA grupları, GSH düzeyi bakımından karşılaştırıldığında kontrole göre bir artış saptandı. GSH düzeyindeki bu artış, kontrol grubuna göre TK ve TA gruplarında istatistiksel olarak kısmi; CK ve CA grubunda oldukça önemli seviyelerde saptandı ($p<0,01$; $p<0,001$). Kontrol grubu ile methanol verilen gruplar kıyaslandığında, GSH düzeyinin kontrol grubuna göre MK ve MA gruplarında belirgin bir artışın olduğu, M grubunda ise istatistiksel bir farklılığın olmadığı tespit edildi ($p<0,01$; $p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Toluen, CCl₄ ve methanol uygulanan sıçanların böbrek dokusundaki GSH, Total protein ve MDA değerleri.

Gruplar	GSH ($\mu\text{mol/g}$)	Total Protein (mg/g)	MDA (nmol/g)
K	2,19 $\pm$ 0,11	146,13 $\pm$ 2,54	29,00 $\pm$ 1,18
T	1,13$\pm$0,5^d	126,26 $\pm$ 1,76 ^b	45,40$\pm$0,81^d
TK	2,73 $\pm$ 0,13 ^b	123,52 $\pm$ 2,88 ^b	37,31$\pm$1,48^c
TA	2,50 $\pm$ 0,21 ^b	122,73 $\pm$ 2,83 ^b	39,62$\pm$1,00^c
C	1,46$\pm$0,13^d	140,21 $\pm$ 2,55	42,81$\pm$0,49^d
CK	4,10$\pm$0,12^d	132,10 $\pm$ 2,74	34,18 $\pm$ 0,44
CA	3,52$\pm$0,12^d	140,95 $\pm$ 6,61	37,58$\pm$0,59^c
M	2,04 $\pm$ 0,06	114,64$\pm$3,09^c	41,04$\pm$2,28^d
MK	3,11$\pm$0,06^c	133,21 $\pm$ 2,75	35,63 $\pm$ 0,56 ^b
MA	3,25$\pm$0,06^c	130,01 $\pm$ 4,82	35,25 $\pm$ 0,47 ^b

Böbrek dokusunun toplam protein düzeyi, kontrol grubuna kıyasla T, TK ve TA gruplarında istatistiksel olarak kısmi seviyelerde bir artış belirlendi ($p<0,05$). Bununla beraber toluen verilen tüm gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise istatistiksel bir farklılığın olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). Toplam protein miktarı bakımından kontrole göre, M grubunda azalmanın belirgin olduğu saptandı ($p<0,01$) (Tablo 17).

Böbrek dokusunda, MDA düzeyinin kontrol grubuna göre T grubunda istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir artış; TK ile TA grubunda ise belirgin bir artış tespit edildi ($p<0,001$; $p<0,01$) (Tablo 17). MDA düzeyi, kontrol grubuna göre CA grubunda anlamlı bir artış; C grubunda ise bu artışın çok daha anlamlı olduğu belirlendi ($p<0,01$; $p<0,001$) (Tablo 17). K ile M grupları MDA düzeyi bakımından karşılaştırıldığında, K grubuna göre M grubunun istatistiksel olarak oldukça anlamlı arttığı; MK ile MA grubunun ise kısmi düzeyde arttığı saptandı ($p<0,001$; $p<0,01$) (Tablo 17).

3.14. Toluen, CCl₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Kas Dokusundaki İndirgenmiş Glutasyon (GSH), Total Protein ve MDA Düzeyleri

Kas dokusundaki indirgenmiş glutasyon (GSH), total protein ve MDA miktarları Tablo 18’de gösterildi. GSH düzeyi bakımından kontrol grubu ile T, TK ve TA grupları karşılaştırıldığında K grubuna göre, T grubunda istatistiksel olarak oldukça belirgin düzeyde artış; TK ve TA gruplarında ise istatistiksel bir farklılığın olmadığı gözlemlendi ($p<0,001$; ($p>0,05$)). Kas dokusundaki GSH düzeyi, kontrol grubuna göre CK, CA, MK ve MA gruplarında istatistiksel olarak oldukça anlamlı artışlar gözlemlendi ($p<0,001$) (Tablo 18).

Kas dokusu toplam protein düzeyi bakımından incelendiğinde, kontrol grubu ile TK ve TA gruplarının istatistiksel bir farklılık göstermediği; T grubunun ise kontrole göre belirgin bir azalma gösterdiği saptandı ($p>0,05$; $p<0,01$). Toplam protein miktarının kontrole göre, CK grubunda belirgin olarak azaldığı; CA grubunda ise oldukça anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi ($p<0,01$ $p<0,001$). Toplam protein düzeyi kontrol grubuna kıyasla, M grubunda oldukça anlamlı; MA grubunda ise kısmen azalma olduğu tespit edildi ($p<0,001$; $p<0,05$) (Tablo 18).

Kas dokusu MDA seviyesi bakımından incelendiğinde, kontrol grubuna göre yalnızca kimyasal verilen T, C ve M gruplarında istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir artış saptandı ($p<0,001$). Kas dokusundaki MDA düzeyi, kontrol grubu ile karşılaştığında TK ve MA grupları arasında istatistiksel bir farklılığın olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$). MDA

düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, CK, CA gruplarında belirgin; MK grubunda ise kısmen bir azalma tespit edildi ($p<0,001$; $p<0,01$) (Tablo 18).

Tablo 18. Toluen, CCl₄ ve methanol uygulanan sıçanların kas dokusundaki GSH, Total protein ve MDA değerleri.

Gruplar	GSH (µg/g)	Total Protein (mg/g)	MDA (nmol/g)
K	0,14±0,01 ^a	165,64±4,04 ^a	18,86±0,70 ^a
T	0,20±0,01^d	150,85±8,34^c	30,84±0,84^d
TK	0,14±0,01	152,14±1,18 ^b	18,39±0,51
TA	0,13±0,01	155,33±1,94 ^b	19,92±0,61
C	0,14±0,01	161,76±3,18	32,32±0,66^d
CK	0,22±0,02^d	149,02±3,23^c	11,74±0,54^c
CA	0,22±0,02^d	129,70±2,80^d	16,66±0,52
M	0,17±0,02^b	140,28±3,18^d	36,05±0,33^d
MK	0,20±0,02^d	162,63±0,88	16,840±,44 ^b
MA	0,21±0,01^d	174,21±2,81 ^b	17,05±0,55

3.15. Toluen, CCl₄ ve Methanol Uygulanan Sıçanların Eritrositlerindeki İndirgenmiş Glutasyon (GSH), Total Protein ve MDA Düzeyleri

Eritrositlerdeki indirgenmiş glutasyon (GSH), total protein ve MDA miktarları Tablo 19’da gösterildi. Eritrositler GSH düzeyi bakımından incelendiğinde, kontrol grubuna göre T gruplarında istatistiksel olarak kısmen; C gruplarında belirgin bir azalma olduğu saptandı ($p<0,05$; $p<0,01$). Kontrol grubu ile M grupları karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel bir farklılığın olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Eritrositlerde, toplam protein düzeyi kontrol grubuna göre, T ve C gruplarında oldukça anlamlı bir artış gözlemlendi ($p<0,001$). Toplam protein miktarı kontrole göre, CK ve

CA grubunda kısmi düzeyde bir azalma; TK grubunda ise kısmi düzeyde bir artma belirlendi ($p<0,01$) (Tablo 19). Toplam protein düzeyi bakımından kontrol grubu ile M grupları karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel bir farklılığın olmadığı tespit edildi ($p>0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Toluen, CCl_4 ve metanol kimyasalları verilen sıçanların eritrositlerindeki GSH, Total protein ve MDA değerleri.

Gruplar	GSH ($\mu\text{mol/g}$)	Total protein (mg/g)	MDA (nmol/g)
K	1,36 $\pm$ 0,03	53,02 $\pm$ 2,84	122,38 $\pm$ 1,16
T	1,24 $\pm$ 0,02 ^b	35,54$\pm$2,60^d	141,36$\pm$1,66^c
TK	1,25 $\pm$ 0,02 ^b	61,17 $\pm$ 0,80 ^b	128,23 $\pm$ 1,61
TA	1,24 $\pm$ 0,01 ^b	48,74 $\pm$ 1,03	110,82 $\pm$ 4,80
CCl_4	1,17$\pm$0,01^c	40,45$\pm$1,00^d	121,51 $\pm$ 3,46
CK	1,18$\pm$0,01^c	42,87 $\pm$ 1,42 ^b	79,08$\pm$3,77^d
CA	1,19$\pm$0,02^c	43,51 $\pm$ 2,45 ^b	70,63$\pm$2,06^d
M	1,31 $\pm$ 0,03	47,31 $\pm$ 2,04	128,15 $\pm$ 4,36
MK	1,33 $\pm$ 0,02	50,20 $\pm$ 2,70	106,24 $\pm$ 0,96 ^b
MA	1,32 $\pm$ 0,01	48,36 $\pm$ 2,66	108,98 $\pm$ 1,03 ^b

Eritrositler, MDA seviyesi bakımından incelendiğinde, kontrol grubuna göre T grubunda istatistiksel olarak belirgin bir düzeyde artışın olduğu; TK ve TA grubunda istatistiksel bir farklılığın olmadığı gözlemlendi ($p<0,01$; $p>0,05$) (Tablo 19). MDA düzeyi kontrol grubuna göre CK ve CA gruplarında istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir azalma saptandı ($p<0,001$) (Tablo 19). MDA düzeyi bakımından kontrol grubu ile metanol grupları karşılaştırıldığında, kontrole göre M grubunda istatistiksel bir farklılık olmadığı; MK ve MA gruplarında ise kısmen bir azalma olduğu belirlendi ($p>0,05$; $p<0,05$) (Tablo 19).

4. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

İlaç ve ksenobiyotiklerin toksik etkileri veya iyonize radyasyon gibi çeşitli faktörler tarafından, oksidatif stres ve serbest radikallerin üretimi artar. Toluen, karbontetraklorür (CCl_4) ve metil alkol gibi kimyasallar bu ksenobiyotiklerin başında gelmektedir. Lipid peroksidasyon düzeyinin artması ve antioksidan enzim mekanizmasının yetersiz olması sonucu bazı dokularda oksidatif stresin hasarları daha fazla görülür (Bandyopadhyay vd., 1999).

Toluen organik bir çözücü olarak çok fazla kullanım alanı olan önemli bir kimyasal üründür. Boya, matbaa, ayakkabı ve deri gibi birçok endüstri kolunda çalışanlar bu kimyasal ürünle sürekli karşılaşmak zorundadırlar. Toluene maruz kalmak genelde inhalasyon veya bazı durumlarda deri aracılığıyla olur. İzin verilen sınırlarda bile toluene mesleksi maruziyet eritrositlerin fonksiyonunu etkileyerek dokulara oksijen taşınmasını etkiler. Toluene maruz kalan meslek gruplarında çalışanlara oksidan hasarın engellenmesi amacıyla antioksidan içeriği zenginleştirilmiş diyet verilmesi önerilmektedir.

Deneysel çalışmalarda karaciğer hasarı oluşturmak için pek çok madde kullanılabilmesine rağmen en çok tercih edilenlerden biri karbontetraklorür (CCl_4)'dür. CCl_4 , akut hasarlar oluşturmalarının yanında uzun süreli kullanımı ile kronik hasarlar oluşturarak siroza kadar gitmektedir. CCl_4 ile deneysel olarak oluşturulan karaciğer hasarları insanlardaki karaciğer hasarları modeline uygunluk göstermektedir. CCl_4 'e bağlı oksidatif etki ile oluşan hepatik ve diğer dokulardaki hasarın gösterilmesinde deneysel model olarak sıçanlar çok sık olarak kullanılmaktadır (Gasso vd., 1996; Halim vd., 1997). Bu sebeplerden dolayı karaciğer hasarı oluşturulan sıçan modellerinde, hasarın yanında karaciğeri koruyucu maddelerin çalışılması, bu maddelerin, insanlar üzerindeki potansiyel faydalarını da ortaya koyabilecektir (Giuseppe, 2004).

Yapılan diğer çalışmalarda, CCl_4 'ün hedef organının sadece karaciğer olmadığı, kalp, böbrek ve beyin gibi diğer organlarda da lipid peroksidasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (Kogure vd., 1999). CCl_4 tipik bir toksik ajandır ve toksik etkisi serbest radikal üretimi ile olmaktadır. CCl_4 yağda çözünmediği için hücre membranından kolayca geçebilir. CCl_4 verildiğinde karaciğer, böbrek ve kalp dokusu gibi organlara dağılır ve depo edilir (Sanzgiri vd., 1997).

Alkoller günümüz teknolojisinde geniş bir kullanım alanına sahiptir. Bu alanda etil alkol ve sonrasında da metil alkol en büyük paya sahiptir. Etil alkol, dezenfektan madde olup ispiroto, kolonya, losyon, parfüm ve özel temizlik maddeleri yapımında kullanılsa da en çok içki üretiminde tüketilmektedir. Alkollü içeceklerin ve kolonyaların üretiminde, kullanılan teknolojiye bağlı olarak bir miktar metil alkol oluşmaktadır. Kimi zaman da ucuz olduğu için kar amacıyla katılmaktadır. Metil alkol, etil alkolden çok daha fazla zehirli bir alkoldür.

Gelişen teknolojiyle birlikte alkol kullanımı, ilaçlar, kimyasal ajanlar gibi pek çok etken dokuda akut ve kronik hasarlara yol açar. Bu çalışmada bu tür etkenlerin neden olduğu hasarlara karşı bitkilerin koruyuculuğu araştırılmıştır.

Son zamanlarda hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde tıbbi bitkiler ve bu bitkilerden elde edilen ilaçlara bir yönelim olmaktadır. Doğal olmaları ve daha az yan etkilere sahip olmaları bazı bitkileri popüler hale getirmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), dünya genelinde tıbbi amaçlar için kullanılan 21.000 bitkiyi tanımlamıştır. (Modak vd., 2007). Çeşitli bitki türleri ve bu bitki türlerinden elde edilen yağ ekstrakt ile fitokimyasalların çeşitli hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde antioksidan olarak geleneksel tıpta yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Coşkun vd., 2005; Karthikesan vd., 2010a).

4.1. Sıçanların Ağırlıklarındaki Değişim

Çalışma süresince vücut ağırlığı değeri kontrol grubunda düzenli bir artış göstermiştir. Bununla birlikte TA, CA ve MA gruplarındaki artışın düzenli olduğu; fakat bu artışın sebebini hayvanların normal gelişim periyodunda kazandıkları biyokütle artışının bir sonucu olduğunu düşünmekteyiz. Deneysel çalışmaların başlangıç aşamasından itibaren T ve C grubundaki vücut ağırlığı değerlerinde belirgin bir düzeyde azalma görülmüştür. Çalışma süresince vücut ağırlığı, özellikle keten ekstraktı verilen gruplarda; T ve C gruplarına göre belirgin düzeyde yükseldiği; ancak keten ekstraktı verilen gruplarda kontrol grubuna göre önemli bir artış görülmemiştir (Tablo 4).

Yapılan bir çalışmada erkek sıçanlara toksik bir metal olan kurşun asetat (20 mg/kg) uygulanmış ve böbrek sitotoksitesi üzerine keten tohumu yağının etkileri (1000 mg/kg) araştırılmıştır. Kurşun asetat sıçanın vücut ağırlığında önemli bir azalmaya neden olmuştur. Keten tohumu yağı, uygulamasından 5 gün sonra kilo kaybında herhangi bir değişim

gözlenmemiştir (Abdel-Moneim vd., 2011b). Bu açıdan bakıldığında bulgularımızın önceki bulgularla uyumlu olduğu görülmektedir.

Yapılan bir başka çalışmada ise ağırlıkları ortalama 20 (± 2 gr) gram olan 8 haftalık 60 adet dişi fare (*Mus musculus*, *Bulb-C*) çeşitli formlarda beslenmeye tabi tutulmuştur. Deney süresince farelerin beslenmesi (*ad libitum*) izlenerek tüketilen yem miktarları kaydedilmiştir. Ayrıca hayvanlarda çalışma süresince vücut ağırlığı düzenli olarak kaydedilmiştir. Araştırmaya alınan hayvanların bir kısmına n-methyl n-uresurea (MNU) enjeksiyon ile uygulanmıştır. Keten bitkisi tohumu ise hayvanların besinlerine katılarak, sindirim sistemi yolu ile verilmiştir. Çalışmalarda, 12 haftalık deney süresince hayvanların vücut ağırlıkları, haftalık yem tüketimleri belirlenmiştir. Bununla birlikte, tüm gruplardaki hayvanların vücut ağırlıklarında deneyin başlangıç aşamasına göre bir artış kaydedilmiştir. İstatistiksel olarak önemli bulunmayan bu artışın sebebi hayvanların normal gelişim periyodunda kazandıkları biyokütle artışının bir sonucu olduğu ileri sürülmüştür. Çünkü hem deneysel gruplarda hem de kontrol grubunda sağlanan vücut ağırlığı artışının, birbirine benzer düzeyde olduğu belirlenmiştir (Gökbulut, 2009).

Yuan ve diğerleri (1999) tarafından keten tohumunun antikarsinojenik ve antiteratojenik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada 50 gün boyunca keten tohumu ile beslenen sıçanların vücut ağırlıklarında ortaya çıkan değişim ile çalışmalarımızda elde ettiğimiz bulguların benzerliği, keten tohumunun bireylerde vücut ağırlığı artışına önemli bir etkisinin bulunmadığını göstermektedir.

Yapılan başka bir çalışmada sıçanlara 2 ay süresince haftada 2 defa 0,3 ml/100 gram doku olacak şekilde CCl₄ subkutan olarak verilmiştir. Sıçanların 2 ay sonundaki vücut ağırlıkları takip edilmiş ve sıçanların vücut ağırlığında önemli kayıplar olduğu görülmüştür (Rajesh vd., 2004). Çalışmamız sonunda yalnızca toluen ve CCl₄ verilen sıçanların vücut ağırlığı değerindeki belirgin azalma bu çalışma ile de paralellik göstermektedir (Tablo 4).

4.2. LPO, Total Protein ve GSH Değerlerinin Değişimi

Lipit peroksidasyonun, membran organizasyonu ile fonksiyonunun bozulmasına, protein ve DNA yapısında değişikliklere yol açtığı, aynı zamanda çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasında önemli bir faktör olduğu araştırmacılar tarafından ifade edilmiştir. Kolesterol ve çoklu doymamış yağ asitlerinin hem serbest hemde ester formları *in vivo*'da lipit peroksidasyonun en önemli substratını oluşturmakta, bunlar enzimatik veya nonenzimatik mekanizmalarla oksitlenerek çeşitli ürünler oluşturmaktadırlar.

Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda sağlıklı bireylerin plazmalarında LPO ürünlerinin 1 μM 'ın bile altında olduğu rapor edilmiştir. Lipit peroksidasyonunun kontrolsüz bir şekilde artışı patolojik bozukluklara ve hastalıklara yol açabilmektedir (Niki, 2009). Organizmalarda LPO oluşumuna ise en fazla toksik maddeler neden olmaktadır. Bu toksik maddelere örnek olarak çalışmada da kullandığımız toluen, CCl_4 ve methanol verilebilir.

Toluen güçlü lipofilik özelliği nedeniyle tüm hücreleri etkileyebilir. En büyük etkisi merkezi sinir sistemi üzerinedir. İnhalasyonu takiben toluenin kan düzeyi hızla artar. Eritrositler toluenin tutulması ve taşınmasında önemli bir rol oynar. Toluen kanda başlıca Hb ve plazma proteinleriyle taşınır. Bu durum insan ve sıçan kanında farklılık gösterir. 2 saat süreyle 500 ppm toluen inhale eden sıçanların kanındaki toluenin % 66'sının eritrositlerde bulunduğu, *in vitro* toluene maruziyet ile bu oranın sıçan kanında % 70, insan kanında % 43 kadar olduğu bildirilmiştir (Lam vd., 1990). İnsanlarda kronik toluen inhalasyonunun eritrosit ve lenfosit anormalliklerine neden olduğu bildirilmiştir (Ukai vd.,1993).

Toluen ve metabolitlerinin eritrositler, karaciğer, ince bağırsak, böbrek, beyin gibi dokularda ROS üretimine ve oksidan strese yol açmaktadır (Halifeoğlu vd., 2000; Cara vd., 1991, 1993). Oksijen radikalleri eritrositlerde çoklu doymamış yağ asitleri ve proteinlerle reaksiyona girerek lipit peroksidasyonu ve protein yıkımına neden olur (Srouer vd., 2000). Bu konu ile ilgili olarak boyacılar üzerine yapılan iki çalışmada plazma MDA düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu, Dünderöz vd. (2003)'nin araştırmasında ise tiner koklayan adölesanlarda hem plazma hem eritrosit MDA düzeylerinin yüksek bulunduğu belirlenmiştir (Halifeoğlu vd., 2000; Karagözler vd., 2002). Toluen ve metabolitlerinin karaciğer, ince bağırsak, böbrek, beyin gibi dokuların yanı sıra eritrositlerde de ROS üretimine ve oksidan strese yol açtığına dair bulgular da vardır (Halifeoğlu vd., 2000; Cara vd., 1991, 1993).

Yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda, intraperitoneal olarak uygulanan toluenin etkisiyle beyin, karaciğer, böbrek ve akciğer dokularında ROS oluşumunun hızlandığı ve lipid peroksidasyonlarının arttığı bildirilmiştir. Toluenin ayrıca pulmoner alveoler makrofajlarda ve akciğer mikrozomlarında lipid peroksidasyonlarını başlattığı, karaciğerde ise ileri ROS oluşumunun hızlandırdığına ait deneysel çalışmalar bulunmaktadır (Carlisle vd., 2000).

Yapılan bir başka çalışmada uzun süre toluene maruz kalan ayakkabı ve basım atölyesi işçileri, kronik toksisitenin etkisi altında kaldığını, artan MDA ve protein karbonil miktarları ile işçilerin eritrositlerinin ciddi bir oksidan hasara maruz kaldıkları sonucuna varılmıştır. İşçilerin eritrositleri benzer şekilde bozulan bir oksidan-antioksidan denge ile karşı karşıyadırlar. İşçilerin artan protein karbonil ve MDA seviyelerinin yanında anlamlı olarak azalan GSH-Px aktivitesi bizi artan ROS'a karşı koymaya çalışan bir antioksidan mekanizmanın yetersiz kalması sonucuna götürmektedir (Karabulut, 2007).

Çalışmamızda toluen uygulanan sıçan gruplarındaki MDA seviyelerinin karaciğer dokusunda belirgin, beyin dokusunda kısmen, böbrek dokusunda oldukça belirgin, kas dokusunda ve eritrositlerde MDA artışı oldukça anlamlı düzeyde bulunmuştur (Tablo 15-19). Bulunan bu değerler literatür bilgileri ile paralellik göstermektedir. Fizyolojik şartlarda da organizmada radikaller oluştuğu bilinmektedir. Oksijen türevi radikaller; süperoksit ve hidroksil radikaline kaynak sağlayan hidrojen peroksidin artışına neden olmaktadır. Bunlara bağlı lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA düzeyinde de artış beklenir. Çalışmamızda bazı dokularda ve eritrositlerde MDA düzeyinin artması, toluene bağlı olarak oluşan oksidatif stres sonucu başlayan lipid peroksidasyonunun göstergesi olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, toluen uygulanan sıçanların MDA oluşumu, üzerine altın çilek meyvesi ile keten tohumu ekstraktlarının etkisi incelendiğinde, karaciğer, beyin, kas ve eritrositlerde TK ve TA gruplarının kontrol grubuna yaklaştığı ve bazı dokularda ise kontrol grubu ile aralarında önemli bir farklılığın olmadığı saptanmıştır (Tablo 15, 16, 18, 19). Bu sonucun, oksidatif stres oluşturulmuş sıçanlara uygulanan, altın çilek meyvesi ile keten tohumu ekstraktlarının içerdiği fitokimyasalların hücre ve dokulardaki antioksidan savunma mekanizması üzerine olan destekten kaynaklandığı söylenebilir.

Bitkilerin içerdiği flavonoidlerin alerji, enflamasyon, serbest radikal oluşumu, hepatotoksinler, küfler, virüsler, ülser oluşumu ve trombosit kümeleşmesine karşı biyolojik aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca flavonoidler lipid peroksidasyon olayında, kapiller geçirgenlik ve kırılabilirliği azaltmada rol oynamaktadırlar (Berner ve O'Donnell 1998; Cook ve Saman 1996).

Yüksek miktarda flavonoid alımı (yaklaşık 30 mg/gün) ile düşük miktarda alım (<19 mg/gün) karşılaştırıldığında koroner kalp hastalıklarında yaklaşık %50 oranında bir azalma görülmüştür. Keten tohumunda bulunan başlıca flavonoidler flavan C- ve O-glikositlerdir (Mazza, G., 1998). Keten tohumunda flavonoidlerin içeriği 35 - 71 mg/100 g arasında

değişmektedir. Bu düzeye kültür çeşitliliği ve çevresel faktörler etki etmektedir (Cook ve Saman 1996).

Yağlı tohumlarda fenolik asitler, benzoik ve sinnamik asitlerin hidroksile edilmiş türevleri de oluşur Keten bitkisi tohumunda 8-10 g/kg toplam fenolik asit, 5 g/kg esterleşmiş fenolik asit ve 3-5 g/kg eterleşmiş fenolik asit bulunmaktadır. Toplam ve esterleşmiş fenolik asitlerin düzeyi kabuksuz ve yağsız keten tohumunda sırasıyla 81 ve 73.9 mg/100 g'dır. Bu ürünlerde bulunan başlıca fenolik asitler trans-ferulik (% 46), transsinapik (% 36), p-kumarik (% 7.5) ve trans-kaffeik (% 6.5) asittir (İşleroğlu vd., 2005). Yağlı bir bitki olan keten tohumunun yüksek antioksidan etkiye sahip olduğundan dolayı diyetle mutlaka bulunması önerilebilir.

Diyetin temel fitoöstrojen bileşiklerleri olan lignanlar, bitki hücre duvarı ligninlerinin önemli bir kısmını oluşturduğu için pek çok bitkide, düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Lignanlar tahıl, sebze ve meyvelerde yaygın olarak bulunurlar, en iyi kaynakları ise keten tohumudur. Fitoöstrojenlerin, özellikle izoflavonların, antioksidan özellikleri *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla gösterilmiştir. İzoflavonlar, serbest radikalleri doğrudan veya antioksidan-süpürücü enzimleri etkileyerek, oksidatif DNA hasarını önleyebilirler (Djuric vd., 2001). Yaptıkları araştırmada, reaktif oksijen türlerinin neden olduğu lipid peroksidasyonuna dört farklı fitoöstrojenin etkileri incelenmiş, izoflavonların kimyasal yapıları ile antioksidan aktiviteleri arasında ilişki gösterilmiştir (Toda vd., 1999).

Yapılan bir çalışmada *Linum usitatissimum* etanol ekstraktlarının (EELU) sıçanlarda böbrek koruyucu rolünü belirlemek için Wistar cinsi erkek sıçanlara (200-250g) 0.gün nefrektomi yapılmış, sıçanlar, her grupta 8'er tane olacak şekilde 4 gruba ayrılmıştır. Bunlar (I) kontrol grubu, (II) böbrek iskemisi reperfüzyon (RIR), (III) RIR + EELU 200mg/kg ve (IV) RIR + EELU 400mg/kg gruplarıdır. 200 mg/kg'da EELU'nun RIR'a bağlı böbrek hasarında sınırlı olarak böbrek koruyucu rol oynadığı görülmüştür. 200 mg/kg EELU oral yolla uygulaması: idrar akışı ve serum kreatinin düzeylerini önemli ölçüde azaltmış, GSH düzeyini ise arttırmıştır. Ayrıca hücresel nekroz azalmış, renal hücre canlılığı artmış ve RIR bağlı yaralanma sonrası böbreğin mimari yapısı korunmuştur. Sonuçta, EELU RIR'a bağlı oksidatif hasarı azaltmış, endojen antioksidanlardan SOD, GSH, GST ve GPx düzeylerinde ve zara bağlı $Na^+ K^+$ -ATPaz enzimi ve Mg^{+2} ATPaz enzimi düzeylerinde önemli bir artış; lipid peroksidasyon ürünü olan MDA seviyesinde ise önemli bir azalış gözlenmiştir (Arvindkumar vd., 2011).

Yapılan diğer çalışmalarda, keten tohumunun, lipid bozuklukları önlemedeki potansiyel bir öneme sahip olduğu belirtilmiştir (Abdel-Moneim vd., 2011a; Abdel-Moneim vd., 2011b). Keten tohumunun LPO azaltıcı etkisi, içerdiği antioksidanlara ve lignan kaynağı olmasına bağlı olduğu vurgulanmıştır (Abdel-Moneim vd., 2011a; Newairy vd., 2009).

Yapılan bir diğer çalışmada erkek sıçanlara toksik bir metal olan kurşun asetat (20 mg/kg) uygulanmış ve böbrek sitotoksitesi üzerine keten tohumu yağının etkileri (1000 mg/kg) araştırılmıştır. Bu çalışmada kurşun asetatlı sıçanlara uygulanan keten tohumu yağının bu gruptaki sıçanlarda, GSH seviyeleri ve GPx, GR, SOD ve GST düzeylerinin kontrol grubu değerlerine yakın olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada, kurşun asetat ve keten tohumu yağı uygulanan grupta, böbreğin histopatolojisinde yani böbrek fonksiyonu ve antioksidan durumu gibi faktörlerde önemli bir iyileşmeye neden olmuştur. Keten tohumunun bu pozitif yöndeki etkisinin lignan varlığı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Abdel-Moneim vd., 2011b).

Çalışmamızda ise böbrek dokusundaki kontrol grubu ile toluen uygulanan grup kıyaslandığında MDA düzeyinin T grubunda oldukça anlamlı bir artış gösterdiği, ekstrakt uygulanan gruplarda ise bu artışın belirli seviyelerde olduğu saptanmıştır. GSH seviyesinde ise kontrol grubuna göre T grubunda oldukça belirgin bir azalış bulunmuştur. Kontrol grubu ile ekstrakt verilen gruplar arasında GSH seviyesi bakımından istatistiksel bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Bulgularımız mevcut benzer çalışmalar ile paralellik göstermektedir (Tablo 17).

Altın çilek meyvesinde withanolid ve physalins gibi tıbbi bileşenlerde mevcuttur (Puente vd., 2011). Altın çilek yaygın olarak halk hekimliğinde kullanılan bir tıbbi bitkidir (Wu vd., 2006). Kökleri ve yaprakları kullanılarak oluşturulan ethanol ekstresi ile yapılan bir çalışmada, tümör hücrelerinin gelişimini engellemede etkili olduğu gösterilmiştir (Zavala vd., 2006). Temel bileşenlerinden olan, physalin A, B, D, F ve glikozidler de antikanserojen aktivite göstermektedir (Wu vd., 2004a,b). Physalin B ve F bileşeni, lenfositlerin üremesini baskılayıcı etki yapmaktadır. Ayrıca bu bileşenler, hem makrofajların aktivasyonunda hem de sitokinlerin üremesinde engelleyici aktivite göstermişlerdir. Bu aktiviteler, enflamasyonun azalmasına yardımcı olmaktadır. Bu yüzden altın çilek, immün sistem hastalıklarında kullanılmaktadır (Rodríguez ve Rodríguez, 2007).

Bulgularımızda: kontrol grubu, kimyasal uygulanan gruplar ve altın çilek ekstraktı uygulanan gruplar MDA düzeyi bakımından kıyaslandığında, altın çilek ekstraktı

uygulanan gruplardaki MDA artışının kimyasal uygulanan gruplara göre belirli seviyelerde azalma olduğu saptanmıştır. İndirgenmiş glutatyon seviyesinde ise T grubunda kontrol grubuna göre oldukça belirgin bir azalma bulunmuştur. Kontrol grubu ile altın çilek verilen gruplar arasında indirgenmiş glutatyon seviyesi bakımından istatistiksel bir farklılık olmadığı saptanmıştır (Tablo 15-18). Altın çilek meyvesinin bu olumlu etkisini bileşimindeki fitokimyasallara ve fenolik bileşenlere bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Bu düşüncemizi destekleyen farklı çalışmalar bulunmaktadır. Atın çileğin sulu ekstraktının fitokimyasal araştırmasında majör bileşen olarak fenol ve saponin flavonoidlerinin bulunduğu belirtilmiştir. Bu bileşenlerin antioksidan aktiviteye sahip olduğu vurgulanmıştır (Arun, M ve Asha, V.V., 2007). Ayrıca başka bir çalışmada da altın çileğin antioksidan özelliğe sahip olduğu belirtilmiştir (Wu vd., 2005).

Eritrositlerin MDA düzeyinde kontrol grubuna göre T grubunda önemli bir artış belirlenmiştir. TA grubunda ise MDA düzeyi bakımından kontrol grubu ile aralarında istatistiksel bir farklılığın olmadığı gözlenmiştir. Eritrositlerin MDA düzeylerini ve GSH seviyesini incelersek, kontrole göre T grubunda MDA düzeyinde önemli bir artış; GSH miktarında ise kontrol ile T grubunda kısmen bir farklılığın olduğu saptandı (Tablo 19). Bunun nedenlerini toksik maddenin dokudaki konsantrasyonuna, dokunun yapısına ve eritrositlerdeki konsantrasyonuna bağlı olduğunu söyleyebiliriz.

Serbest radikallerin neden olduğu doku hasarının tespiti, radikal hasarının engellenmesi veya ortadan kaldırılması amacıyla şimdiye kadar birçok antioksidan molekül denenmiştir. CCl_4 'ün ortaya çıkardığı karaciğer harabiyetini önlemede flavonoidlerin önemli bir antioksidan olarak olumlu bir etki yaptığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Yapısında major olarak flavonoid ve antosiyaninleri içeren Chitosan uygulanmasının, CCl_4 ile deneysel olarak karaciğer hasarı oluşturulmuş sıçanlarda lipid peroksidasyonunu ve bu yolla karaciğer hasarı oluşumunu inhibe ettiği rapor edilmiştir (Lai vd., 1994).

Bilindiği gibi CCl_4 karaciğerde sitokrom P450 sisteminde metabolize olur ve bu sırada öncelikle stabil olmayan başlangıç metaboliti triklorometil ($CCl_3^{\cdot}$) serbest radikali oluşur. Triklorometil radikali direkt olarak kovalent modifikasyonla biyolojik moleküllere bağlanarak, membran lipidlerinden H^+ iyonunu ayırarak lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonu oluşturmaktadır. Peroksidasyon ürünleri olan peroksitler protein sentezini ve bazı enzimlerin aktivitesini inhibe etmektedir (Witko-Sarsat vd., 1997). Bu olayları takiben

serbest radikal üretimi karaciğerde antioksidan savunmaları aşar; bu da hücre membranlarının oksidatif yıkımı ve ciddi doku hasarı ile sonuçlanır (Rao, 1996).

Çalışmamızda da doku MDA düzeylerinin yüksek olması CCl_4 'ün etki mekanizmasını açıklamaktadır. CCl_4 'den karaciğerde sitokrom P450 aktivasyonu ile triklorometil ($\text{CCl}_3\cdot$) radikali oluşur. Bu da, hemen hücre zarı ile reaksiyona girer. Doymamış yağ asitleri ile kovalent bağ oluşturarak oksijen varlığında hızla triklorometil peroksite ($\text{CCl}_3\text{O}_2\cdot$) veya hidrojen atomlarını kaybetmiş olan kloroform formuna dönüşür (Kanter vd., 2003; Gasso vd., 1996). Bu radikaller çoklu doymamış yağ asitlerinden hidrojen alarak lipid peroksidasyon zincirini başlatırlar. Lipit peroksidasyonu biyolojik membranların yapısını dramatik olarak değiştirir, hastalıkların patogeneğinde rol oynayan şiddetli hücre hasarına neden olur (Williams ve Burk, 1990; Zhang vd., 2005).

Çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olan bir çalışmada da CCl_4 verilen olgularda karaciğer lipid peroksidasyon seviyelerinde anlamlı artış saptanırken, *Vitis vinifera* (asma) ekstraktlarının verilmesiyle MDA düzeylerinde anlamlı gerileme saptanmıştır (Shidhu, 2004).

Sıçanlarla yapılmış diğer bir araştırmada 2 ay süresince haftada 2 kez her 100 g vücut ağırlığı için 0,3 ml subkutan CCl_4 olarak verilen ratların karaciğer ve böbrek dokularında MDA ve konjuge dienlerin arttığı ve bu artışın lipit peroksidasyonu için bir gösterge olduğu ifade edilmiştir. Karaciğerde MDA ile çapraz bağlanmaya bağlı enzimlerin inaktive olması ve karaciğerde lipit peroksidasyonunun artmasına bağlı olarak CCl_4 verilen grupta SOD aktivitesinin azaldığı ifade edilmiştir. Lipit peroksidasyonunun daha fazla artması süperoksit radikallerinin daha fazla artarak birikmesine neden olur. GSH lipofilik bağlanarak konjugasyon reaksiyonları için bir enzim görevi görür. CCl_4 toksisitesi sırasında ilaç metabolizmasının total bir inhibisyona uğradığı ve bu nedenle de çalışmada GSH aktivitesinin azalmış olduğu rapor edilmiştir (Rajesh ve Latha, 2004).

Çalışmamızda kullanılan toluen, CCl_4 ve metanol genel olarak dokularda ve eritrositlerde total protein miktarı bakımından bir azalma göstermiştir. Buna rağmen, bitki ekstraktları uygulanan dokuların çoğunda total protein miktarını korunduğu saptanmıştır. Bitki ekstrakt verilen gruplarda total protein miktarının kimyasal uygulanan gruplara göre korunması yapılarında yoğun olarak temel protein içerdiğini düşündürmektedir. Bununla beraber çalışmamızdaki tüm dokularda ve eritrositlerde C ile M gruplarında MDA düzeyinde artış göstermiştir. Toluene uygulanan gruptaki bazı dokularda ve eritrositlerde MDA düzeyinin artışının açıklaması gibi C ve metanol uygulanan gruplar içinde geçerli

olduğunu düşünmekteyiz. Bu sebeple MDA ksenobiyotiklere bağılı olarak oluşan oksidatif stres sonucu başlayan lipid peroksidasyonunun göstergesi olmuştur. Yine tüm dokularda ve eritrositlerde altın  ilek meyvesi ile keten tohumu ekstraktı uygulanan gruplarda MDA düzeyi, kimyasal uygulanan gruplara göre azalma göstermiştir. Bu sonuçların kullandığımız altın  ilek meyvesi ile keten tohumu ekstraktlarının fenolik madde içerdiğini ve bu tür bileşiklerin antioksidan madde gibi davrandığını göstermektedir.

Yapılan bir çalışmada, wistar cinsi erkek sıçanlar kullanılarak oral yolla CCl₄ uygulanmıştır. CCl₄ uygulanması MDA seviyesini önemli ölçüde artırmış ve GSH seviyesini de azaltmıştır. Bu araştırmada altın  ilek yapraklarının farklı ekstraktları (500 mg/kg ethanol, 500 mg/kg hekzan ve 500 mg/kg su) sıçanlara uygulanarak antihepatoksik aktivitesi ölçülmüştür. Bu üç ekstraktın tümünde de MDA seviyesi azaldığı ve GSH seviyesinin arttığı belirtilmiştir. Farklı ekstraktlar arasında en yüksek aktivite ise sulu ekstraktın olduğu belirtilmiştir. Ayrıca histopatolojik araştırmalarda da CCl₄'  n başlattığı karaciğer hasarını ekstrakt ile tedavi edildiği teyit edilmiştir. Ekstraktla tedavi edilen sıçanların biyokimyasal serum ve hematolojik parametreleri kontrol grubu ile kıyaslandığında önemli bir değişiklik göstermediği belirtilmiştir (Arun ve Asha, 2007).

Altın  ilekle ilgili yapılan bir çalışmada, sulu *Physalis peruviana* ekstraktının (PPWE) antioksidan aktivitelerini ve sıçanlarda hepatoksisite (APAP) bağılı asetaminofene karşı koruyucu etkisi incelenmiştir. Antioksidan tahlilinde farklı modeller kullanılmış ve PPWE doza bağımlı bir artış göstermiştir. Bu  alışma sonucunda sıçanlarda APAP bağılı karaciğer hasarına karşı PPWE'nin g    antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Chang vd., 2008). *Physalis* altın çilekte ve birkaç bitkide bulunur. *Physalis*'in olası antidiyabetik, hipolipidemik ve antioksidan etkilerini araştırmak için tasarlanmış başka bir çalışmada ise, diyabetik sıçanlara günde tek bir seferde, 1 ml dozunda sulu *Physalis peruviana* ekstraktı verilerek 21 gün boyunca uygulama yapılmıştır. Diyabetik sıçanlarda kan şekeri, serum insülin ve pankreatik insülin, troponin, tümör üzerindeki etkisi, nekroz faktörü (TNF), interlökin 6 (IL-6), vasküler endotelyal, büyüme faktörü (VEGF), serotonin, dopamin ve malondialdehit (MDA) düzeyleri ölçülmüştür. Bu  alışma *Physalis*'in pankreas beta hücrelerinin anti-serbest radikaller üzerine etkisini gösterdiği ilk çalışma olmuştur (Hassan ve Ghoneim., 2013).

Keten tohumu, lipid bozuklukları önlemede potansiyel rolüyle giderek artan bir öneme sahiptir (Abdel-Moneim vd., 2011a; Abdel-Moneim vd., 2011b). Kronik hastalıklara, göğüs ve kolan kanseri risk faktörlerine karşı da oldukça etkilidir (Pool vd.,

2000). Yapılan bir çalışmada, kimyasal bir mutasyon ajanı olan metil nitrozurea (MNU) uygulamasına maruz kalmış olan farelerde toksik etkilere karşı koruyuculuğu olup olmadığının belirlenmesi için keten tohumu kullanılmıştır. MNU uygulaması yanı sıra, deney süresince keten tohumlu diyetle beslenen farelerde karaciğer kesitleri genellikle normal histolojik yapıda izlenmiş ancak yer yer lokal nekroz alanları da dikkat çekmiştir. Bu durum MNU uygulaması ile birlikte olduğunda keten tohumunun kısmen toksik etkinin azaltılmasında olumlu rolü olabileceğini düşündürmüştür (Gökbulut, 2009).

Bitkiler çeşitli miktarlarda lignan içermektedirler. Bunlar insanlarda östrojenik aktivite gösteren iki temel bileşiği, enterolakton ve enterodiolü vermektedirler. Özellikle de keten tohumu önemli miktarda lignan içermektedir. Keten tohumundaki fenolik lignanlar ve diğer fitoöstrojenler antioksidan aktiviteye sahiptir (Newairy vd., 2009).

CCl_4 ile oluşturulan karaciğer hasarına karşı onarıcı etkilerini değerlendirmek için birçok izoflavon türevi ile çalışmalar yapılmıştır. Üstündağ ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; soya izoflavonlarının deneysel olarak oluşturulmuş CCl_4 hasarına bağlı olarak gelişen karaciğer harabiyetini önlemede etkili olduğu, artmış olan lipid peroksidasyon ürünlerini azalttığı ve soya izoflavonlarının antioksidan özelliğe sahip paraoksonaz enzimini stimüle edici etkisi olduğu gösterilmiştir (Splettstoesser ve Werner, 2002).

Sonuçlarımızı destekleyen bitkisel kaynaklı çoğu araştırmada da deneysel aşamada kullandığımız benzer dokular üzerine oluşturulan oksidatif strese karşı fitokimyasalların koruyucu özellikleri ortaya konmuştur. Ayrıca çalışmamızda C ve M gruplarındaki total protein seviyelerine baktığımızda, dokularda ve eritrositlerde aynı kimyasalın farklı etkide bulunduğu gözlemlenmiştir (Tablo 15-19). Bu sonuç, bize kimyasalların eritrositlerdeki ve dokulardaki konsantrasyonu ile dokunun yapısına bağlı olarak meydana geldiğinin düşündürmektedir.

Özşahin (2010)'in yaptığı çalışmada Wistar sıçanlarda, $FeCl_2 + H_2O_2$ intraperitoneal yolla uygulanıp oksidatif hasara maruz bırakılmıştır. Bu sıçanlara kayısı ve üzüm ekstraktları verilerek bazı dokularda LPO'yu önlemedeki etkileri incelenmiştir. Bu ekstraktların LPO'yu önlemesi özelliklerinin yanında antioksidan moleküllerin aktiviteleri üzerine de olumlu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışma sonunda meyve ekstraktlarının sıçanlarda farklı dokularda farklı parametreler üzerine etkili olduğu gözlemlenmiştir.

Yapılan bir çalışmada intraperitoneal olarak cisplatin ile oluşturulan hepatoksisite üzerine antioksidan özellikleri bilinen domates ve kara üzümün etkileri araştırılmıştır.

MDA'nın cisplatin grubunda kontrole göre yüksek, kara üzüm verilen grupta cisplatin grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır, ayrıca CAT aktivitesi de kara üzüm grubunda cisplatin grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır. CCl₄ gibi karaciğer hasarına neden olan cisplatinli grup histopatolojik olarak da anlamlı derecede artmış fibrozis gözlenmiştir. Domates suyu ve kara üzüm (kuru) alan gruplarda ise bu fibrozisin derecesi daha hafif olduğu saptanmıştır (Gutteridge ve Halliwell, 1994).

CCl₄ verilerek hasar oluşturulan Wistar sıçanlarda karaciğer, kalp ve böbrek dokuları üzerine geleneksel Çin Tıbbında kullanılan Ginsengin antioksidan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, kontrol grubuna 7 gün süreyle intraperitoneal olarak serum fizyolojik uygulanırken, CCl₄ grubuna 10 ml/kg olacak şekilde bir kez CCl₄ enjekte edilmiştir. Çalışma sonunda, CCl₄ verilen grupta karaciğer, kalp ve böbrek dokusunda güçlü bir oksidatif stres olduğu, buna bağlı olarak antioksidan enzimlerden GSH-Px ve SOD aktivitesi ile GSH düzeyi belirgin olarak azalırken, MDA ve NO seviyelerinin arttığı belirtilmiştir (Karadeniz vd., 2009). Farklı uygulama yöntemleriyle ve farklı dozlarda CCl₄ verilerek yapılan çeşitli çalışmalarda; karaciğer ve böbrek dokularında lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığı, buna karşılık GSH seviyesinin anlamlı bir azalma gösterdiği rapor edilmiştir (Güven vd., 2003; Manna vd., 2006; Rajesh ve Latha, 2004; Tirkey, 2005).

CCl₄'ün de içinde yer aldığı ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda GSH'ın rolü önemlidir (Güven vd., 2003). GSH bütün memeli dokularında bulunmasına rağmen, en fazla bulunduğu doku karaciğerdir. Karaciğer dokusundaki bulgularımız ile literatür bilgileri karşılaştırıldığında sonuçların uyumlu olduğu ve CCl₄ grubunda ciddi hasarlar belirlenmiştir.

Aydın (2012)' nın yaptığı çalışmada sıçanlara CCl₄ intraperitoneal yolla uygulanarak oksidatif hasara maruz bırakılmıştır. Bu çalışma sonucunda eritrosit, böbrek ve karaciğer dokularında CCl₄ verilen gruplarda GSH kontrasyonunun azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca, beyin ve karaciğer dokularında da lipid peroksidasyonun artışı göstergesi olan MDA'nın yükseldiği tespit edilmiştir. Bu oksidatif hasara maruz kalan sıçanlara karadut ve ceviz ekstraktları uygulanmış, bu ekstraktların beyin, böbrek ve karaciğer dokularında LPO oluşumuna karşı koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada karadut ve ceviz ekstraktlarının farklı dokularda glutatyon ve total protein seviyesi üzerinde farklı etki gösterdiği saptanmıştır.

Wistar albino cinsi sıçanlara CCl₄ uygulanarak yapılan bir çalışmada kalp dokusunda MDA düzeyi CCl₄ grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu

çalışmamız kalp dokusunda aynı zamanda GSH düzeyi de kullanılan CCl₄ grubunda anlamlı bir artış göstermiştir. GSH-Px enzimi peroksitleri temizlemek için hidrojen donörü olarak GSH'a ihtiyaç duymaktadır. Hem GSH'ın hem de GSH-Px'in CCl₄ kullanılan grupta artmış olması, GSH sentezinde rol alan ve (-) feedback ile GSH sentezini kontrol altında tutan glutatyon sentetaz enziminin aktivitesinin artmış olabileceğini düşündürmektedir (Şahin, 2011).

Çalışmamızda da bitki ekstraktlarının GSH seviyesinin sıçanlarda farklı dokularda farklı etkilere sahip olduğunu gözlemledik. Dokulardaki GSH seviyesinin genel olarak kimyasal uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre bir azalma; ekstrakt verilen gruplarda da kimyasal uygulanan gruplara göre bir artış saptanmıştır (Tablo15-19).

GSH seviyelerindeki bu artmanın ya da koruyucu etkinin bitki ekstraktlarının antioksidan özelliğine bağlanabileceği gibi toksik maddelere karşı bir adaptasyon mekanizması olduğu söylenebilir. Çünkü GSH, oksidatif strese karşı savunma sisteminin en önemli basamağını oluşturmaktadır (Ahmed vd., 2000). Oksidatif stresin zayıf olduğu durumlarda devreye giren adaptasyon mekanizmaları sonucunda GSH düzeyi artmaktadır. Normal fizyolojik koşullar altında GSSG, NADPH bağımlı bir enzim olan GSH reduktaz tarafından GSH'a indirgenir ve bu şekilde bir redoks döngüsü meydana gelir. Hücrenin indirgeme kapasitesi yetersiz kaldığında GSH/GSSG oranında azalmalar meydana gelir (Cnubben vd., 2001). Çalışmamızda da dokularda GSH azalmasının nedeni: sıçanlara toluen, CCl₄ ve metanol uygulanmasıyla buradaki antioksidan savunma sistemini yavaşlattığı kanaatindeyiz.

Ayrıca çalışmamızda toksik madde uygulanan, C grubuna ait kas dokusunda ve M grubuna ait eritrositlerde, GSH seviyesinde bir azalma olmadığı gözlenmiştir. Bunun nedeni, CCl₄'ün dokudaki konsantrasyonuna ve dokunun yapısına bağlı olarak meydana geldiği söylenebilir. Çünkü GSSG miktarının artması durumu NADPH üretim yollarındaki herhangi bir bozukluğu göstermekte ya da enzimin inaktivasyonu sonucu hücre içi GSH seviyesinin azalması anlamına gelmektedir.

Hücre tipine bağlı olarak değişiklik göstermekle beraber GSH'ın hücre içi konsantrasyonu yaklaşık 0.5-10 mM düzeyindedir. Karaciğer konsantrasyonu ise 4-8 mM'dır. Hücrede total GSH'ın % 5'inden daha azı okside formda bulunur (Reed, 2001).

Ayrıca, Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD), pentoz fosfat yolunun ilk ve hız sınırlayan enzimidir (Şaşmaz, 2009). Organizmaların maruz kaldığı çeşitli ksenobiyotiklerin etkileri ve diyabet gibi metabolik rahatsızlıklar sonucu G6PD enzim

aktivitesi azaldığından dolayı pentoz fosfat yolunun aktivitesinin de azaldığı bildirilmiştir (Abdel-Rahim vd., 1992). Pentoz fosfat yolunun temel görevi, NADPH ve beş karbonlu şekerler sağlamaktır. NADPH, okside glutatyonun tekrardan indirgenmiş hale dönüşümünü sağlayan glutatyon redüktaz enziminin kofaktörü olarak görev yapar ve GSH miktarıyla ilişkilidir (Şaşmaz, 2009). Çalışmamızda sıçanların bazı dokularında GSH düzeyinde ortaya çıkan farklılıkların pentoz fosfat yolunun aktivitesinin azalması neticesinde NADPH düzeyindeki azalmadan kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

NADPH hücrel antioksidan sistem için merkezi öneme sahiptir. Birçok hücrede antioksidan sistem başlıca GSH, CAT ve SOD'dan oluşmakta ve bu sistemin yenilenmesi ve aktivitesi NADPH'a bağlıdır (Xu vd., 2010).

Deneyisel çalışmamızda toluen, CCl₄ ve methanol uygulanan sıçanların eritrositlerindeki indirgenmiş GSH seviyesi altın çilek ve keten tohumu ekstraktı verilmesiyle aralarında belirgin bir farklılığın olmadığı tespit edilmiştir. Kullandığımız ekstratların LPO üzerindeki düşürücü etkileriyle indirgenmiş GSH seviyesini koruma özelliği ile aynı aktiviteye sahip olmadığı belirlendi. Kontrol grubunda daha belirgin olan bu farklılığın nedenin ise bitki ekstraktlarının fitokimyasal içeriğinden dolayı eritrositlerde antioksidan bileşiklere gerek kalmadan LPO'nun engellenmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Sonuçlarımıza benzer olarak Özşahin ve diğerlerinin (2011) yaptığı deneyisel uygulamada, kayısı (Hacıhaliloğlu) ve üzüm (Banazı Karası) meyvelerinin metanolik ekstraktlarının FeCl₂+H₂O₂ enjeksiyonu ile oksidatif stres oluşturulan sıçan eritrositlerindeki glutatyon miktarları üzerine olumlu bir etkisinin LPO kadar olmadığı saptanmıştır.

Organizmalarda oksidatif stres oluşturan metil alkol (methanol) ile ilgili çalışmalar etil alkol (etanol) ile ilgili mevcut çalışmalara göre daha azdır. Bu kimyasalların vücuda alınması daha çok alkol tüketimiyle ilgili olmaktadır. Ayrıca fason içkilerde, üreticilerin kâr amacı ile methanol kullanması, insan sağlığını tehdit edici yöndedir.

Alkol tüketimi, karaciğer ve karaciğer dışı dokularda oksidatif stresi indükleyerek lipid peroksidasyonuna (LPO) yol açmaktadır (Ishii vd., 1997; Nordmann vd., 1992). Karaciğerde meydana gelen etanol metabolizmasının erken fazında tam oksidasyon ile ortaya çıkan oksijen radikalleri ve asetaldehit artışı hücre içi redoks durumunu belirgin olarak değiştirmektedir (Zima vd., 2001). Ayrıca etanol ve başlıca metaboliti asetaldehit, metabolize olamadığı diğer dokularda, serbest radikal türlerinin oluşumuna yol açar ve bu

dokularda prooksidan etki sonucu alkolle ilişkili toksisite ve hasardan sorumludur (Nordman vd., 1990; Nordmann, 1994).

Vücuda alınan alkolün büyük bir kısmı, karaciğerde oksidatif metabolizma adı verilen bir seri reaksiyon sonucu vücuttan atılır. Alkolün en önemli enzimatik yıkımı, oldukça reaktif ve toksik bir molekül olan ve alkole bağlı gelişen karaciğer hasarında önemli rol oynayan asetaldehite dönüşümü sağlayan alkol dehidrojenaz enzim aktivitesi ile gerçekleşir (Tuma ve Casey, 2003). Asetaldehit ve lipid peroksit türevli aldehyitler (MDA ve HNE) kimyasal olarak çok reaktif oldukları için, alkol tarafından indüklenen karaciğer hasarının nedeni olarak düşünülmektedir (Tuma ve Casey, 2003).

Alkolik karaciğer hastalığı olan kişilerde, alkolün toksik yıkım ürünü olan asetaldehitin GSH düzeylerinde görülen düşüşlerin nedeni olarak gösterilmektedir (Van De Castele vd., 2002). GSH bazı ROS'lar (hidroksil radikali) ile doğrudan reaksiyona girerek detoksifikasyonu da sağlar (Wu ve Cederbaum, 2003).

Etanol ve asetaldehitin metabolizması sonucu ortaya çıkan toksik metabolitlerin konjugasyonu ve reaktif oksijen türevlerinin nötralizasyonu, GSH gibi antioksidanların intra ve ekstra hücresel içeriğini düşürür (Grattagliano vd., 1996). Yapılan çalışmalarda kronik alkoliklerde plazma ve eritrosit GSH konsantrasyonlarının düştüğü gözlenmiştir. Karaciğerde GSH sentezinin ve salımının zayıflaması bu düşüşün nedeni olarak belirtilmektedir (Grattagliano vd., 1996).

Etanolün oksijen radikalleri oluşturduğu, GSH sentezini tutup dokulardaki GSH değerlerini tükettiği, MDA değerlerini artırdığı ve insanlarda ve deney hayvanlarında anti oksidatif savunma sistemine genellikle zarar verdiği bilinmektedir (Speisky vd., 1985; Genc vd., 1998). Yaptığımız çalışmada methanol: karaciğer, beyin ve kas dokularında MDA düzeyini yükselttiği, GSH düzeyini ise düşürdüğü saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında methanol ile etanolün oksidatif strese karşı benzer tepkiler gösterdiğini düşünmekteyiz.

Yapılan bir araştırmada sıçanlarda alkol ile indüklenen testis dokusundaki hasarlara karşı kayısının iyileştirici etkisinin olduğu belirlenmiş ve ayrıca MDA seviyesinin kayısı ile beslenen sıçan gruplarında azaldığı tespit edilmiştir (Kurus vd., 2009). Dixit ve Kar (2009) bazı bitki kabuklarının (kabak, turp, havuç, bezelye) ferik sülfat, hidrojen peroksit ve karbon tetraklorür ile oluşturulan lipit peroksidasyonuna karşı karaciğerde koruyucu etkilerinin olduğunu, bu değişimin ise çalışmalarında kullandıkları bitki kabuklarının içerdiği polifenol ve flavonoid içeriğinden kaynaklandığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmalara paralel olarak methanol ile oksidatif hasara maruz bırakılmış sıçanlara altın çilek meyvesi ile keten tohumu ekstraktı uygulanan MK ve MA gruplarında, beyin dokusunda indirgenmiş GSH seviyesinin kontrol grubuna yaklaştığı belirlenmiştir. Kas dokusunda da MK ve MA gruplarının kontrol grubuna göre GSH seviyesinin arttığı, MDA ve total protein seviyesinin kontrol grubuna yaklaştığı belirlendi (Tablo 16, 18). Ksenobiyotiklere karşı bu koruyucu etkilerin çalışmamızda kullandığımız bitkilerin içerdiği polifenol, flavonoid ve lignin içeriklerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

4.3. Yağ Asidi Bileşiminin Değişimi

Fosfolipitler hücre zarının en önemli bileşenlerinden biridir. Bazı kimyasal maddelerin sebep olduğu çeşitli rahatsızlıklarda ve diyabette plazma, aort, böbrek, kalp ve karaciğer dokularında fosfolipit düzeyinde değişiklikler meydana gelmektedir. Ayrıca dokularda araşidonik ve palmitoleik asit düzeyinin azaldığı, linoleik ve eikosatrienoik asit (20:3, n-6) (dihomo- γ -linolenik asit) düzeyinin arttığı da ileri sürülmüştür. Ortaya çıkan bu değişikliklerin toksik madde ve hastalığa neden olan etkenin delta 9, delta 6 ve delta 5 desaturaz aktivitesinin baskılanmasından dolayı ortaya çıktığı ifade edilmiştir (Nishida vd., 1998). Hastalık koşullarında ve kimyasal maddeye maruz kalındığında bu enzimlerin aktivitesi baskılandığından dolayı enzimlerin sorumlu olduğu metabolik yollarda çeşitli yağ asidi metabolitlerinin biriktiği ya da azaldığı gözlenmiştir. Memelilerde çoklu doymamış yağ asidi biyosentezi linoleik, α -linolenik ve oleik asitten delta 5 desaturaz ve delta 6 desaturaz aracılığı ile gerçekleşmektedir (Brenner, 2003; Nakamura ve Nara, 2004). Delta 6 desaturaz, araşidonik asit biyosentezinin ilk enzimi olup aynı zamanda hız sınırlayıcı basamağını oluşturmaktadır (Nishida vd., 1998).

Bulgularımızda; toluen uygulanan sıçanların karaciğer dokusundaki doymuş yağ asidi bileşiminin kontrol grubuna göre palmitik ve stearik asit miktarının (16:0, 18:0) önemli derecede azaldığı saptanmıştır. Bununla beraber CCl₄ uygulanan sıçanların karaciğer dokusundaki stearik asit (18:0), araşidonik asit (20:4 n6) düzeyinde de kontrol grubuna göre önemli azalmalar belirlenmiştir. T grubunda oleik asit (18:1n-9), linoleik asit (18:2 n6) düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı azalmalar tespit edilmiştir.

Bitki ekstraktı verilen TK, TA, CK ve CA gruplarında ise bazı yağ asidi düzeylerinde toksik madde uygulanan gruplara göre artış gözlemlendi. Eritrositler dışında diğer dokularda da benzer sonuçlar gözlemlendi. Bu durum sıçanlara verilen kimyasalların ve bitki ekstraktların yağ asitleri metabolizmasını etkilemesinden kaynaklanabilir. İnsanların

da içinde yer aldığı memeli grubunda iki farklı yağ asidi metabolizması etkili olmaktadır. Bunlardan birincisi vücutta karbonhidrat ve aminoasit öncüllerden *de nove* olarak sentezlenen doku fosfolipidlerinde ve depo lipidlerinde yer alan palmitik (16:0), palmitoleik (16:1), stearik (18:0), oleik (18:1), eikosenoik, dokosanoik ve lignoserik asit ile nervonik asitler; ikincisi ise linoleik (18:2, n6) ve linolenik asitler (18:3, n3) ile başlayan esansiyel yağ asidi metabolizmasıdır. İkinci yağ asidi metabolizması, memeliler için esansiyel yağ asidi metabolizması olarak bilinir. Çünkü bu metabolizmanın başlaması için gerekli olan 18:2 n6 ve 18:3 n3, özellikle karasal ortamda yaşayan memeli organizmalar için *delta 12 desaturaz* ve *delta 15 desaturaz* bulunmadığı için *de nove* olarak sentezlenemezler; ancak besin yoluyla vücuda alınmaları gerekmektedir (Tvrzicka vd., 2002; Duplus ve Forest, 2002). 16:0, 18:0, 18:1 gibi yağ asitleri ise, endojen olarak sentezlenen yağ asitleridir.

Bu çalışmada, palmitik (16:0) düzeyinin karaciğer, beyin ve kas dokularında toluen verilen gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir (Tablo 5, 6, 8). Böbrek dokusunda ise palmitik asit düzeyi T ve C grubunda belirgin düzeyde azaldığı saptanmıştır (Tablo 7). Bu durumda toluen ve CCl₄ gibi kimyasalların lipid biyosentezinde görevli olan asetil CoA karboksilaz ve yağ asidi sentetaz aktivitesini etkilemesinden kaynaklandığını söyleyebiliriz. Çünkü palmitik asit, yağ asidi sentezinde son ürün olup, yağ asidi sentetaz tarafından sentezlenir ve bazı enzimatik reaksiyonlarla serbest hale gelir. Buna bağlı olarak palmitik asit miktarının azalması ise yağ asidi sentezinin azalmasıyla açıklanabilir.

Palmitik asit hücrelerin ihtiyaçlarına göre fosfolipid, sfingolipid, trigliserit, kolesterol sentezleri için *delta 9 desaturaz* (Stearoil CoA) tarafından palmitoleik aside (16:1) dönüştürülür veya elongaz tarafından stearik asit (18:0) sentezinde kullanılır. Stearoil CoA desaturaz (SCD), palmitik asit ve stearik asidi substrat olarak kullanan bir enzim olup, palmitik asitten palmitoleik asit, stearik asitten oleik asit gibi tek çift bağa sahip yağ asitlerinin oluşumunu katalizler (Ntambi, 1999). Ayrıca bu enzimin memelilerin birçok dokusunda bulunduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda palmitoleik asit miktarının kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kimyasal verilen T ve C gruplarının böbrek ile kas dokusunda önemli seviyede azaldığı gözlenmiştir (Tablo 7, 8). Bu azalmanın SCD aktivitesinin engellenmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bu çalışmada toluen uygulanan şıçanların karaciğer, beyin ve kas dokuları ile eritrositlerin oleik asit (18-1 n9) miktarının kontrol grubuna göre azaldığı saptanmıştır

(Tablo 5, 6, 8, 9). Dokular ve eritrositlerde oleik asit miktarının azalması, SCD aktivitesinin azalmış olması ile açıklanabilir, çünkü SCD, stearik asidi substrat olarak kullanmakta ve oleik aside dönüştürmektedir.

Steroil CoA (SCD) desaturaz, en çok karaciğer ve yağ dokusunda bulunmakta, uzun zincirli doymamış yağ asidi sentezinin ilk basamağını oluşturmaktadır. Dokularda steroil CoA desaturaz aktivitesinde meydana gelen değişiklikler hücre membran fosfolipidlerinin bileşimini yansıtmaktadır. Bundan dolayı steroil CoA desaturaz, fizyolojik değişiklikleri düzenlemede önemli düzenleyici role sahiptir, örneğin insülin hassasiyeti ve kimyasal maddelerin, membran yağ asidi profilini etkilediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Kumar vd.,2013; Srinivasan ve Pari, 2013).

Çalışmamızda yine toluen uygulanan şıçanların karaciğer, böbrek ve kas dokularında 18:2 n-6c (linoleik asit) seviyesinde kontrole göre önemli düzeyde bir azalma gözlenmiştir (Tablo 5, 7, 8). CCl₄ uygulanan grupta ise bu dokulardaki linoleik asit seviyesinde kontrole grubuna göre düşük düzeylerde de bir azalma saptanmıştır. Linoleik asit miktarının azaldığı dokularda, delta 6 desaturasyon metabolik yolunun enzimleri olan delta 6 ve delta 5 desaturaz enzimlerinin aktivitelerinin azaldığı düşünmekteyiz. Böylece bu dokularda linoleik asit miktarının neden değiştiği açıklanabilir.

Araşidonik asit (20:4), linoleik asitten (18:2) delta 6 desaturasyon yoluyla sentezlenen bir yağ asididir (Brenner, 2000). Bu çalışmada, araşidonik asit düzeyi (20:4 n6) toluen kimyasalı uygulanan şıçanların beyin ve kas dokularında kontrole göre belirgin düzeyde bir azalma saptanmıştır (Tablo 6, 8). CCl₄ uygulanan grupta ise araşidonik asit düzeyinde, karaciğer ve böbrek dokularında kontrole göre belirgin düzeyde bir azalma saptanmıştır (Tablo 5, 7). Araşidonik asit düzeyindeki azalma bu dokulardaki delta 6 ve delta 5 desaturaz aktivitelerindeki azalmasıyla ilgili olduğu söylenebilir. Ayrıca linoleik asit ve araşidonik asit miktarlarındaki azalma, eikosanoidlerin senteziyle ilgili olabilmektedir. Çünkü eikosanoidler araşidonik asidin lipooksigenaz ve siklooksigenaz tarafından lökotrienler ve prostaglandinlere dönüştürülmesini sağlarlar. Araşidonik asit miktarında herhangi bir azalma bu metabolik yolun aktive olmasıyla da açıklanabilir.

Çalışmamıza benzer olan Özşahin (2010)'nin yaptığı bir araştırmada böbrek dokusunda linoleik asit ve araşidonik asit miktarının azaldığı saptanmıştır. Bu çalışmaya paralel olarak Keser (2011)'in yaptığı bir araştırmada linoleik asit ve araşidonik asit miktarında serum, karaciğer ve dalak dokularında azaldığı gözlenmiştir. Yapılan bu

çalışmalarda da bu yağ asidi miktarındaki değişikliklerin dokulardaki delta 6 ve delta 5 desaturaz aktivitelerindeki azalmayla ilgili olduğu açıklanmıştır.

Alkolün metabolizma yeri olan karaciğerde alkolün asetaldehite çevrilmesi sırasında oluşan enzimatik reaksiyon sırasında H^+ NAD'e transfer edilerek, artmış NADH havuzu oluşur, alfa gliserofosfat artışı meydana gelir. Bunların sonucu olarak periferik dokulardan yağ asidi serbestleşmesi, karaciğerde yağ asiti sentezi artar. Mitokondrial disfonksiyon oluşarak, beta oksidasyon azalır, VLDL sentezi aksar ve karaciğerde yağ asidlerinin trigliserit olarak depolanması artar. Bu şekilde karaciğer yağlanması da meydana gelmiş olur. Alkolün metaboliti olan asetaldehit toksik bir maddedir ve glutatyon kaybına yol açar, Asetaldehit aldehit oksidaz tarafından metabolize edildiğinde, demir varlığında serbest radikal oluşumuna yol açar (Seki vd., 2003; Loguercio ve Federico, 2003; şentürk, 2004).

Bu çalışmada methanol grubundaki sıçanların karaciğer dokusunda, dokosaheksaenoik asit (22:6 n3) miktarı kontrol grubuna göre önemli düzeyde bir artış göstermiştir. Bu sonucun 22:6 n3 sentezinden sorumlu delta 6 desaturasyon yolundaki enzimlerin aktivitesinin arttığını düşünmekteyiz. Methanolden etkilenen karaciğer dokusundaki bu artış, diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir. Patolojik şartlarda, dokosaheksaenoik asit miktarının arttığı ileri sürülmüş ve buna neden olarak da bu yağ asidinin sentezinde görev alan enzimin çeşitli hastalık faktörlerinden etkilendiği iddia edilmiştir (Brenner, 2000).

Karaciğer dokusunda bitkisel ekstrakt verilen tüm gruplar MUFA miktarı bakımından birbirleri ile kıyaslandığında kontrol grubuna en yakın CK ve CA grupları olduğu belirlenmiştir. Toplam yağ asidi miktarı bakımında kontrol grubuna en yakın CK grubu olduğu saptanmıştır. Ayrıca karaciğer dokusunda bitkisel ekstrakt ilave edilen bazı gruplardaki yağ asidi miktarının kontrol grubuna göre yüksek olduğu da belirlenmiştir (Tablo 5). Beyin dokusunda ekstrakt uygulanan bütün gruplarda Toplam SFA, MUFA, PUFA ve toplam yağ asidi düzeyleri kontrol grubuna göre bir artış gözlenmiştir. Beyin dokusunda diğer yağ asitleri miktarı bakımından birbirleri ile kıyaslandığında kontrol grubuna en yakın CK ve MA grubu olduğu tespit edilmiştir (Tablo 6). Böbrek dokusunda ise bazı yağ asidi miktarlarının kontrol grubuna yaklaştığı bazılarının da kontrol grubundan yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 7). Bu durum sıçanlara verilen bitki ekstraktlarının yağ asitleri metabolizmasını etkilemesinden kaynaklanabilir. Çünkü bazı yağ asitleri vücudumuzda sentezlenemezler ve besin yoluyla vücuda alınmaları gerekmektedir. Diyetle alınan besinlerin yağ içeriği, bu durumda etkili olmaktadır.

Çalışmamızda kullandığımız yağlı bir bitki olan keten tohumunun çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) miktarı yüksek (%73), tekli doymamış yağ asidi (MUFA) miktarı orta düzeyde (%18) ve doymuş yağ asidi (SFA) miktarı ise düşüktür (%9). Ayrıca toplam yağ asitlerinin yaklaşık %55'ini omega-3 (n-3) yağ asitlerinden α -linolenik asit oluşturmaktadır (Bloedon ve Szapary, 2004; Ramcharitar vd., 2005).

Çalışmamızda kullandığımız diğer bir bitki olan altın çilekten elde edilen, çoklu doymamış yağ asitlerinin yüksek miktarda bulunması ve bazı yağ asitleri bileşiminin varlığı bu meyveyi ideal bir besin yapmaktadır (Ramadan ve Morsel, 2003). Yapılan çalışmada bir altın çileğin, diyabetli gruplarda yağ asitleri üzerinde olumlu etkiler sağladığı belirlenmiştir. Altın çilekle yapılan bu çalışmada, 16:0, 18:0 (doymuş yağ asitleri), 16:1, 18:1 (tek çift bağlı doymamış yağ asitleri) ile 18:2, 20:3, 20:4 ve 22:6 (çok çift bağlı doymamış yağ asitleri) düzeyleri belirlenmiştir (Ramadan, 2011). Kas dokusunda ve eritrositlerde ise altın çilek ve keten tohumu ekstraktlarının yağ asidi profili üzerine etkili olmadığı belirlenmiştir (Tablo 8, 9).

4.4. Vitamin ve Kolesterol Değerlerinin Değişimi

Çalışmamızda toksik madde verilerek oksidatif stres oluşturulmuş sıçanların karaciğer, böbrek ve beyin dokularında A, D, E, K vitaminleri, kolesterol ve sterol düzeyinde anlamlı değişikliklerin olduğu belirlendi. A, D, E ve K vitaminleri yağda çözündüklerinden dolayı, yağda çözünen vitaminler olarak adlandırılırlar. Sağlık için gerekli olmakla birlikte her birinin vücutta çok önemli fonksiyonları vardır. Yağda çözünen vitaminler yağlarla birlikte barsaklardan dolaşıma geçer. Yağ emilimini etkileyen her bir hastalık veya bozukluk, bu vitaminlerin eksikliğine neden olur. Dolaşıma geçtikten sonra karaciğer dokusuna taşınırlar. A, D ve K vitaminleri karaciğerde depolanırken, E vitamini vücudun yağ dokularına dağılır (İlhan vd. 2006).

A vitamini karaciğer, böbrek, yağ, yumurta sarısı bakımından zengin kaynaklardır. Sarı, koyu yeşil sebzeler ve meyveler A vitamini öncülü olan karotenler açısından zengindir (Adam, 2000).

D vitamini, hormon benzeri fonksiyonları olan ve yağda eriyen vitaminler arasında bulunmaktadır. D vitamini diyetle alınabilmekte veya endojen olarak vücutta sentezlenebilmektedir. D vitamininin, bitkilerde bulunan şekli ergokalsiferol (D2 vitamini), hayvan dokularında bulunan şekli ise kolekalsiferol (vitamin D3)'dur. Kolekalsiferol endojen olarak kolesterol sentezinde ara metabolit olan 7 dehidrokolesterolden

sentezlenmektedir. 7 dehidrokolesterolden güneş ışığının etkisiyle dermis ve epidermisde kolekalsiferol (vitamin D3) oluşmaktadır. Diyetle alınan D2 ve D3 vitaminleri şilomikronlarla birleşmekte, lenfatik sistem ile venöz sirkulasyonuna taşınmaktadır. Diyetle alınan veya endojen olarak yapılan D2 veya D3 vitaminleri yağ hücrelerinde depo edilmekte ve gerektiğinde dolaşıma salınmaktadır. Deride yapılan veya diyetle alınan D2 ve D3 vitaminleri biyolojik olarak aktif değildir. Dolaşımdaki D vitamini, D vitamini bağlayıcı protein ile karaciğere taşınmakta ve karaciğerdeki 25 hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D'ye [25(OH)D] dönüştürülmektedir (Öngen vd., 2008).

E vitamini yağda çözünebilen ve antioksidan özelliği olan bir vitamindir. E vitamini kanser, nörodejeneratif ve kardiovasküler hastalıklar ile diyabet gibi patolojik durumların çeşitli dokularda oluşturduğu lipid peroksidasyona karşı hücre membranını koruyucu etkileri bulunmaktadır. Ayrıca E vitamini, lipoprotein ve hücre membran kompozisyonunu oluşturan lipid moleküllerini, lipid peroksidasyonuna karşı korumada çok önemli rolü bulunmaktadır (Miyazaki vd., 2013). Alfa tokoferol doğada en çok bulunan formudur. E vitamini serbest radikal reaksiyonlarının yayılmasını engelleyerek zincir kırıcı antioksidan olarak işlev görür (Tappel, 1962; Burton ve Ingold, 1986; Kamal-Eldin ve Appelqvist, 1996; Pazdro ve Burgess, 2010). Alfa tokoferol taşıyıcı protein, selektif bir şekilde alfa tokoferole bağlanarak plazma ve periferel dokulara taşınımını düzenlemektedir (Kaempf-Rotzoll vd., 2003).

K vitamini yağda çözünebilen bir vitamindir, K1 (filokinon) ve K2 (menakinon) vitamini olmak üzere iki aktif biyolojik formu bulunmaktadır. K1, K vitaminlerinin en sık görülen formudur, yeşil yapraklı sebzeler ve bazı bitkisel yağlarda, K2 vitamini ise et, süt ve yumurta gibi hayvansal ürünlerde bulunmaktadır. K1 ve K2 alımının Tip 2 diyabetin gelişme riskini azaltabileceği bildirilmiştir (Beulens vd., 2010).

Çalışmamızda, karaciğer ve beyin dokularında kontrol grubuna göre sadece toksik madde verilen gruplarda (T, C, M) vitamin ve sterol değerlerinde önemli düşüşler saptanmıştır (Tablo 10, 11). Karaciğer, beyin, böbrek ve kas dokuları ile eritrositlerde bazı vitamin düzeylerinde, ekstrakt uygulanan TK, TA, CK ve CA grupları toksik madde uygulanan gruplara göre önemli seviyelerde bir artış gözlenmiştir (Tablo 10-15). Bununla beraber ekstrakt uygulanan TK, TA, CK, CA, MK ve MA gruplarında çoğu vitamin değerinin kontrol grubuna yaklaştığı, ayrıca bazı vitamin değerlerinin kontrol grubuna göre yükseldiği belirlenmiştir. Methanol uygulanan sıçan gruplarında karaciğer hariç diğer

dokularda ve eritrositlerde MK ile MA gruplarında bazı vitamin değerlerinin M grubuna göre arttığı saptanmıştır (Tablo 9-15).

Altın çilek ile keten tohumu ekstraktı ilave edilen gruplardaki vitamin miktarlarının kontrol grubuna yaklaşıp, toksik gruplara göre artması bu meyvenin içeriğinin vitamin ve mineral açısından zengin olduğunu düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada altın çilek meyvesinin 100 gramında: 8 mg kalsiyum, 55,3 mg fosfor, 1,2 mg demir, 1,6 mg A vitamini, 2,08 mg B vitamini kompleksi (B₁, B₂, B₃), 0,2 g yağ ve 43 mg C vitamini yer almaktadır. (Puente vd., 2010; Ramadan ve Mörsel, 2009). Başka bir çalışmada altın çilekte provitamin A, C vitamini, vitamin B kompleksi ve temel elementlerin yoğun olarak bulunduğu gösterilmiştir (Ramadan, 2011a). Keten tohumu yağında da A, B, D ve E vitaminlerinin yoğun olarak bulunması bu düşüncemizi desteklemektedir.

Bulgularımızda, bitki ekstrelerinin sıçanların vitamin değerleri üzerindeki etkileri incelendiğinde, bütün vitaminlerin hem miktarları hem de değişimlerinin tüm dokularda farklı değerlerde olduğu tespit edildi. D2 vitamini miktarının karaciğer ve beyin dokusunda bitki ekstresi verilen gruplarda artmış olması, bu vitaminin bitkisel kaynaklı olup ratlara bitki ekstreleri yoluyla geçmiş olmasıyla açıklanabilir. Çünkü karaciğer bu vitamin için depo görevi görmektedir. Keser (2011)'in yaptığı çalışmada bitki ekstreleri verilen gruplarda D2 miktarının beyin ve karaciğer dokusunda arttığı belirlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda α -tokoferol miktarının karaciğer ve beyin dokusunda TA ve CA gruplarında, kontrol grubuna yaklaştığı ayrıca beyin dokusunda bu miktarın kontrole göre yükseldiği gözlenmiştir. α -tokoferol asetat düzeyinin ise beyin dokusunda bitki ekstraktı verilen tüm gruplarda kontrole göre arttığı saptanmıştır. Özşahin (2010)'in yapmış olduğu bir çalışmada D2 vitaminin serum, karaciğer, böbrek, beyin dokularında arttığı, α -tokoferol miktarının ise kayısı ve üzüm ekstresi verilen gruplarda bütün dokularda arttığı, α -tokoferol asetat düzeyinin ise beyin ve karaciğerde arttığı belirlenmiştir. Çalışmamız Özşahin'in ve Keser'in çalışma sonuçlarıyla paralellik göstermektedir.

Bitki sterolleri, kolesterolle benzer kimyasal yapı ve fonksiyona sahip bileşiklerdir. Stigmasterol, bitkilerde en çok rastlanandır. Günümüzde insanların yaklaşık 160-400 mg kadar günlük bitkisel sterol aldıkları düşünülmekte, fakat eski toplumlarda bir gram ya da daha fazla bitkisel sterol aldıkları araştırmacılar tarafından ifade edilmiştir. Kuruyemişler, tahıllar ve tohumlar iyi birer bitkisel sterol kaynağıdır. β -sitosterol, kampesterol ve stigmasterol bitkilerde en çok bulunan sterol türleridir. İnsanlarda bitki sterollerinin emilimleri kolesterolden daha azdır. Kolesterolle yapısal benzerlik nedeniyle, bitki

sterollerinin ilk etapta kolesterol emilimini inhibe edici özellikleri incelenmiştir (Berger vd.,2004). Yapılan çalışmalarda sterollerin kolesterol emilimini önleyici özellikleri bulunmasının yanı sıra anti-kanser, anti-ateroskleroz, iltihap önleyici, antioksidan ve anti-diyabetik özelliklerinin bulunduğu ifade edilmiştir (Gupta vd.,2011).

Deney sonuçlarımızda, kolesterol miktarı toksik madde içeren T, C ve M gruplarında kontrol gruplarına göre eritrosit ve kas dokusu hariç diğer tüm dokularda önemli artışlar göstermiştir. Kolesterol miktarı, eritrosit ve kas dokusu hariç diğer dokuların TK, TA, CK ve CA gruplarında, T ve C gruplarına göre kolesterol seviyesinde azalma gösterip kontrol grubuna yaklaşmıştır (Tablo 10-12).

Karaciğer ve böbrek dokularında M grubuna göre MK ve MA gruplarında kolesterol düzeyi azalma göstermiştir ve bu gruplarda kolesterol düzeyinde kontrol grubuna göre bir artış saptanmıştır (Tablo 10, 12). Beyin dokusunda ise M grubuna göre MK ve MA gruplarında kolesterol miktarının azaldığı bu grupların kolesterol miktarı bakımından kontrol grubu ile aralarında bir farklılığın olmadığı belirlenmiştir.

Hiperlipemik kişilerde keten tohumu kullanımının total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid değerlerini düşürerek, antiaterojenik etki oluşturduğu rapor edilmektedir (Bierenbaum vd., 1993). Altın çileğin ve keten tohumunun çeşitli araştırmacılar tarafından belirtildiği gibi vitamin ve sterol bakımından zengin olması bu bitkilerin kolesterol seviyesini düşürmede olumlu etkiye bulunmuştur.

Ntanios ve Jones (1998)'un yapmış oldukları çalışmada fitosterol içeren bir diyetle hamster plazmasında kolesterol seviyesinde azalma olduğunu belirlerken, bazı araştırmacılar bir fitosterol olan β -sitosterolün plazmada kolesterol miktarını önemli oranda düşürdüğünü göstermişlerdir.

Bitkilerin ihtiva ettiği sterollerin kolesterol üzerindeki bu etkilerinin yanında, fenolik içeriği yüksek olan bitkilerin de kolesterol üzerinde olumlu etki gösterdiği çeşitli çalışmalarla ileri sürülmüştür. Keser (2011)'in çalışmasında *R. discolor* çiçeklerine ait ekstrenin fenolik bileşik miktarının çok yüksek olduğunu saptamıştır. Ayrıca böbrek, dalak ve kalp dokularında kolesterol miktarının bitki ekstresi verilen gruplarda kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde azaldığını tespit etmiş ve bu durumun bitki ekstrelerinin fenolik içeriğinden kaynaklanmış olacağını vurgulamıştır.

Tüm bu sonuçlar, kullanılan bitki ekstrelerinden farklı dokuların farklı düzeylerde etkilendiğini, bunun sonucunda da vitamin ve kolesterol bileşimlerinin bitki ekstrelerinin ihtiva ettiği fitokimyasal içerik nedeniyle değiştiğini düşündürmektedir.

Çalışmada kullanılan bitki ekstraktlerinin *in vivo* ortam şartlarında LPO'yu önlemede etkili olduğu ortaya konulmuştur. Kullandığımız bitkilerin Sprague Dawley cinsi sıçanlarda yağ asidi ile vitamin profilleri ve GSH ile total protein miktarları araştırmamızda belirlenmiştir.

Bu çalışmanın sonuçları doğrultusunda, sıkça maruz kaldığımız çeşitli ksenobiyotiklere karşı bitkisel kaynaklı doğal antioksidanların kullanımına yönelik çeşitli araştırmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

- Abdel-Moneim, A.E., Dkhil, M.A. and Al-Quraishy, S.,** 2011a. The protective effect of flaxseed oil on lead acetate-induced renal toxicity in rats. *Journal of Hazardous Materials*, **194**, 250–255.
- Abdel-Moneim, A.E., Dkhil, M.A. and Al-Quraishy, S.,** 2011b. The redox status in rats treated with flaxseed oil and lead-induced hepatotoxicity. *Biol. Trace Elem. Res.*, **143(1)**, 457-67.
- Abdel-Rahim, E.A., El-Saadany, S.S., Abo-Eytta, A.M. and Wasif, M.M.,** 1992. The effect of sammo administration on some fundamental enzymes of pentose phosphate pathway and energy metabolites of alloxanised rats. *Nahrung.*, **36**, 8–14.
- Adam, B.,** 2000. Temel Biyokimya, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara.
- Adams, H.,** 1963. Adenosine 5'-triphosphate determination with phosphoglycerate kinase, in *Methods of Enzymatic Analysis*, pp. 539-543, Ed. Bergmeyer, H.U., Academic Press, New York.
- Ahmed, R.S. Seth, V. Pasha, S.T. and Banerjee, B.D.,** 2000. Influence of dietary ginger (*Zingiber officinales*) on oxidative stress induced by malathion in rats, *Food and Chem. Toxicol.*, **38**, 443-450.
- Ahmed, R.S. Seth, V. Pasha, S.T. and Banerjee, B.D.,** 2000. Influence of dietary ginger (*Zingiber officinales*) on oxidative stress induced by malathion in rats, *Food and Chem. Toxicol.*, **38**, 443-450.
- Akgür, S., Öztürk, P., Kurtulmuş, Y., Karali, H. and Ertürk, S.** 2001. Medicolegal aspects of blood-urine toluene and urinary ortho-cresol concentrations in toluene exposure. *Turk J. Med. Sci.*, **31**, 415-419.
- Akkus, İ.,** 2005, Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, Mimoza Yayınları, Konya.
- Alkofahi, A., Massaadeh, H. and Al-Khalil, S.,** 1996. Antimicrobial Evaluation of Some Plant Extracts of Traditional Medicine of Jordan. *J. Pharm. Sci.*, **10(2)**, 123-126.
- Altınışık, M.,** 2011a. www.mustafaaltinisik.org.uk/56-1-4-04.ppt. Protein ve Aminoasit Metabolizması. ADÜTF Biyokimya A.D., 22 Nisan 2011.
- Altınışık, M.,** 2011b. www.mustafaaltinisik.org.uk/67-1-2-01.ppt. Lipidlerin Yapısal ve İşlevsel Özellikleri (I-II-III). ADÜTF Biyokimya A.D., 14 Haziran 2011.

- Anfinsen, C.B.**, 1973. Principles that govern the folding of protein chains. *Science*, **181(96)**, 223-230.
- Antueno, R.J., Kinckle, L.C., Smith, H., Eliot, M.L., Allen, S.J., Nwaka, S. and Winther, M.D.**, 2001. Activity human of V5 and V6 desaturases on multiple n- 3 and n-6 polyunsaturated fatty acids. *FEBS Lett.*, **509**, 77-80.
- Arii, S., Monden, K., Hai, S., Sasaoki, T., Adachi, Y., Funaki, N., Higashitsuji, H. and Tobr, T.**, 1990. Depressed function of kupffer cells in rats with CCl₄ induced liver cirrhosis. *Res. Exp. Med.*, **190**, 173-182.
- Arjmandi, B.H., Khan, D.A., Juma, S., Drum, M.L., Venkatesh, S., Sohn, E., Wei, L. and Derman, R.**, 1998. Whole flaxseed consumption lowers serum LDL-Cholesterol and lipoprotein (A) concentrations in postmenopausal women. *Nutr. Research*, **18**, 1203-1214.
- Arrigo, A.P.**, 1999. Gene expression and the thiol redox state. *Free Radical Biology and Medicine*, **27(9-10)**, 936-944.
- Arun, M. and Asha, V.V.**, 2007. Preliminary studies on antihepatotoxic effect of *Physalis peruviana* Linn. (Solanaceae) against carbon tetrachloride induced acute liver injury in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **111**, 110–114.
- Aruoma, O.I.**, 1998, Free Radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, **75(2)**, 199-212.
- Arvindkumar E.G., Suresh S. and Jadhav, S.L.**, 2011. Renoprotective effect of *Linum usitatissimum* seeds through haemodynamic changes and conservation of antioxidant enzymes in renal ischaemia-reperfusion injury in rats. *Arab Journal of Urology*, **9**, 215-221.
- Ascher, K.R.S., Nemny, N.E., Eliyahu, M., Kirson, I., Abraham, A. and Glotter, E.**, 1980. Insect antifeedant properties of withanolides and related steroids from Solanaceae. *Experientia*, **36**, 998–999.
- Aydın, S.**, 2012. Elazığ yöresinde yetişen dut, kızılcık, kiraz ve ceviz meyvelerinin antioksidan kapasiteleri ve bazı deney modellerinde oluşturulan oksidatif stres üzerine etkilerinin incelenmesi. *Doktora Tezi*, F.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Babior, B.M.**, 2000. Phagocytes and oxidative stress. *The Am. J. Med.*, **109(1)**, 33-44.
- Bailey, J.L.**, 1967. *Techniques in protein chemistry*. Elsevier Publishing Company. 2nd Ed., Amsterdam, Holland.

- Ballantyne B. and Snellings W.M.**, 2005. Developmental toxicity study with diethylene glycol dosed by gavage to CD rats and CD-1 mice. *Food Chem Toxicol.*, **43(11)**, 1637-46.
- Bandyopadhyay U., Das D. and Banerjee R.**, 1999. Reactive oxygen species: oxidative damage and pathogenesis. *Curr. Sci.*, **77(5)**, 658-665.
- Bao, Y.P., Williamson, G., Tew, D., Plumb, G.W., Lambert, N., Jones, J.G. and Menon, D.K.**, 1998. Antioxidant effects of propofol in human hepatic microsomes: concentration effects and clinical relevance. *British J. Anaesth.*, **8**, 584-589.
- Baytop, A.**, 1978. The Genus *Physalis* L. In: Davis, Flora of Turkey and the East Aegean Islands, pp. 444-445, Edingburg University Press.
- Baytop, A.**, 1994. *Türkçe Bitki Adları Sözlüğü*, Atatürk Kültür, Dil ve Tarih Yüksek Kurumu, Türk Dil Kurumu Yayınları, Ankara.
- Berger, A., Jones, P.J.H. and Abumweis, S.S.**, 2004. Plant sterols: factors affecting their efficacy and safety as functional food ingredients. *Lipids in Health and Disease*, **3**, 1-19.
- Berner, N.C. and O'Donnell, S.S.**, 1998. Functional foods and health claims legislation: Application to dairy food. *Int. Dairy J.*, **8**, 355-362.
- Beulens, J.W.J., Van Der, D.L., Grobbee, D.E., Sluijs, I., Spijkerman, A.M.W. and Schouw, Y.T.V.**, 2010. Dietary phyloquinone and menaquinones intakes and risk of type- 2 diabetes. *Diabetes Care*, **33**, 1699-1705.
- Bierenbaum, M. L., Reichstein R. and Watkins, T.R.**, 1993. Reducing atherogenic risk in hyperlipemic humans with FS supplementation 'a preliminary report'. *J. Am. Coll. Nutr.*, **12(5)**, 501- 504.
- Bloedon, L.T. and Szapary, P.O.**, 2004. Flaxseed and cardiovascular risk. *Nutrition Reviews*, **62**, 18-27.
- Blumenthal M., Goldberg, A. and Brinckman, J.**, 2000. *Herbal Medicine*, Integrative Medicine Communications, USA.
- Boll, M., Weber, L.W.D., Becker, E. and Stampfl, A.**, 2001. Mechanism of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. Hepatocellular damage by reactive carbon tetrachloride metabolites. *Z. Naturforsch*, **56**, 649-59.
- Brener, 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.
- Brenner, R.R.**, 2003. Hormonal modulation of D6 and D5 desaturases: case of diabetes. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, **68**, 151–162.
- Burton, G.W. and Ingold, K.U.**, 1986. Vitamin E: application of the principles of physical organic chemistry to the exploration of its structure and function. *Accounts of Chemical Research*, **19**, 194–201.
- Bükün, B., Uygur, F.N., Uygur, S., Türkmen, N. and Düzenli, A.**, 2002. A new record for the flora of Turkey: *Physalis philadelphica*. Lam. var. *immaculata* Waterf. (*Solanaceae*), *Turk J. Bot.*, **26**, 405-407.
- Byfield, A.J. and Baytop, A.**, 1998. Three alien species new to the flora of Turkey. *Turk J. Botany.*, **22(3)**, 205-208.
- Byung, P.Y.**, 1994. Cellular defenses against damage from reactive species. *Physiological Reviews*, **74**, 139-172.
- Cara, J.M., Carl, P.L. and Stephen, C.B.**, 1991. Effects of toluene and its metabolites on cerebral reactive oxygen species generation. *Biochemical Pharmacology*, **42(4)**, 879-882.
- Cara, J.M., James, D.A. and Stephen, C.B.**, 1993. Free radical induction in the brain and liver by products of toluene catabolism. *Biochemical Pharmacology*, **46(1)**, 103-110.
- Carlisle, D.L., Pritchard, D.E., Singh, J. and Patierno, S.R.**, 2000. Chromium (VI) induces P53-dependent apoptosis in diploid human lung and mouse dermal fibroblasts. *Mol. Carcinogen*, **28(2)**, 111–118.
- Cassady, J.M. and Suffness, M.**, 1980. Terpenoid antitumor agents. In: *Anticancer Agents Based on Natural Product Models*, pp. 201–269, Eds. Cassady, J.M., Douros, J.D., Academic Press, New York.
- Cedeño, M. and Montenegro, D.**, 2004. Plan exportador, logístico y comercialización de uchuva al mercado de Estados Unidos para FRUTEXPO SCI Ltda. Facultad de Ingeniería, vol. Ingeniero Industrial.: Bogotá Pontificia Universidad Javeriana.
- Cheeseman, K.H. and Slater, T.F.**, 1993. An introduction to free radical biochemistry. *Br. Med. Bull.*, **49(3)**, 481-493.
- Chiu, D., Kuypers, F. and Lubin, B.**, 1989. Lipid peroxidation in human red cells. *Semin Hematol.*, **26(4)**, 257-276.

- Christie, W.W.**, 1990. *Gas chromatography and lipids*, The Oil Pres, Glaskow.
- Clark, W.F., Parbtani, A., Huff, M.W., Spanner, E., Salis, H.D., Chin-Yee, I., Philbrick, D.J. and Holub, B.J.**, 1995. Flaxseed: a potential treatment for lupus nephritis, *Kidney Int.*, **48**, 475-480.
- Cnubben, N.H.P., Rietjens, I.M.C.M., Wortelboer, H., Zanden, J.V. and Bladeren, P.J.V.**, 2001. The interplay of glutathione-related processes in antioxidant defense. *ETAP*. **10**, 141-152.
- Cook, N.C. and Saman, S.**, 1996. Flavonoids-chemistry, metabolism, cardioprotective effects and dietary source. *J. Nutr. Biochem.*, **7**, 66-76.
- Coşkun, O., Kanter, M., Korkmaz, A. and Oter, S.**, 2005. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin induced oxidative stress and β -cell damage in rat pancreas. *Pharmacological Research*, **51**, 117–123.
- Csanady, A. and Filser, J.G.**, 2001. The relevance of physical activity for the kinetics of inhaled gaseous substances. *Arch. Toxicol.*, **74**, 663-672.
- Curtis, D.K.**, 1996. Toxic effects of solvents and vapors. In *Casarett & Toxicology*. Ed. Klaaseen, C.D., The Basic Science of Poisons. Fifth, McGraw-Hill.
- Çelebi, S., Aydemir, O., Yılmaz, T., Kükner, Ş. and Ayhan Ü.**, 2001. Metil alkol intoksikasyonunda göz bulguları. *Medikal Network Oftalmoloji*, **8(3)**, 255-258.
- Çimen, M.Y.B.**, 2008, Free radical metabolism in human erythrocytes. *Clinica Chimica Acta*, **390(1-2)**, 1-11 54.
- Damasceno, B.P. and Capitani, E. M.**, 1994. Cerebellar atrophy related to chronic exposure to toluene. *Arq. Neuropsiquiatr.*, **52(1)**, 90-92.
- Dashti, H.M., Al Sayer, H., Behbehani, A., Madda, J. and Christenson, J.T.**, 1992. Liver cirrhosis induced by carbon tetrachloride and the effect of superoxide dismutase and xantine oxidase inhibitor treatment, *J. R. Coll. Surg.*, Edinburgh, **37**,
- Dickerson, R.E. and Geis, I.**, 1983. Proteins: structure, function and evaluation 2d Edition. Benjamin/Cummings, Menlo Park, California.
- Dikici, İ.**, 1999. Akut viral hepatitlerle interferon tedavisi görmüş kronik viral hepatitlerde oksidatif stresin araştırılması. *Uzmanlık Tezi*, S.Ü. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı, Konya.
- Dixit, Y. and Kar, A.**, 2009. Antioxidative activity of some vegetable peels determined in vitro by inducing liver lipid peroxidation. *Food Res. Inter.*, **42**, 1351–1354.

- Djuric Z., Chen G. and Doerge D.R.,** 2001. Effects of soy isoflavone supplementation on markers of oxidative stress in men and women. *Cancer Letters*, **172**, 1-6.
- Dökmeci İ.,** 2005. *Toksikoloji Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi*. pp. 34-251, 4. Basım, İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- Dubois, J. and Mabry, T.J.,** 1971. The C-glycosylflavonoids of flax, *Linum usitatissimum*. *Phytochem.*, **10**, 2839-2840.
- Dubois, J.A. and Harborne, J.B.,** 1975. Anthocyanin Inheritance in Petals of Flax, *Linum usitatissimum*. *Phytochem.*, **14**, 2491-2494.
- Duplus, E. and Forest, C.,** 2002. Is there single mechanism for fatty acid regulation of gene transcription? *Biochem. Pharma.*, **64**, 893-901.
- Dündaröz, R., Türkbay, T., Akay, C., Sarıcı, Ü., Aydın, A., Denli, M. and Gökçay, E.,** 2003. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in adolescents with inhalant abuse. *The Turkish Journal of Pediatrics*, **45**, 43-45.
- Ehyai, A. and Fremon, F.R.,** 1983. Progressive optic neuropathy and sensorineural hearing loss due to chronic glue sniffing. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **46**, 349-351.
- Elman, G.I.,** 1959. Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **82**, 70-77.
- Escop,** 1997. Lini semen, Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs, European Scientific Cooperative on Phytotherapy. Exeter, UK.
- Fausto, N.,** 2000. Liver regeneration. *Journal of Hepatology*, **32**, 19-31.
- Filley, C.M., Haliday, W. and Kleinschmidt-Demasters, B.K.,** 2004. The effects of toluene on the central nervous system. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, **63(1)**, 1-12.
- Filley, C.M., Heaton, R.K. and Rosenberg, N.L.,** 1990. White matter dementia in chronic toluene abuse. *Source Neurology*, **40(3)**, 532-534.
- Forfattet and Tore G.,** 2004. Metanol. http://lav.hfk.vgs.no/LAV_MOAT/skann0039.jpg 25.07.2008.
- Foulis, P.R., Sandford, B.H. and Gottfried, M.,** 1988. Drug induced morphologic changes in the liver. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, **18**, 215-228.
- Frei, B.,** 1994. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: Mechanisms of action. *The Am. J. of Med.*, **97**, 5-13.

- Fujiwara, K., Oka, Y., Ogata, I., Ohta, Y., Takatsuki, K., Oka, H., Sato, Y. and Masaki, N., 1988.** Exchange blood transfusion for acute hepatic failure; it's limited availability depending on the type of injury in rats. *Artif. Organs.*, **12**, 227-233.
- Gasso, M., Rubio, M., Varela, G., Cabre, M., Caballeria, J., Alonso, E., Deulofem, R., Camps, J., Gimenez, A., Pajares, M., Pares, A., Mato, J.M. and Rodes, J., 1996.** Effects of S adenosylmethionine on lipid peroxidation and liver fibrogenesis in carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *J. Hepatol.*, **25**, 200- 205.
- Genc, S., Gurdol, F., Oner, I.Y. and Onaran, I., 1998.** The effect of melatonin administration on ethanol-induced lipid peroxidation in rats. *Pharmacological Research.*, **37**, 37-40.
- Giuseppe, M., 2004.** Hyaluronic acid and chondroitin-4-sulphate treatment reduces damage in carbon tetrachloride-induced acute rat liver injury. *Life Sciences*, **74**, 1289-1305.
- Glotter, E., 1991.** Withanolides and related ergostane-type steroids. *Natural Product Reports*, **8**, 415–440.
- Goldfrank, L.R., Flomenbaum, N.E., Levin, N.A. and Howland, M.A., 1986.** Methanol and ethylene glycol in Goldfrank's toxicologic emergencies. pp. 453-465. 3rd Edition. Norwalk Ct. Appleton & lange.
- Goldin, E., Ardite, E., Elizalde, J.I., Odriozola, A., Panés, J., Piqué, J.M. and Fernández-Checa, J.C., 1997.** Gastric mucosal damage in experimental diabetes in rats: role of endogenous glutathione. *Gastroenterology*, **112**, 855-863.
- Gökbulut, İ., 2009.** Oksidatif strese maruz kalmış farelerin keten tohumu ile beslenmesinin çeşitli biyobelirteçler üzerine etkisi, *Doktora Tezi*, İ.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
- Gökpınar, S., Koray, T., Akçiçek, E., Göksan, T. ve Durmaz, Y., 2006.** Algal Antioksidanlar. E.U. *Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, **23(1/1)**, 85-89.
- Gönen, O., Yildirim, A. and Uygur, F.N., 2000.** A New Record for the Flora of Turkey: *Physalis angulata* L. (Solonaceae), *Turk J. Bot.*, **24**, 299-301.
- Grattagliano, I., Vendemiale, G., Sabba, C., Buonamico, P. and Altomare, E., 1996.** Oxidation of circulating proteins in alcoholics role acetaldehyde and xanthine oxidase. *Journal of Hepatology*, **25**, 28-36.
- Gregor, D. Mc., 1994.** The genetic toxicology of toluene. *Mutat. Research*, **317**, 213-228.

- Gupta, R., Mathur, M., Bajaj, V.K., Katariya, P., Yadav, S., Kamal, R. and Gupta, R.S.,** 2012. Evaluation of antidiabetic and antioxidant activity of *Moringa oleifera* in experimental diabetes. *Journal of Diabetes*, **4**, 164–171.
- Gutteridge, J.M. and Halliwell, B.,** 1994. *Antioxidants in Nutrition, Health and Disease*. Oxford University Press, New York.
- Gutteridge, J.M.,** 1995. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin. Chem.*, **41**, 1819-1828.
- Gülçin, İ.,** 2002. Isırgan otunun (*Urtica dioica*) antioksidan aktivitesinin belirlenmesi, oksidatif enzimlerin karakterizasyonu ve bazı *in vivo* etkilerinin incelenmesi. *Doktora Tezi*, A.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Güven, A., Erginsoy, S. ve Kaya, N.,** 2003. Kazlarda karbon tetraklorür zehirlenmesinin biyokimyasal ve patolojik parametrelere etkisi. *Kafkas Ü. Vet. Fak. Derg.*, **9**, 131-136.
- Halifeoğlu, İ., Canatan, H., Üstündağ, B., İlhan, N. and İnanç, F.,** 2000. Effect of thinner inhalation on lipid peroxidation and some antioxidant enzymes of people working with paint thinner. *Cell Bioch. Funct.*, **18**, 263-267.
- Halim, A.B., El-Ahmady, O., Hassab-Allah, S., Abdel-Galil, F., Hafez, Y. and Darwish, A.,** 1997. Biochemical effect of antioxidants on lipids and liver function in experimentally-induced liver damage, *Annu. Clin. Biochem.*, **34**, 656–663.
- Halliwell, B. and Gutteridge, W.M.C.,** 1999. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford Medicine Press, 246-351.
- Hara, A. and Radin, N.S.,** 1978. Lipid extraction of tissues with a low-toxicity solvent. *Analytical Biochemistry*, **90**, 420–426.
- Harborne, J.B.,** 1984. *Phytochemical Methods*. pp. 46-53. Great Britain: The Chaucher Press. London.
- Harris, C., Wang, S.W., Lauchu, J.J. and Hansen, J.M.,** 2003. Methanol metabolism and embryotoxicity in rat and mouse conceptuses: comparisons of alcohol dehydrogenase (ADH₁), formaldehyde dehydrogenase (ADH₃), and catalase. *Reprod Toxicol.*, **17(3)**, 349-357.
- Haskell, T.H., Peterson, F.E., Watson, D., Plessas, N.R. and Culbertson, T.,** 1970. Nevraminidose inhibition and viral chemotherapy. *J. Med. Chem.*, **13**, 697- 704.

- Hassan, A.I. and Ghoneim, M.A.M.,** 2013. A possible inhibitory effect of *Physalis* (*Physalis pubescens* L.) on diabetes in male rats. *World Applied Sciences Journal*, **21(5)**, 681-688.
- Holley, A.E. and Cheeseman, K.H.,** 1993. Measuring free radical reactions in vivo. *Br. Med. Bull.*, **49(3)**, 494-505.
- Horrobin, D.F.,** 1989. Essential fatty acids and complications of diabetes mellitus, *Wiener Klinische Wochenschrift*, **101**, 289-293.
- Hsu, Y.W., Tsai, C.F., Chang, W.H., Ho, Y.C., Chen, W.K. and Lu, F.J.,** 2008. Protective effect of *Dunaliella salina*-a carotenoids-rich alga, against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. *Food Chem. Toxicol.*, **46**, 3311-3317.
- Hutchinson, J.,** 1973. *The Families of Flowering Plants*, 3rd Clarendon Press, Oxford.
- I., Wahala, K. and Rechkemmer, G.,** 2000. Isoflavonoids and lignans have different potentials to modulate oxidative genetic damage in human colon cells, *Carcinogenesis*, **21**, 1247-1252.
- Imahori, Y., Takemura, M. and Bai, J.,** 2008. Chilling-induced oxidative stress and antioxidant responses in mume (*Prunus mume*) fruit during low temperature storage. *Postharvest Biol. and Technol.*, **49**, 54-60
- Ishii, H., Kurose, I. and Kato, S.,** 1997. Pathogenesis of alcoholic liver disease with particular emphasis on oxidative stress. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **12**, 272-282.
- İlhan, S., Oktar, S. ve Şahna, E.,** 2006. Yağda çözünen vitaminler. *Türkiye Klinikleri J. Int. Med. Sci.*, **2**, 8-23.
- İliçin, G., Biberoglu, K., Süleymanlar, G. ve Ünal, S.,** 2005. *İç Hastalıklar*, Güneş Kitabevi, Ankara.
- İşleroğlu, H., Yıldırım, Z. and Yıldırım, M.,** 2005. Fonksiyonel bir gıda olarak keten tohumu. Gazi Osmanpaşa Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, **22(2)**, 23-30.
- Kaempf-Rotzoll, D.E., Traber, M.G. and Arai, H.,** 2003. Vitamin E and transfer proteins. *Current Opinion in Lipidology*, **14**, 249-254.
- Kamal-Eldin, A. and Appelqvist, L.A.,** 1996. The chemistry and antioxidant properties of tocopherols and tocotrienols. *Lipids*, **31**, 671-701.
- Kamran, S. and Bakshi, R.,** 1998. MRI in chronic toluene abuse: low signal in the cerebral cortex on T2-weighted images. *Neuroradiology*, **40(8)**, 519-521.

- Kanter, M., Meral, I., Dede, S., Gunduz, H., Cemek, M., Ozbek, H. and Uygan, I.,** 2003. Effects of *Nigella sativa* L. and *Urtica dioica* L. on lipid peroxidation, antioksidant enzyme systems and some liver enzymes in CCl₄-treated rats. *J. Vet. Med. A: Physiol. Pathol. Clin. Med.*, **50**, 264-268.
- Karabulut, İ.,** 2007. Toluenin *in vitro* ve *in vivo* olarak eritrosit zar stabilitesine etkisi, *Doktora Tezi*, H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Programı, Ankara.
- Karaca, Ö., Pekmez, H., Kuş, M.A., Akpolat, N., Ögetürk, M ve Kuş, İ.,** 2011. Deneysel karbon tetraklorür toksisitesi sonucu karaciğerdeki İŞP70 immunoreaksiyon artışı üzerine melatonin hormonunun etkisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, **25(2)**, 73-76
- Karaca, E. ve Aytaç, S.,** 2007. Yağ bitkilerinde yağ asitleri kompozisyonu üzerine etki eden faktörler, *O.M.Ü. Ziraat Fakültesi Dergisi*, **22(1)**, 123-131.
- Karadeniz, A., Yıldırım, A., Karakoc, A., Kalkan, A., Kalkan, Y. and Celebi, F.,** 2009. Protective effect of *Panax ginseng* on carbon tetrachloride induced liver, heart and kidney injury in rats, *Revue Med. Vet.*, **160**, 237-243.
- Karagözler, A., Mehmet, N. and Batçioğlu, K.,** 2002. Effects of long-term solvent exposure on blood cytokine levels and antioxidant enzyme activities in house painters. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, **65**, 1237-1246.
- Karthikesan, K., Pari, L. and Menon, V.P.,** 2010a. Protective effect of tetrahydrocurcumin and chlorogenic acid against streptozotocin–nicotinamide generated oxidative stress induced diabetes. *Journal of Functional Foods*, **2**, 134 – 142.
- Karthikesan, K., Pari, L. and Menon, V.P.,** 2010b. Combined treatment of tetrahydrocurcumin and chlorogenic acid exerts potential antihyperglycemic effect on streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *General Physiology and Biophysics*, **29**, 23–30.
- Kayaalp, S.O.,** 2002. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 6. Basım, Ankara.
- Kayaalp, S.O.,** 2005. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Hacettepe Taş Kitapçılık, 11. Basım, Ankara.
- Kayahan, M.,** 2003. Yağ Kimyası, ODTÜ Yayıncılık, Ankara.
- Keklikoğlu, D.H., Yoldaş, K.T. ve Çoruh, Y.,** 2007. Metanol zehirlenmesi ve putaminal hemoraji: Olgu Sunumu. *Journal of Neurological Sciences*, **24(4)**, 338-342.

- Keser, S., 2012.** Civanperçemi (*Achillea millefolium*), alıç (*Crataegus monogyna*) ve böğürtlen (*Rubus discolor*)’in toplam antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi ve oksidatif stres oluşturulmuş ratlarda bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkilerinin incelenmesi. *Doktora Tezi*, F. Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Kılınç, K., 1985.** Oksijen radikalleri, üretilmeleri, fonksiyonları, toksik etkileri. *Biyokimya Dergisi*, **10**, 60-89.
- Kogure, K., Ishizaki, M., Nemoto, M., Kuwano, H. and Makuuchi, M., 1999.** A comparative study of the anatomy of rat and human livers. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, **6**, 171–175.
- Kojo, S., 2004.** Vitamin C: basic metabolism and its function as an index of oxidative stress. *Curr. Med. Chem.*, **11**, 1041-1064.
- Konuk, M., 2011.** www.2.aku.edu.tr/~mkonuk/lipidler.pdf. Lipidler. Afyon Kocatepe Üni., 18 Haziran 2011.
- Korthals, M., 2002.** The struggle over functional foods: justice and the social meaning of functional foods. *Journal of Agricultural and Environmental Ethics*, **15**, 315-324.
- Krajcovicova-Kudlackova, M., Paukova, V., Bacekova, M. and Dusinska, M., 2004.** Lipid peroxidation in relation to vitamin C and vitamin E levels. *Cent. Eur. J. Public Health*, **12**, 46-48.
- Kumar, R.N., Sundaram, R., Shanthi, P. and Sachdanandam, P., 2013.** Protective role of 20-OH ecdysone on lipid profile and tissue fatty acid changes in streptozotocin induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*, **698**, 489–498.
- Kurt, H., Başaran, A. ve Aral, E., 2005.** Sıçanlarda karbon tetraklorit’in oluşturduğu oksidatif stresin likopen ile önlenmesi, Türkiye Klinikleri, *Journal of Medical Science*, **25**, 167-173.
- Lai, C.C, Huang, W., Askari, A. and Wang, Y., 1994.** Differential regulation of superoxide dismutase in copper deficient rat organs. *Free Radic. Biol. Med.*, **16**, 613-620.
- Lam, C.W., Galen T.J., Boyd, J.F. Pierson, D.L., 1990.** Mechanism of transport and distribution of organic solvents in blood. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **104**, 117-129.
- Larson, R.A., 1988.** The antioxidants of higher plants. *Phytochemistry*, **27** (4), 969-978.

- Lee, D.M., Hoffman W.H., Carl, G.F., Khichi, M., Philip, E. and Cornwell, P.E.,** 2002. Lipid peroxidation and antioxidant vitamins prior to, during, and after correction of diabetic ketoacidosis. *Journal of Diabetes and Its Complications*, **16**, 294–300.
- Lee, K.J., Choi, J.H. and Jeong, H.G.,** 2007. Hepatoprotective and antioxidant effects of the coffee diterpenes kahweol and cafestol on carbon tetrachloride-induced liver damage in mice. *Food Chem. Toxicol.*, **45**, 2118-2125.
- Liebert, J., Matlawska, I., Bylka, W. and Murias, M.,** 2005. Protective effect of *Aquilegia vulgaris* on APAP induced oxidative stress in rats. *J. Ethnopharm.*, **97**, 351-358.
- Lima, C.F., Fernandes-Ferreira, M. and Pereira-Wilson, C.,** 2007. Drinking of *Salvia officinalis* tea increases CCl₄-induced hepatotoxicity in mice. *Food and Chemical Toxicology*, **45(3)**, 456-464.
- Loguercio, C. and Federico, A.,** 2003. Oxidative stress in viral and alcoholic hepatitis. *Free Radic. Biol. Med.* **34**, 1-10.
- Loguercio, C., Taranto, D., Beneduce, F., del Vecchio Blanco, C., de Vincentiis, A., Nardi, G. and Romano, M.,** 1993. Glutathione prevents ethanol induced gastric mucosal damage and depletion of sulfhydryl compounds in humans. *Gut*, **34**, 161-165.
- Lopez-Cervantes, J., Sanchez-Machado, D.I. and Rios-Vazquez, N.J.,** 2006. High performance liquid chromatography method for the simultaneous quantification of retinol, alpha-tocopherol, and cholesterol in shrimp waste hydrolysate. *Journal of Chromatography A*, **1105**, 135–139.
- Lowry, O.H., Rosenbrough, N.J., Farr, A.L. and Randall, R.J.,** 1951. Protein measurement with the Folin-phenol reagent. *The Journal of Biochemistry*, **193**, 265-277.
- Madusudhan, K.T. and Singh, N.,** 1983. Studies on linseed proteins. *J. Agric. Food Chem.*, **31**, 959-963.
- Manna, C., Galletti, P., Cucciolla, V., Moltedo, O., Leone, A. and Zappia, V.,** 1997. The protective effect of the olive oil polyphenol (3,4-Dihydroxyphenyl)-ethanol counteracts reactive oxygen metabolite-induced cytotoxicity in caco-2 cells. *American Society for Nutritional Sciences*, **22**, 3166-3197.

- Manna, P., Sinha, M. and Sil, P.C.,** 2006. Aqueous extract of *Terminalia arjuna* prevents carbon tetrachloride induced hepatic and renal disorders. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **6**, 33.
- Mantzioris, E., James, M.J., Gibson, R.A. and Cleland, L.G.,** 1994. Dietary substitution with an α -linolenic acid rich vegetables oil increases eicosapentaenoic acid concentrations in tissues. *Am. J. Clin. Nutr.*, **59(6)**, 1304-1309.
- Mantzioris, E., James, M.J., Gibson, R.A. and Cleland, L.G.,** 1995. Differences exist in the relationship between dietary linolenic and alpha-linolenic acids and their respective long-chain metabolites. *Am. J. Clin. Nutr.*, **61**, 320-324.
- Marcone, M.F., Kakuda, Y. and Yada, R.Y.,** 1998. Salt-soluble seed globulins of dicotyleonous and monocotyledonous plants. II. Structural characterization. *Food Chem.*, **63**, 265-274.
- Masaki, N. Yamada, S. Orgata, I. Ohta, Y. and Fujiwara, K.,** 1988. *Experimental Medicine*, **188**, 27-33.
- Mascio, P., Murphy, M.E. and Sies, H.,** 1991. Antioxidan defense system: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. *Am. J. Clin. Nutr.*, **53**, 194-200.
- Mates, J.M., Pérez-Gómez, C., and Núñez De Castro, I.,** 1999, Antioxidant enzymes and human diseases, *Clinical Biochemistry*, **32(8)**, 595-603.
- Mayorga, H., Knapp, H., Winterhalter, P. and Duque, C.,** 2001. Glycosidically bound flavor compounds of cape gooseberry (*Physalis peruviana* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **49(4)**, 1904–1908.
- Mazza, G.,** 1998. Flaxseed Products For Disease Prevention. In: Functional Foods, Biochemical and Processing Aspects. Lancaster, Pennsylvania: *Technomic Publishing Company*, pp. 9-127.
- Mecoci, P., Beal, M.F., Polidori, M.C., Cherubini, A. and Chiosne, F.,** 1997. Mitochondrial membrane fluidity and oxidative damage to mitochondrial DNA in aged human brain. *Mol. Chem. Neuropathol.*, **31**, 53-64.
- Menguy, R., Desbaillets, L. and Masters, Y.F.,** 1974. Mechanism of stress ulcer: influence of hypovolemic shock on energy metabolism in the gastric mucosa, *Gastroenterology*, **66**, 46-55.
- Mercan, U.,** 2004. Toksikolojide serbest radikallerin önemi, *Y.Y.Ü. Tıp Fak Derg.* 15, 91-96.

- Miyazaki, H., Takitani, K., Koh, M., Takaya R., Yoden A. and Tamai, H., 2013.** α -Tocopherol status and expression of α -Tocopherol transfer protein in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology (Tokyo)*, **59**, 64-68.
- Modak, M., Dixit, P., Londhe, J., Ghaskadbi, S. and Devasagayam, T.P.A., 2007.** Indian herbs and herbal drugs used for the treatment of diabetes. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, **40**, 163–173.
- Morton, J.F. and Russell, O.S., 1954.** *The Cape Gooseberry the Mexican Husk Tomato*. pp. 261-266, Florida State Horticultural Society, Florida.
- Murray, R.K., Granner D.K., Mayes, P.A. and Rodwell, V.W., 1996.** *Harper'in Biyokimyası*. 24. Baskı, Ankara Barış Kitabevi, Ankara.
- Nadkarni, G.D. and Souza, N.B., 1988.** Hepatic antioxidant enzymes and lipid peroxidation in carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis in rats. *Biochem Med. and Met. Biol*, **40**, 42-5.
- Nakamura, M.T. and Nara, T.Y., 2004.** Structure, function, and dietary regulation of delta 6, delta 5, and delta 9 desaturases. *Annu. Rev. Nutr.*, **24**, 345–376.
- Nakano, H., Yamaguchi, M., Kaneshiro, Y., Yoshida, K., Kigawa, G., Nagasaki, H., Fujiwara, Y., Matsumoto, F., Kitamura, N., Sasaki, J., Kuzume, M., Takeuchi, S. and Kumada, K., 1998.** S-adenosyl- L-methionine attenuates ischemia–reperfusion injury of steatotic liver. *Transplantation Proceedings*, **30**, 3735-3736.
- Nakbi, A., Wafa, T., Samia, D., Manel I., Grissa, A.K., Nabil A., Mohamed H., 2010.** Dietary olive oil effect on antioxidant status and fatty acid profile in the erythrocyte of 2,4-dexposed rats. *Lipids in Health and Disease*, **9(89)**, 1-10.
- Nas, S., Gökalp, Y.H. ve Ünsal, M., 2001.** *Bitkisel Yağ Teknolojisi*. Pamukkale Üni. Mühendislik Fak. Matbaası, Denizli.
- Neil, L.R., Spitz, M.C., Christopher M.F., Kathleen A.D. and Herbert H.S., 1988.** Central nervous system effects of chronic toluene abuse-clinical, brainstem evoked response and magnetic resonance imaging studies. *Neurotoxicology and Teratology*, **10(5)**, 489-495.
- Newairy, A.S. and Abdou H.M., 2009.** Protective role of flax lignans against lead acetate induced oxidative damage and hyperlipidemia in rats. *Food Chem. Toxicol.*, 813–818.

- Niki, E.**, 2009. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. *Free Radical Biology and Medicine*, **47**, 469-484.
- Nishida, S., Kanno, T. and Nakagawa, S.**, 1998. Diabetes-induced and age-related changes in fatty acid proportions of plasma lipids in rats. *Lipids*, **33**, 251-259.
- Nomiyama, K. and Nomiyama, H.**, 1974. Respiratory elimination of organic solvents in man. Benzene, toluene, n-hexane, trichloroethylene, acetone, ethyl acetate and ethyl alcohol. *Int. Arch. Arbeitsmed.*, **32(1)**, 85-91.
- Nomiyama, K. and Nomiyama, H.**, 1978. Three fatal cases of thinner-sniffing, and experimental exposure to toluene in human and animals. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, **41(1)**, 55-64.
- Nordmann, R.**, 1994. Alcohol and antioxidant systems. *Alcohol & Alcohol.*, **29**, 513-22.
- Nordmann, R., Ribiere, C. and Rouach, H.**, 1990. Ethanol-induced lipid peroxidation and oxidative stress in extrahepatic tissues. *Alcohol & Alcohol.*, **25**, 231-237.
- Nordmann, R., Ribiere, C. and Rouach, H.**, 1992. Implication of free radical mechanisms in ethanol-induced cellular injury. *Free Rad. Biol. Med.*, **12**, 219-240.
- Ntambi, J.M.**, 1999. Regulation of stearyl-CoA desaturase by polyunsaturated fatty acids and cholesterol. *Journal of Lipid Research*, **40(9)**, 1549-1558.
- Ntanios, F.Y. and Jones, P.J.H.**, 1998. Effects of variable dietary sitostanol concentrations on plasma lipid profile and phytosterol metabolism in hamsters. *Biochim. et Biophys. Acta*, **1390**, 237-244.
- Ogata, M. and Taguchi, T.**, 1986. Quantitative analysis of urinary glycine conjugates by high performance liquid chromatography: excretion of hippuric acid and methylhippuric acids in the urine of subjects exposed to vapours of toluene and xylenes. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, **58(2)**, 121-129.
- Oğuz, M.**, 1990. Oksijen radikalleri. *C.Ü.Tip Fak. Der.* **12**, 2
- Ohkawa, H., Ohishi, N. and Yagi, K.**, 1979. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, **95**, 351-358.
- Oomah, B.D. and Mazza, G.**, 1993. Processing of flaxseed meal: effect of solvent extraction on physicochemical characteristics. *Lebensm-Wiss. u-Technol.*, **26**, 312-317.
- Oomah, B.D., Mazza, G. and Kenaschuk, E.O.**, 1996. Dehulling characteristics of flaxseed. *Lebensm-Wiss. u- Technol.*, **29**, 245-250.

- Öngen, B., Kabaroğlu, C. ve Parıldar, Z.,** 2008. D vitamininin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg.*, **6**, 23-31.
- Özdemir, Y. ve Günal, N.,** 2012. Söke Ovasında (Aydın) yeni bir kültür bitkisi: yer kirazı/altın çilek (*Physalis peruviana*). *Türk Coğrafya Dergisi*, **58**, 35-42.
- Özer, N.,** 1996. *Temel Biyokimya*, pp. 785-820, Eds., Onat, T. ve Emerk, K., Saray Medikal Yayıncılık, İzmir.
- Özşahin, A.D.,** 2010. Malatya yöresine ait bazı üzüm ve kayısı çeşitlerinin fitokimyasal içeriklerine bağlı olarak antioksidan aktivitelerinin araştırılması. *Doktora Tezi*, F.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.
- Özşahin, A.D., Yılmaz Ö. ve Tuzcu, M.,** 2011. Oksidatif strese maruz kalan ratların eritrositlerinde lipid peroksidasyonu oluşumu üzerine meyve fenolik bileşiklerinin koruyucu rolü. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, **25(1)**, 37 – 41.
- Öztürk, M., Güzelhan, Y., Sayar, K. ve Tuzun, U.,** 2001. Kinik Psikofarmokoloji Bülteni, **11**, 3.
- Palmisano, J., Gruver, C. and Adams, N.D.,** 1987. Absence of anion gap metabolic acidosis severe methanol poisoning: A case report and review of the literature. *Am. J. Kidney Dis.*, **9**, 441-444.
- Pasanphan, W. and Chirachanchai, S.,** 2008. Conjugation of gallic acid onto chitosan: An approach for green and water-based antioxidant. *Carbohydrate Polymers*, **72**, 169-177.
- Paustenbach, D., Alarie, Y., Kule, T., Schachter, N., Smith, R., Swenberg, J., Witschi, H. and Horowitz, S.B.,** 1997. A recommended occupational exposure limit for formaldehyde based on irritation. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, **50**, 217-263.
- Pazdro, R. and Burgess, J.R.,** 2010. The role of vitamin E and oxidative stress in diabetes complications. *Mechanisms of Ageing and Development*, **131**, 276–286.
- Pierce, C.H., Dills, R., Silvey, G.W. and Kalman, D.A.,** 1996. Partition coefficients between human blood or adipose tissue and air for aromatic solvents. *Scand J. Work Environ Health*, **22(2)**, 112-118.
- Poli, G.,** 1993. Liver damage due to free radicals In: *Free Radicals in Medicine*. Eds., Cheeseman, K.H., Slater, T.F., British Medical Bulletin, London.

- Poli, G., Cottalasso, D., Pronzato, M.A., Chiarpotto, E. and Marinari, U.M., 1990.** Lipid peroxidation and covalent binding in early functional impairment of liver golgi apparatus by carbon tetrachloride. *Cell. Biochem. Func.*, **8(1)**, 1-10.
- Pool-Zobel, B.L., Adlercreutz, H., Glei, M., Liegibel, U.M., Sittlington, J., Rowland, Pryor, W.A., 2000.** Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials. *Free Rad. Biol. Med.*, **28**, 141-164.
- Puente, L.A., Pinto-Muñoz, C.A., Castro, E.S. and Cortés M., 2011.** *Physalis peruviana* Linnaeus, the multiple properties of a highly functional fruit: A review. *Food Research International*, **44**, 1733–1740.
- Puente, L.A., Pinto-Muñoz, C.A., Castro, E.S. and Cortés, M., 2010.** *Physalis peruviana* Linnaeus, the multiple properties of a highly functional fruit: A review. *Food Research International*, **44(7)**, 1-8.
- Rajesh, M.G. and Latha, M.S., 2004.** Protective activity of *Glycyrrhiza glabra* Linn. on carbon tetrachloride-induced peroxidative damage. *Indian J. Pharmacol.*, **36**, 284-287.
- Ramadan, M.F. and Moersel, J., 2003.** Oil goldenberry (*Physalis peruviana* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **51(4)**, 969–974.
- Ramadan, M.F. and Moersel, J.T., 2007.** Impact of enzymatic treatment on chemical composition, physicochemical properties and radical scavenging activity of goldenberry (*Physalis peruviana* L.) juice. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, **87(3)**, 452–460.
- Ramadan, M.F. and Moersel, J.T., 2009.** Oil extractability from enzymatically-treated goldenberry (*Physalis peruviana* L.) pomace: Range of operational variables. *Int. J. Food Science and Technology*, **44**, 435–444.
- Ramadan, M.F., 2011.** Bioactive phytochemicals, nutritional value, and functional properties of cape gooseberry (*Physalis peruviana*): An overview. *Food Research International*, **44**, 1830–1836.
- Ramadan, M.F., 2011a.** *Physalis peruviana*: A rich source of bioactive phytochemicals for functional foods and pharmaceuticals. *Food Reviews International*, **27**, 259–273.
- Ramadan, M.F., 2011b.** Bioactive phytochemicals, nutritional value, and functional properties of Cape gooseberry (*Physalis peruviana*): An overview. *Food Research International*. **44**, 1830-1836.

- Ramcharitar, A., Badrie, N., Mattfeldt-Beman, M., Matsuo, H. and Ridley, C., 2005.** Consumer acceptability of muffins with flaxseed (*Linum usitatissimum*). *Journal of Food Science*, **70**, 504-507.
- Rao, A.V. and Rao, L.G., 2007.** Carotenoids and human health. *Pharmacological Research*, **55**, 207–216.
- Rao, H.J. and Lakshmi., 2012.** Therapeutic applications of almonds (*Prunus amygdalus L*): A Review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **6**, 130-135.
- Ray, A.B. and Gupta, M., 1994.** Withasteroids, a growing group of naturally occurring steroidal lactones. In: *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, vol. 63, pp. 1-106, Eds., Herz, W., Kirby, G.W., Moore, R.E., Steglich, W. and Tam, C.H., Springer Verlag, New York.
- Recknagel, R., Glende, E.A., Dolak, J.A. and Waller, R.L., 1989.** Mechanisms of carbon tetrachloride toxicity, *Pharma. Ther.*, **43**, 139-154.
- Reed, D.J., 2001.** Mechanisms of Chemically Induced Cell Injury and Cellular Protections Mechanisms, pp. 697, Eds., Hodgson, E., Smart, R.C., *Introduction to biochemical toxicology*. Wiley-Interscience, New York, Third edition.
- Rice-Evans, C.A., Diplock, A.T. and Symons, M.C.R., 1991.** Techniques in free radicals research. vol 22. Elsevier, Amsterdam.
- Rodrigues, E., Rockenbach, I.I., Ciriele C., Gonzaga, L.V., Chaves, E.S. and Fett, R., 2009.** Minerals and essential fatty acids of the exotic fruit *Physalis peruviana L.* *Ciênc. Tecnol. Aliment., Campinas*, **29(3)**, 642-645.
- Rodríguez, S. and Rodríguez, E., 2007.** Efecto de la ingesta de *Physalis peruviana* (aguaymanto) sobre la glicemia postprandial en adultos jóvenes. *Revista Médica Vallejana*, **4(1)**, 43–52.
- Salazar, M., Jones, J., Chaves, B. and Cooman, A., 2008.** A model for the potential production and dry matter distribution of Cape gooseberry (*Physalis peruviana L.*), *Scientia Horticulturae*, **115(2)**, 142–148.
- Sánchez-Machado, D.I., López-Hernández, J. and Paseiro-Losada, P., 2002.** High performance liquid chromatographic determination of alpha-tocopherol in macro algae. *Journal of Chromatography A*, **976**, 277–284.
- Sanzgiri, U.Y., Srivatsan, V., Muralidhara, S., Dallas, C.E. and Bruckner, J.V., 1997.** Uptake, distribution, and elimination of carbon tetrachloride in rat tissues following inhalation and ingestion exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **143**, 120 – 129.

- Seki, S., Kitada, T., Sakaguchi, H., Nakatani, K. and Wasaka, K.** 2003. Pathologic significance of oxidative cellular damage in human alcoholic liver disease. *Histopathology*, **42**, 365-371.
- Sen, C.K.**, 1997. Nutritional biochemistry of cellular glutathione. *Nut. Biochem.*, **8**, 660-662.
- Sezer, R.**, 1992. Sindirim sistemi hastalıklarında yaklaşım ve kısa semptomatoloji, *İç hastalıkları*, pp. 799-800, Ed., Büyüköztürk K., Tayf Ofset, İstanbul.
- Sherlock, S.**, 1986. The spectrum of hepatotoxicity due to drugs. *Lancet*, **2**, 440-444.
- Shidhu P.**, 2004. Protective role of zinc in nickel induced hepatotoxicity in rats. *Chemico-Biological Interactions*, **150**, 199-209.
- Shimizu, I.**, 2001. Antifibrogenic therapies in chronic HCV infection. *Current Drug Targets Infectious Disorders*, **1(2)**, 227-240.
- Shimizu, I.**, 2003. Impact of estrogens on the progression of liver disease. *Liver International*, **23(1)**, 63-69.
- Slater, T.F.**, 1982. Free radicals as reactive intermediates in injury. In: *Biological reactive intermediates II: Chemical mechanisms and biological effects*. pp. 575-589, Eds., Snyder, I.R., Parke, D.V., Kocsis, J.J., Jollow, D.J., Gibson, G.G., Witmer, C.M., Plenum Press, New York.
- Speisky, H., Macdonald, A., Giles, G., Orrego, H. and Israel, Y.**, 1985. Increased loss and decreased synthesis of hepatic glutathione after ethanol administration. Turnover Studies. *Biochemical Journal*, **225**, 565-572.
- Spletstoeser, W.D. and Werner, S.P.**, 2002. Oxidative stress in phagocytes "The Enemy Within". *Microscopy Research and Technique*, **57**, 441-455.
- Srinivasan, S. and Pari, L.**, 2013. Antihyperlipidemic effect of diosmin: A citrus flavonoid on lipid metabolism in experimental diabetic rats. *Journal of Functional Foods*, **5**, 484-492.
- Srour, M.A, Bilo, Y.Y., Juma, M. and Irhimeh, M.R.**, 2000. Exposure of human erythrocytes to oxygen radicals causes loss of deformability, increased osmotic fragility, lipid peroxidation and protein degradation. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, **23**, 13-21.
- Şahin, T.**, 2011. Karbontetraklorür (CCl₄) verilen rat kalp dokularında oksidan/antioksidan sistemlerin araştırılması. *Doktora Tezi*, G.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

- Şaşmaz, İ.**, 2009. Review: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Turk. Arch. Ped.*, **44**, 35-38.
- Şentürk, H.**, 2004. Serbest radikal hasarının hepato-biliyer sistem hastalıklarındaki rolü. *Kocatepe Tıp Dergisi*, **5**, 1-8.
- Tappel, A.L.**, 1962. Vitamin E as the biological lipid antioxidant. *Vitam. Horm.*, **20**, 493-510.
- Tassaneeyakul, W. and Birkett, D.J.**, 1996. Human Cytochrome P450 isoform specificity in the regioselective metabolism of toluene and o-m and p-xylene. *J. Pharm. Exp. Therp.*, **276(1)**, 101-108.
- Taşdemir, B.**, 1997. Behçet hastalığında lipit peroksidasyonu, antioksidan durum ve nitrik oksit düzeylerinin değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi*, O.M.U. Tıp Fak. Dermatoloji Anabilim Dalı, Samsun.
- Thompson, L.U., Rickard, S.E., Orcheson, L.J. and Seidel, M.M.**, 1996. Flaxseed and its lignan and oil components reduce mammary tumor growth at a late stage of carcinogenesis. *Carcinogenesis*, **17**, 1373-1376.
- Tirkey, N., Pilkhwai, S., Kuhad, A. and Chopra, K.**, 2005. Hesperidin, a citrus bioflavonoid, decreases the oxidative stress produced by carbon tetrachloride in rat liver and kidney. *BMC Pharmacology*, **5**, 2-4.
- Toda S. and Shirataki Y.**, 1999. Inhibitory effects of isoflavones on lipit peroxidation by reactive oxygen species. *Phytotherapy Research*, **13**, 163-165.
- Travacio, M., Polo, J.M. and Llesuy, S.**, 2000. Chromium (VI) induces oxidative stress in the mouse brain. *Toxicol.*, **150**, 137-146.
- Tuma, D.J. and Casey, C.A.**, 2003. Dangerous byproducts of alcohol breakdown focus on adducts. *Alcohol Research & Health*, **27(4)**, 285-290.
- 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.
- Ukai, H., Watanabe, T. Nakatsuka, H. and Satoh, T.**, 1993. Dose dependent increase in subjective symptoms among toluene exposed workers. *Environ. Researc.*, **60**, 274-289.
- URL- 1.** www.atsdr.cdc.gov/MHMI/mmg56.pdf. *Toluene CAS 108-88-3; UN 1294*, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).

- URL- 2.** www.inchem.org/pages/ehc.html. *Environmental Health Criteria 52, Toluene, Geneva*. International Programme on Chemical Safety (IPCS), INCHEM Home, 1986.
- URL-3.** Carbontetrachloride. http://en.wikipedia.org/wiki/Carbon_tetrachloride. 10 Haziran 2013
- URL-4.** <http://tv.ztb.gov.tr/media/document/606.pdf>. Doç. Dr. Güner Karatekin, D Vitamin- Hormonu ve Osteomalasi, 22 Haziran 2011.
- URL-5.** <http://www.msxlabs.org/forum/saglikli-yasam/109816-vitaminler-k-vitamini.html>. K vitamini. 22 Haziran 2011.
- Ünal, D.,** 1999. Serbest radikaller. *Sendrom*, **11**, 68-80.
- Üstündağ, B., Bahçecioğlu, İ.H., Şahin, K., Gülcü, F., Düzgün, S., Özercan, H. ve Gürsu, M.F.,** 2005. Soy izoflavonların karbon tetraklorüre (CCl₄) bağlı karaciğer hasarı ve plazma paraoksonaz ile arilesteraz aktivite düzeylerine olan etkileri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, **19**, 263-271.
- Van De Castele, M., Zaman, Z., Zeegers, M., Sevaes, R., Fevery, J. and Nevens, F.,** 2002. Blood antioxidant levels in patients with alcoholic liver disease correlate with the degree of liver impairment and are not specific to alcoholic liver injury itself. *Aliment Pharmacol Ther.*, **16**, 985-992.
- Veulemans, H. and Masschelein, R.,** 1978. Experimental human exposure to toluene. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, **42(2)**, 91-103.
- Vicellio, P.,** 1998. *Emergency Toxicology*. 2nd ed. pp. 277-285.
- Wallace, A.D. and Meyer, S. A.,** 2010, Hepatotoxicity, in: *A text book of modern toxicology*, Chapter 13, pp. 277-290. Ed., Hodson E., Fourth Edition.
- Walter, H., Dvorak, A. and Gutierrez, K.,** 2005. Gender differences: does alcohol affect females more than males? *Neuropsychopharmacol Hu.*, **7**, 78-82.
- Weber, L.W., Boll, M. and Stampfl, A.,** 2003. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model. *Crit. Rev. Toxicol.*, **33(2)**, 105-136.
- Wichtl, M. and Bisset, N.G.** 1994. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart.
- Williams, AT. and Burk, R.F.,** 1990. Carbon tetrachloride hepatotoxicity: an example of free radical-mediated injury. *Semin. Liver Dis.* **10**, 279-284.

- Winchester, F.M.D.,** 1990. Methanol, isopropyl alcohol, higher alcohols ethylene glycol, cellosolves, acetone nad oxalate James. Chapter 37, pp. 687-702. In: *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. 2nd ed. Haddad Winchester.
- Winrow, V.R., Winyard, P.G., Morris, C.J. and Blake, D.R.,** 1993. Free radicals in inflammation. Second messengers and mediators of tissue destruction. *Br. Med. Bul.*, **49(3)**, 506-522.
- Witko-Sarsat, V. and Descamps-Latscha, B.,** 1997. Advanced oxidation protein products: novel uraemic toxins and pro-inflammatory mediators in chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant*, **12**, 1310-1312.
- Woiwode, W. and Drysch, K.,** 1981. Experimental Exposure to Toluene: Further Consideration of Cresol Formation in Man. *Occupational and Environmental Medicine*, **38(2)**, 194-197.
- Wu, D. and Cederbaum A.I.** 2003. Alcohol, oxidative stress and free radical damage. *Alcohol Res. & Health*, **27(4)**, 277-283.
- Wu, S.J., Ng, L.T., Lin, D.L., Huang, S.N., Wang, S.S., and Lin, C.C.,** 2004a. *Physalis peruviana* extract induces apoptosis in human Hep G2 cells through CD95/CD95L system and the mitochondrial signaling transduction pathway. *Cancer Letters*, **215(2)**, 199-208.
- Wu, S.J., Ng, L.T., Chen, C.H., Lin, D.L., Wang, S.S. and Lin, C.C.,** 2004b. Antihepatoma activity of *Physalis angulata* and *Physalis peruviana* extracts and their effects on apoptosis in human Hep G2 cells. *Life Sciences*. **74**, 2061–2073.
- Wu, S.J., Ng, L.T., Huang, Y.M., Lin, D.L., Wang, S.S., Huang, S.N. and Lin, C.C.,** 2005. Antioxidant activities of *Physalis peruviana*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* **28**, 963–966.
- Wu, T., Fu, J., Yang, Y., Zhang, L. and Han, J.,** 2006. The effects of phytosterols/stanols on blood lipid profiles: a systematic review with meta-analysis. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, **18**, 179-186.
- Xu, L., Gao, J., Wang, Y., Yu, W., Zhao, X., Yang, X., Zhong, Z. and Qian, Z.M.,** 2011. *Myrica rubra* extracts protect the liver from CCl₄-induced damage. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, **17**, 1-9.

- Xu, Y., Zhang, Z., Hu, J., Stillman, I.E., Leopold, J.A., Handy, D.E., Loscalzo, J. and Stanton, R.C.,** 2010. Glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient mice have increased renal oxidative stress and increased albuminuria. *The FASEB Journal*, **24**, 609-616.
- Yanbeyi, S.,** 1999. Aspirin ve antioksidan buthylated hydroxyanisole'un tavşanlarda eritrosit total katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri üzerine etkileri. *Doktora Tezi*, O.M.U. Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- Youssef, A.F, Baggs, R.B., Weiss, B. and Miller, R.K.,** 1997. Teratogenicity of methanol following a single oral dose in long-evans rats. *Reprod. Toxicol.*, **11(4)**, 503-10.
- Yuan, V.Y., Rickard S.E. and Thompson, L.U.,** 1999. Short- term feeding of its lignan has minor influence on *in vivo* hepatic antioxidant status in young rats. *Nutrition Research*, **19(8)**, 1233-1243.
- Zavala, D., Mauricio, Q., Pelayo, A., Posso, M., Rojas, J. and Wolach, V.,** 2006. Citotoxic effect of *Physalis peruviana* (capuli) in colon cancer and chronic myeloid leukemia. *Anales de la Facultad de Medicina*, **67(4)**, 283-289.
- Zhang, J.F, Liub, H., Sun, Y.Y., Wang, X.R., Wu, J.C. and Xue, Y.Q.,** 2005. Responses of the antioxidant defenses of the Goldfish *Carassius auratus*, exposed to 2,4-dichlorophenol. *Environ. Toxicol. and Pharma.*, **19**, 185–190.
- Zhao, H.W. and Haddad, G.G.,** 2011. Review: Hypoxic and oxidative stress resistance in *Drosophila melanogaster*. *Placenta*, **32**, 104–108.
- Zima, T., Fialova, L., Mestek, O., Janebova, M., Crkovska, J., Malbohan, I., Stipek, S., Mikulikova, L. and Popov, P.,** 2001. Oxidative stress, metabolism of ethanol and alcohol related diseases. *J. Biomed. Sci.*, **8**, 59-70.
- Zintzen, H.,** 1978. A Summary of the Vitamin E/Selenium Problem in Ruminants. News and Reviews Roche. 1-18.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Zehra GÖKÇE

Doğum Yeri : Elazığ

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim:

2003-2007 Lisans : Fırat Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji
Bölümü, Elazığ, Türkiye

2008-2010 Yüksek Lisans : Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji
Bölümü, Zooloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Tez konusu : Karbonil ve İmin Grubu Taşıyan Siklofosfazen Türevlerinin
Biyolojik Özelliklerinin Quersetin ve Resveratrol gibi
Antioksidanlarla Karşılaştırılması.

2010-2013 Doktora : Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji
Bölümü, Zooloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Tez konusu : *Physalis peruviana* L. (Altın çilek) Meyvesi ile *Linum
usitatissimum* L. (keten) Tohumu Ekstraktlarının
Endüstriyel ve Toksik Özellikli Bazı Kimyasallara Karşı
Koruyucu Etkileri.

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ökkeş YILMAZ

Uluslararası Hakemli Dergilerdeki Yayınlar (SCI & SSCI & Arts and Humanities):

1. Sevinç Aydın, Ökkeş Yılmaz and **Zehra Gökçe**, 2011. Effectiveness of Matured *Morus nigra* L. (black mulberry) Fruit Extract on 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH•) and Hydroxyl (OH•) Radicals as Compared to Less Matured Fruit Extract. *African Journal of Biotechnology*, 10(71):16037-16044.
2. Ayşe Dilek Özşahin, **Zehra Gökçe**, Ökkeş Yılmaz and Oğuz Ayhan Kireççi, 2012. The Fruit Extract of Three Strawberry Cultivars Prevents Lipid Peroxidation and Protects the Unsaturated Fatty Acids in the Fenton Reagent Environment. *International Journal of Food Science and Nutrition*, 63(3):353-357.
3. Pınar Tatlı Seven, Ülkü Gülcihan Şimşek, **Zehra Gökçe**, İsmail Seven, Aslıhan Sur Arslan and Ökkeş Yılmaz, 2013. The Effects of Royal Jelly on Performance and Fatty Acids Profiles of Different Tissues in Quail (*Coturnix coturnix japonica*) Reared Under High Stocking Density. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences* (Kabul edildi).
4. Oğuz Ayhan Kireççi, **Zehra Gökçe**, Ayşe Dilek Özşahin, Gülcan Balcı and Ökkeş Yılmaz, 2012. Some Plant Extracts That Prevent Lipid Peroxidation and Protect the Unsaturated Fatty Acids in the Fenton Reagent Environment. *Bitlis Eren University Journal of Science and Technology*, (2):52-56.

Ulusal Hakemli Dergilerdeki Yayınlar:

1. İsmail Seven, Pınar Tatlı Seven, Aslıhan Sur Arslan, Ülkü Gülcihan Şimşek ve **Zehra Gökçe**, 2013. Farklı yerleşim sıklığında yetiştirilen Japon Bildircinlarının (*Coturnix coturnix japonica*) performans parametreleri üzerine rasyona katılan multi enzimin etkileri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi* (Kabul edildi).

Uluslararası Kongreler:

1. Pınar Tatlı Seven, Ülkü Gülcihan Şimşek, **Zehra Gökçe**, İsmail Seven, Aslıhan Sur Arslan, Ökkeş Yılmaz, 2013. Yüksek Yerleşim Sıklığında Yetiştirilen Bildircinlarda Arı Sütü Kullanımının Dokularda Yağ Asit Profiline Etkisi **2. Uluslararası Beyaz Et Kongresi Nisan 24-28, Antalya, Türkiye.**
2. Pınar Tatlı Seven, Aslıhan Sur Arslan, İsmail Seven, **Zehra Gökçe** 2013. Farklı Yerleşim Sıklığında Yetiştirilen Bildircin Yemlerine Arı Poleni İlavesinin Et Yağ Asitleri Birikimine Etkisi **2. Uluslararası Beyaz Et Kongresi Nisan 24-28, Antalya, Türkiye.**

Ulusal Kongreler:

1. Kürşat M, Yılmaz Ö, Emre İ, Civelek Ş, **Gökçe Z**, 2010. Fatty acid and vitamin contents of *Artemisia absinthium* and *Artemisia vulgaris* growing in TURKEY. **20. Ulusal Biyoloji Kongresi, 21-25 Haziran Denizli/ TÜRKİYE.**
2. Kürşat M, Yılmaz Ö, Emre İ, Civelek Ş, **Gökçe Z**, 2010. Flavonoid contents and radical scavenging capacities of *Artemisia verlotiorum* and *Artemisia caucasica* growing in TURKEY. **20. Ulusal Biyoloji Kongresi, 21-25 Haziran Denizli/ TÜRKİYE.**
3. Aydın S, Yılmaz Ö, **Gökçe Z**. *Morus nigra* L. (Karadut) Meyve Ekstraktının Wistar Ratların Karaciğer Dokusu Yağ Asidi Profilleri Üzerinde Koruyucu Etkisinin Araştırılması, 2010. **20. Ulusal Biyoloji Kongresi, 21-25 Haziran Denizli/ TÜRKİYE.**
4. Yılmaz Ö, **Gökçe Z**, Özşahin AD, Göver Ç, 2010. Antioxidant capacity of the strawberry fruits in the fenton reagent environment and their protective effects on the unsaturated fatty acids. **20. Ulusal Biyoloji Kongresi, 21-25 Haziran Denizli/ TÜRKİYE.**
5. Yılmaz Ö, Balcı G, **Gökçe Z**, Özşahin AD, 2010. *In vitro* şartlarda oluşturulan lipid peroksidasyonu üzerine *Laurus nobilis*, *Malva sylvestris*, *Aarum italicum* ekstraktlarının antioksidan etkisinin araştırılması. **20. Ulusal Biyoloji Kongresi, 21-25 Haziran Denizli/ TÜRKİYE.**

6. Özşahin AD, Yılmaz O, **Gökçe Z**, Erecevit P, Bircan B, 2010. Food contents of *Prunus armeniaca* L. cv. Kabaasi fruits extracts and their effects on the lipid peroxidation in the fenton reagent environment. **20. Ulusal Biyoloji Kongresi, 21-25 Haziran Denizli/ TÜRKİYE.**
7. Özşahin, A.D., Yılmaz, O., Kireççi, O.A., **Gökçe, Z.**, Demir, E., 2012. *Castanea sativa* ve *Cuscuta* bitki ekstraktlarının lipid peroksidasyonu üzerine koruyucu etkisinin araştırılması. **21. Ulusal Biyoloji Kongresi, 3-7 Eylül İzmir/TÜRKİYE.**
8. Özşahin, A.D., Yılmaz, O., Demir, E., **Gökçe, Z.**, Kireççi, O.A., 2012. *Teucrium polium* ve *Kidney stone* ekstraktlarının in vitro ortam oluşturulan lipid peroksidasyonu üzerine ve serbest radikallere karşı koruyucu etkisi. **21. Ulusal Biyoloji Kongresi, 3-7 Eylül İzmir/TÜRKİYE.**
9. Kireççi, O.A., Yılmaz, O., **Gökçe, Z.**, Özşahin, A.D., Demir, E., 2012. *Fumaria*, *Galium aparine* ve *Dracunculus vulgaris* bitki ekstraktlarının fenton reaktifi bulunan ortamda antioksidan etkilerinin araştırılması. **21. Ulusal Biyoloji Kongresi, 3-7 Eylül İzmir/TÜRKİYE.**
10. Yılmaz, O., Kireççi, O.A., Demir, E., Özşahin, A.D., **Gökçe, Z.**, 2012. *Castanea sativa*, *Cuscuta* ve *Kidney stone* bitki örneklerinin yağ asidi ve bazı lipofilik vitamin içeriklerinin belirlenmesi. **21. Ulusal Biyoloji Kongresi, 3-7 Eylül İzmir/TÜRKİYE.**
11. **Gökçe, Z.**, Özşahin, A.D., Yılmaz, O., Demir, E., Kireççi, O.A., 2012. *Teucrium polium* ve *Fumaria*'nın bazı biyokimyasal içeriklerinin belirlenmesi. **21. Ulusal Biyoloji Kongresi, 3-7 Eylül İzmir/TÜRKİYE.**
12. Demir, E., **Gökçe, Z.**, Yılmaz, O., Kireççi, O.A., Özşahin, A.D., 2012. *Galium aparine* ve *Dracunculus vulgaris* bitki örneklerinin yağ asiti, lipofilik vitamin ve fitosterol içeriklerinin belirlenmesi. **21. Ulusal Biyoloji Kongresi, 3-7 Eylül İzmir/TÜRKİYE.**
13. **Gökçe, Z** ve Yılmaz, O., 2013. Toluen uygulanan sıçanların böbrek dokusundaki yağ asidi profili, vitamin ve kolesterol düzeyleri üzerine altın çilek ile keten tohumu ekstraktlarının etkisi. **IV. Ulusal Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Kongresi, 11-14 Eylül Elazığ/TÜRKİYE.**

14. **Gökçe, Z** ve Yılmaz, O., 2013. Toluen uygulanan sıçanların böbrek dokusunda lipid peroksidasyon ve indirgenmiş glutatyon düzeyleri üzerine altın çilek ile keten tohumu ekstraktlarının etkisi. **IV. Ulusal Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Kongresi, 11-14 Eylül Elazığ/TÜRKİYE.**
15. Seven, I., Tatlı Seven P., Şimsek, U.G., **Gökçe, Z.** 2013. Farklı cinsiyet oranlarında yetiştirilen Japon Bildircinlarında (*Coturnix coturnix japonica*) diyet multi enzim katkısının performans ve yumurta özellikleri üzerine etkileri. **VII. Ulusal Hayvan Besleme Kongresi, 26-27 Eylül Ankara/TÜRKİYE**
16. Seven, I., Tatlı Seven P., Sur Arslan, A. Simsek, U.G., **Gökçe, Z.** 2013. Farklı yerleşim sıklığında yetiştirilen Japon Bildircinlarının (*Coturnix coturnix japonica*) performans parametreleri üzerine rasyona katılan multi enzimin etkileri. **VII. Ulusal Hayvan Besleme Kongresi, 26-27 Eylül Ankara/TÜRKİYE.**

Ulusal Sempozyumlar:

1. Şen-Özdemir, N., **Gökçe, Z.**, Caf, F., 2013. Bingöl Yüzen Adalar *Cladocera*'nın Yağ Asidi ve Bazı Lipofilik Vitamin İçerikleri. **IV. Ulusal Ekoloji Sempozyumu, 2-4 Mayıs Tekirdağ /TÜRKİYE (Sözlü Sunum).**
2. Caf, F., Şen-Özdemir, N., **Gökçe, Z.**, 2013. Bingöl Yüzen Adalar *Cladocera*'nın Biyokimyasal İçeriği. **IV. Ulusal Ekoloji Sempozyumu, 2-4 Mayıs Tekirdağ/TÜRKİYE.**

Sertifikalar:

Yüksek Basınç Sıvı Kromatografisi (HPLC) Kursu.
İyi Biyoistatistik Uygulama Kursu.
Temel Bilimlerde 1001 Araştırma Projesi Hazırlama Eğitimi.
Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası.