



**T.C.
KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI**

**ALÜMİNYUMA MARUZ KALMIŞ SIÇANLARDA;
KARACİĞER, BÖBREK VE BEYİN
DOKULARINDAKİ BAZI ESER ELEMENTLERİNİN
SEVİYELERİ ÜZERİNE NAR (*Punica Granatum L.*)
SUYUNUN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Habibe KOÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Harun ÇİFTÇİ**

KIRŞEHİR/ARALIK 2021



**T.C.
KIRŞEHİR AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI**

**ALÜMİNYUMA MARUZ KALMIŞ SIÇANLARDA;
KARACİĞER, BÖBREK VE BEYİN
DOKULARINDAKİ BAZI ESER ELEMENTLERİNİN
SEVİYELERİ ÜZERİNE NAR (*Punica Granatum L.*)
SUYUNUN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Habibe KOÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Harun ÇİFTÇİ**

KIRŞEHİR/ARALIK 2021

KABUL VE ONAY

“Alüminyuma Maruz Kalmış Sıçanlarda; Karaciğer, Böbrek Ve Beyin Dokularındaki Bazı Eser Elementlerinin Seviyeleri Üzerine Nar (Punica Granatum L.) Suyunun Etkisinin Araştırılması” adlı bu çalışma, 22/12/2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Moleküler Tıp Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Doç. Dr. Ahmet ÖZKAYA

Adıyaman Üniversitesi

Fen Edebiyat Fakültesi

(Başkan)

Prof. Dr. Harun ÇİFTÇİ

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

Tıp Fakültesi

(Üye)

Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ER ÇALIŞKAN

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

Ziraat Fakültesi

(Üye)

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlananbu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yaptığımı bildiririm.



Habibe KOÇ

ÖNSÖZ

Yüksek lisans tezi olarak hazırlanan bu çalışmada, alüminyuma maruz kalmış sıçanlarda; karaciğer, böbrek ve beyin dokularındaki bazı eser elementlerin seviyeleri üzerine nar (*Punica granatum L.*) suyunun etkisinin araştırılması detaylı olarak ele alınmıştır. Lisansüstü ders sürecinde, tanıdığım günden beri bir bilim insanının nasıl çalışması gerektiğini kendisinden öğrendiğim her zaman bana örnek olan ve beni yönlendiren saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Harun ÇİFTÇİ'ye ve tez sürecimde desteğini hiç eksik etmeyen saygıdeğer hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ERÇALIŞKAN ve Kübra ÖZTÜRK'e çok teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmalarım süresince her zaman yanımda olan, manevi desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Murat KOÇ ile kardeşim Dr. Öğr. Üyesi Zeynel Abidin ERBESLER, annem Zehra ERBESLER ve tüm aileme de teşekkürlerimi bir borç bilirim.

TIP.A4.20.001 numaralı projemizi destekleyen Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederiz.

Aralık, 2021

Habibe KOÇ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÇİZELGE LİSTESİ	viii
KISALTMALAR.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Alüminyum	2
2.1.1. Doğada Alüminyum	2
2.1.2. Alüminyum Kullanım Alanları	2
2.1.3. Alüminyuma Maruz Kalma	3
2.1.4. Alüminyum Metabolizması.....	4
2.1.5. Alüminyumun Sağlık Üzerine Etkileri.....	5
2.2.Karaciğer.....	7
2.3.Böbrek.....	11
2.3.1.Böbreğin Embriyolojik Gelişimi:.....	12
2.3.2.Böbrek Anatomisi	12
2.3.3.Böbreğin Yapısı	14
2.3.4.Böbreğin Damarları.....	15
2.2.5.Böbreklerin Görevleri	16
2.4.Beyin.....	16
2.4.1. İnsan Beyninin Yapısı	17
2.5.Antioksidan Mekanizma ve Antioksidan Özellik Gösteren Bileşikler	19
2.5.1. Serbest Radikaller, Oksidatif Stres ve Antioksidan Mekanizma	19
2.5.2. Fenolik Bileşiklerin Antioksidan Özellikleri	26
2.6. Narla İlgili Bazı Bilgiler	28

2.6.1. Narın Kimyasal Bileşimi.....	30
2.6.2. Nar suyu	36
2.7. LİTERATÜR TARAMASI	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1. Kimyasallar.....	41
3.2. Standart Metal Çözeltileri.....	41
3.3. Kullanılan Cihazlar	41
3.4. Nar Örneklerinin Temini	41
3.5. Deney Hayvanları	42
3.6. Doku Örneklerinin Alınması	42
3.7. Örneklerin Çözünürleştirilmesi.....	42
3.8. İstatistiksel Değerlendirme	44
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
KAYNAKLAR.....	53
ÖZGEÇMİŞ.....	65

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1.Karaciğer

Şekil 2.2.Karaciğerin segmenter anatomisi

Şekil 2.3.Karaciğerin şematik gösterimi

Şekil 2.4. Böbreğin embriyonal gelişimi

Şekil 2.5. Böbreğin genel şekli

Şekil 2.6. Böbreğin enine kesiti

Şekil 2.7. Böbrekte (ön ve arkadan) segmenter yapı

Şekil 2.8. İnsan böbreğinin arter ve venöz sistemi

Şekil 2.9. Beyin Lobları

Şekil 2.10. Beynin ortasının görünüşü

Şekil 2.11. Serbest radikallerin hücre üzerine etkisi

Şekil 2.12. Serbest radikallerin oluşumuna etki eden faktörler

Şekil 2.13.Serbest radikal mekanizması

Şekil 2.14. Oksidatif stresin hücre üzerine etkisi

Şekil 2.15. Polifenollerin Sınıflandırılması

Şekil 2.16. Ülkemizde yıllara göre nar üretim miktarları

ÇİZELGE LİSTESİ

Çizelge 2.1. Enerji Metabolizması

Çizelge 2.2. Ekzojen ve endojen kaynaklı antioksidanların sınıflandırılması

Çizelge 2.3. Organizmada bulunan temel antioksidan savunma sistemleri

Çizelge 2.4. Ülkemizde yetiştirilen bazı nar çeşitlerinin pomolojik sınıflandırılması

Çizelge 2.5. Nar meyvesinin kimyasal bileşimi

Çizelge 2.6. Farklı nar türlerinin mineral madde içeriği(179)

Çizelge 2.7. Farklı olgunluk aşamalarında nar suyu ve çekirdeğine ait kül oranları (%) ve mineral içeriği

Çizelge 2.8. Nar meyvesi ve ağacının kısımları ve fitokimyasal içeriği

Çizelge 2.9. Farklı nar çeşitlerinde belirlenen toplam fenolik, antosiyanin ve antioksidan bileşenleri

Çizelge 2.10. Nar suyunun kimyasal bileşimi

Çizelge 2.10a. Farklı çeşitlere ait nar sularının kimyasal özellikleri

Çizelge 2.10b. Farklı çeşitlere ait nar sularının L, a, b renk değerleri, renk yoğunluğu ve renk tonu açısı

Çizelge 2.11. Nar sularının bazı bileşim öğeleri ve özellikleri

Çizelge 3.1. HR CS-FAAS cihaz değişkenleri

Çizelge 3.2. Kalibrasyon değişkenleri

Çizelge 4.1. Karaciğer dokusu metal düzeyleri

Çizelge 4.2. Böbrek dokusu metal düzeyleri

Çizelge 4.3. Beyin dokusu metal düzeyleri

KISALTMALAR

SOD: Süperoksit dismutaz

CAT: Katalaz

GSH-P_x: Glutasyon peroksidaz

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

ROT: Reaktif Oksijen Türleri

SOR: Serbest Oksijen Radikalleri

EA: Elajik Asit

HR CS-FAAS: Yüksek Çözünürlüklü Sürekli Işın Kaynaklı Alevli Atomik Absorpsiyon Spektrometresi

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ALÜMİNYUMA MARUZ KALMIŞ SIÇANLARDA; KARACİĞER, BÖBREK VE BEYİN DOKULARINDAKİ BAZI ESER ELEMENTLERİNİN SEVİYELERİ ÜZERİNE NAR (PUNİCA GRANATUM L.) SUYUNUN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Habibe KOÇ

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Moleküler Tıp Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Harun ÇİFTÇİ

Bu tez çalışmasında, sıçanlarda $AlCl_3$ ile oluşturulan oksidatif strese karşı nar (*Punica granatum l.*) suyunun koruyucu etkisi araştırılmıştır. Çalışmada; Kontrol (K), Nar suyu (NS), Alüminyum (Al) ve Nar suyu+Alüminyum (NS+Al) şeklinde dört grup oluşturulmuştur. $AlCl_3$ 8,3 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal yolla ve nar suyu ise 4 ml/kg olacak şekilde oral gavaj yolu ile gün aşırı 30 gün boyunca uygulanmıştır. Sıçanların karaciğer, böbrek ve beyin dokularında bazı eser elementlerin düzeyleri Yüksek Çözünürlüklü Sürekli Işın Kaynaklı Alevli Atomik Absorpsiyon Spektrometresi (HR CS-FAAS) kullanılarak belirlenmiştir. Karaciğer dokusu eser element düzeyleri incelendiğinde, Al grubunun, K grubuna göre Ca ve Al düzeylerinde artış görülürken, Mn düzeyinin azaldığı gözlemlenmiştir. Al+NS grubu Mn ve Al düzeyleri Al grubuna göre azalmış, Ca düzeyi ise artmıştır. Böbrek dokusu eser element düzeyleri incelendiğinde Al grubu Cu, Ca, Mg ve Al düzeylerinde K grubuna göre artış gözlenmiştir. Al+NS grubu Cu, Ca ve Al düzeylerinin, Al grubuna göre önemli düzeyde azaldığı tespit edilmiştir. Beyin dokusu eser element düzeyleri incelendiğinde ise Al grubunun, K grubuna göre Fe, Ca ve Al düzeylerinin arttığı, Mn düzeyinin ise azaldığı gözlemlenmiştir. Al+NS grubu Fe, Ca ve Al düzeyleri ise Al grubuna göre azaldığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak, $AlCl_3$ maruziyetinde Nar suyu uygulamasının sıçan dokularında oluşan toksisiteye karşı

koruyucu etkilerinin olabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Alüminyum, Nar Suyu (*Punica granatum l.*), Eser Elementler, Antioksidan.



ABSTRACT

M.Sc. THESIS

Habibe KOÇ

Kırşehir Ahi Evran University

Institute of Health Sciences

Department of Molecular Medicine

Supervisor: Prof. Dr. Harun ÇİFTÇİ

In this thesis study, the protective effect of pomegranate (*Punica granatum l.*) juice was analysed against oxidative stress induced by $AlCl_3$ in rats. In the study; Four groups were formed as Control (K), Pomegranate Juice (NS), Aluminum (Al) and Pomegranate Juice + Aluminum (NS+Al). $AlCl_3$ was administered intraperitoneally at 8.3 mg/kg and pomegranate juice was administered by oral gavage at 4 ml/kg every other day for 30 days. The levels of some trace elements in liver, kidney and brain tissues of rats were determined using High Resolution Continuum Source Flame Atomic Absorption Spectrometer (HR CS-FAAS). When the trace element levels of the liver tissue were examined, it was observed that the Ca and Al levels of the Al group increased compared to the K group, while the Mn level decreased. The Mn and Al levels of the Al+NS group decreased compared to the Al group, while the Ca level increased. When the kidney tissue trace element levels were examined, an increase was observed in the Al group Cu, Ca, Mg and Al levels compared to the K group. It was determined that the Cu, Ca and Al levels of the Al+NS group were significantly decreased compared to the Al group. When brain tissue trace element levels were examined, it was observed that the Fe, Ca and Al levels of the Al group increased compared to the K group, while the Mn level decreased. Fe, Ca and Al levels in the Al+NS group were found to be decreased compared to the Al group. As a result, it has been shown that the application of pomegranate juice in $AlCl_3$ exposure may have protective effects against toxicity in rat tissues

Keywords: Aluminum, Pomegranate Juice (*Punica granatum l.*), Trace Elements, Antioxidant

1. GİRİŞ

Elementler, insan sisteminin düzgün çalışması için gereklidir. Eksikliklerinde ve fazlalıklarında ciddi metabolik anomaliler oluşur. Biyomoleküllerle etkileşimleri yoluyla biyolojik sistemde hayati bir rol oynar. Literatürde birçok hastalığın oluşumunda ve tedavi edilmesinde bazı eser element seviyeleri araştırılmış ve önemli sonuçlar elde edilmiştir (1).

Alüminyumun beyin, kemik, böbrek ve kan dahil olmak üzere çeşitli organ sistemlerinde toksik etkilere neden olduğu bilinmektedir. Dokularda ve vücut sıvılarında birikmesi ile mikrositik anemi, diyaliz ensefalopatisi dahil nörodejeneratif bozukluklar, Alzheimer ve Parkinson hastalığı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (2). Alüminyum iyonları, biyomembranlar için güçlü bir benzerliğe sahiptir ve geçiş metallerinin pro-oksidan özelliklerini güçlendirerek hücresel oksidatif ortamı arttırabilirler (3).

Hastalıklardan korunmak için nar (*Punica granatum l.*) meyvesi orta doğudaki birçok kültürde kullanılmaktadır (4). Bir nar meyvesinin ağırlık olarak ortalama %52'si yenilebilir kısımdır. Nar suyu %78'lik kısmını, çekirdek ise %22'lik kısmı oluşturmaktadır (5). Saf nar suyu içerik olarak, birçok polifenolik bileşikler bulundurur. Bunlar; C vitamini, antosiyaninler, punikalajin, ellajik (EA) ve gallik asitdir (6, 7).

Nar meyvesinin birçok yararlı etkileri bulunmaktadır. Kanser önleyici, antiproliferatif etki, apoptotik etki, HIV-I inhibisyonu, mikrobisitik etki, kardioprotektif etki, antihiperlipidemik gibi önemli yararlı etkisi günümüzde anlaşılmıştır. Ayrıca antioksidan aktiviteye sahip olduğu ve güçlü bir serbest radikal süpürücü olduğu birçok araştırmada belirtilmektedir (6, 8). Buna ilaveten birçok hastalıkta, stres ve yaşlanmayla birlikte, antioksidan enzim düzeylerinde değişiklikler ve lipid peroksidasyonda artış, bildirilmiştir (9).

Yürütülen çalışma kapsamında antioksidan potansiyelinin olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından belirtilen nar suyunun alüminyum toksisitesine karşı çeşitli dokularda bazı elementler düzeylerine etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Alüminyum

2.1.1. Doğada Alüminyum

Yerkabuğunun yaklaşık %8'ini oluşturan Al oksijen ve silikondan sonra en fazla bulunan elementtir (10). Al yaygın kullanımını sağlayan alternatif özellikler arasında yumuşak, hafif, amfoter özellikte olması, kullanım süresinin uzun olması, dış etkenlere (korozyon vb.) ve değişik iklim şartlarına karşı dayanıklılığı, kolay şekillendirilebilmesi, maliyetlerinin düşük olması, yüksek elektrik ve ısı iletkenliğidir (11).

Al bu sayede; teknolojinin gelişmesiyle de kullanım alanı giderek artan bir ürün olarak 21. yüzyıl metali olarak görülmektedir (12). Alüminyum metali havada, suda ve toprakta bol miktarda bulunur. Her türlü endüstriyel alanda kullanıldığı için alüminyuma maruz kalmamak günümüzde neredeyse imkansız hale gelmiştir. İnsanların ve hayvanların, özellikle de son yıllarda, endüstriyel atık sularında ve alüminyum içeren bileşikler nedeniyle yüksek konsantrasyonlarda alüminyuma maruz kalınmasına sebebiyet vermektedir (13). Al konsantrasyonu, doğal sularda az iken, günlük hayatta kullanımı fazla olması nedeniyle kent sularında daha yüksek oranlarda bulunmaktadır. Bu konsantrasyonu asit yağmurları da sürekli artmaktadır (14). Çevredeki atık sıvılardaki yüksek konsantrasyonlara Al madenciliği ve eritilmesinin de etkisi vardır (15).

2.1.2. Alüminyum Kullanım Alanları

Al kullanım alanının geniş olması nedeniyle endüstriyel alanda milyonlarca farklı ürünün yapımında kullanılmaktadır. Bu kullanım alanlarından en önemlileri arasında uzay ve havacılık sanayi bulunmaktadır. Al daha çok metal sanayisinde; dayanıklı tüketim aletlerinde; kimya ve gıda sanayisinde; elektrik-elektronik, makine ve ekipman sektörlerinde; çeşitli ev ve mutfak eşyalarının yapımında; mobilya, takım ve el aletleri, dekorasyon ürünleri, levha yapımında kullanımı yaygındır. Al yüksek dayanım özellikleri ve hafifliği onu inşaat, taşıma ve paketleme sanayisinde birçok uygulama için avantajlı hale getirmiştir. Kağıt endüstrisi, kozmetik ve ilaç yapımında, boya endüstrisinde, tekstil

endüstrisinde, su arıtmada ve gıda üretim endüstrisinde kullanılan bir metaldir (16).

2.1.3. Alüminyuma Maruz Kalma

2.1.3.1. Çevresel Kaynaklar

Al kullanım alanının geniş olması nedeniyle çevrede fazla bulunması potansiyel tehlike oluşturması ve olumsuz biyolojik sonuçlara sebep olmuştur. Al konsantrasyonu kırsal bölgelerde 1 ng/m^3 'den az havada bulunurken, kentsel bölgelerde sanayileşmenin etkisiyle 10 ng/m^3 'den fazla bulunmaktadır (16). Havada bulunan Al nedeniyle günlük solunum hacmi $20 \text{ m}^3/\text{gün}$ olanlar $0,20 \text{ } \mu\text{g}$ Al'ye maruz kalmaktadır. Al'ye maruz kalmanın esas nedenlerinden birisi de çevresel faktör olan toprak kontaminasyonudur. Tarımda kullanılan suni gübreler ve asit yağmurlarının toprak asidifikasyonu nedeniyle doğadaki Al aktif hale gelebilir (17). Asidifikasyonun artması yani toprak pH'sı 4,5–5 den düştüğü zaman alüminyum çözünerek sulu topraklarda bitkilerin kökleri tarafından absorbe edilir. Böylece Al'li topraklarda yetişen bitkiler alüminyum içermektedir. Ayrıca Al sularındaki konsantrasyonu kaya yataklarından sızarak artmaktadır. Doğal sulara $700 \text{ } \mu\text{g/l}$ 'nin üstünde konsantrasyonlar elde edilmiştir. Kullanılan içme sularını temizlemek amacıyla topaklaştırıcı olarak sulara eklenen maddelerden biri olan flokülant; Al içeren bir bileşiktir. Böylece içme sularındaki Al konsantrasyonu yükselmektedir (18).

2.1.3.2. Besinsel Kaynaklar

Al'nin dışarıdan besin yoluyla vücuda girmesinin sebepleri içme suları ve gıdalardır (19, 20). Gıdalarda Al miktarı, gıda yapımında kullanılan sular, gıda katkı maddeleri, doğal kaynaklar ve Al'den yapılmış mutfak eşyalarının kullanımı nedeniyle oluşan kontaminasyondan bu miktar artmaktadır (20). Günlük diyet alımı yetişkinlerde Al için 4-9 mg/gün olarak hesaplanmıştır (21). İşlenmiş gıdalarda, Al fosfat bağlayıcı özelliği nedeniyle gıdanın nötr, alkali veya asit oluşuna göre temasta olduğu gıdalara geçişi kolaydır (22). Donmuş hamur, peynir, maya tozu, kek karışımları, süt ürünleri, tahıl ürünleri ve tahıllardan yapılan tatlılar gibi işlenmiş gıdaların Al oranı yüksektir. Doğal peynir $15,7 \text{ } \mu\text{g/g}$ alüminyum içerirken, işlenmiş peynir $279 \text{ } \mu\text{g/g}$ alüminyum içermektedir. Pastane ürünleri bu miktarın en yüksek olduğu ürünler olarak göze çarpmaktadır.

Kabartma tozu (Na-Al-fosfat formunda) 23000 µg/g alüminyum içermektedir, başka bir ifade ile her 100 g'da 2 gr'dan fazla Al içermektedir. Kakao 45 µg/g, Al ilaveli tuzlar 164 µg/g Al içermektedir (23). Bazı baharatlarında Al oranı yüksektir. Kekik Al miktarı 2 mg/g civarındadır. Yüksek asitli topraklarda yetişen çayın Al konsantrasyonu yapraklarında ve tozunda oldukça yüksektir; yaklaşık 140 mg/100 g'dan fazladır. Bu değere göre bir fincan çay 1 mg Al bulunabilir. Ayrıca 555–1009 µg/g Al da kuru çayda bulunmaktadır (24). Süt ilave etmek çayın Al absorpsiyonunu düşürürken, limon ilavesi Al absorpsiyonunu çoğaltmaktadır (23). Al konsantrasyonu kahvede 0,04-0,30 µg/ml dir (24). Al'den yapılmış kutulardaki içecekler, cam şişelerdeki içeceklerden daha fazla Al konsantrasyonuna sahiptir. Kola ve kola dışındaki içecekler sırasıyla kutuda ortalama 660 ve 900 µg/L, şişede ortalama 240 ve 150 µg/L Al içermektedir. Al en çok taşıma potansiyeline sahip etkenin su olduğu bilinmektedir. İçme suyunda genellikle bildirilen toplam Al miktarı 100 µg/gündür (25).

2.1.4. Alüminyum Metabolizması

Al, insan vücuduna girdikten sonra, öncelikle mide mukozasından ve ince bağırsaklardan emilim gerçekleşir (11, 22). Al'nin bağırsaklardan absorpsiyonu ile ilgili mekanizma henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bunun nedeni, Al emilimini doğrudan ölçebilecek bir radyoizotop yoktur. Ayrıca bilinen radyoizotopların yarılanma süresi 7 dk'dan daha azdır (26). Al'nin absorpsiyonu, mide ve deudenumun ilk bölümünden pasif ve aktif yollarla olmaktadır. Al hem parasellüler hem de transsellüler geçiş yapabilir. Parasellüler Al geçişi, dar birleşim noktaları boyunca pasif yollarla, transsellüler geçiş ise enterositler ile pasif, kolaylaştırılmış ve aktif transport yolu ile transport edilir. Aktif yolla transportu sırasında kalsiyum da rol oynamaktadır. Bazı araştırmacılara göre, iyonize kalsiyum seviyesinin çok düşük olması, hücreler arası sıkı bağlantıların geçirgenliklerinin artmasına sebep olarak, Al emiliminin artmasına vesile olur (27). Yeni doğanlarda, bağırsak geçirgenliği yetişkinlere oranla daha fazla olduğu için, Al emilimi daha fazla olmaktadır. Bundan dolayı, yeni doğan bebeklerde Al'nin toksisitesi yönünden daha duyarlı oldukları bildirilmiştir. Vücuttaki toplam Al düzeyi sağlıklı bireylerde 30-50 mg'dır. Ortalama 70 kg ağırlığında ve şehirde yaşayan insanlarda, yiyeceklerle birlikte vücuda giren günlük Al miktarı 0,01–1,4 mg/kg'dır. Sindirim sisteminden direkt kana geçen Al miktarı absorpsiyon oranının düşük olması nedeniyle yüzde 1'den azdır (1-2 µg/L). İnsan vücudu için Al

absorbsiyonunu bir çok faktör etkiler. Bunlar arasında paratiroid hormonu, D vitamini düzeyi, çinko eksikliği ve gıdasal faktörler yer alır. Organik asit olan sitrat ve askorbikasin Al'nin absorpsiyonunu arttırdığı vitamin D eksikliğinin absorpsiyonu önemli derecede azalttığı bildirilmektedir. Al mide ve deudenumdan emildikten sonra, dolaşım sisteminde transferrine, albümine ve düşük moleküler ağırlıklı bileşiklere bağlanmaktadır. Hem hücre kültürlerinde hem de deneysel çalışmalarda Al'nin transferrin reseptör aracılı endositoz ile kan-beyin bariyerini geçerek beyine girdiği gösterilmektedir. Al solunum yolu aracılığı ile de tozlar ve aerosoller içerisinde absorbe olur. Solunum yoluyla alınan bu Al, olfaktör sistem ve akciğer epiteli aracılığıyla absorpsiyona uğramaktadır. Emilen Al'nin yaklaşık %3'ü akciğerlerden kana geçer. Al metabolizması sonucunda üriner sistem, sindirim sistemi, safra ve mukozmembranlar ile vücuttan uzaklaştırılır. Bazı araştırmalara göre; Al 'nin%60 oranında idrarla ve % 40 oranında da defekasyon yolu ile atılır. Alınan Al'nin, büyük bir kısmı çeşitli dokularda depolanır. Normal sağlıklı insanlarda günde yaklaşık 10-40 mikrogram kadarı üriner sistem ile atılmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği gibi böbrek fonksiyonlarının bozulduğu hastalıklarda, alüminyum birikimi riskinde belirgin bir artış olur. Çünkü diğer atılım yollarından biri olan safra yolları ile atılım Al eliminasyonunun %2'den daha azını oluşturur (25).

2.1.5. Alüminyumun Sağlık Üzerine Etkileri

Al'un önemli moleküllere bağlanır. Bunlar; fosfatlar, karboksilatlar, aminler, tiolatlar, aminoasitler, nükleik asitler ve nükleotidler gibi önemli moleküllere bağlanır. İnsan vücudunda önemli işlevlere sahip olan AMP, ADP, ATP, 2,3-difosfogliserat, inozitol fosfat, glukoz 6-fosfat gibi fosfat bağlı biyomolekülleri etkileyebilmektedir. Al çok sayıda biyolojik oluşumda ATP ile kararlı bir bileşik oluşturarak magnezyumun yerini irreversible olarak alabilmektedir (28). Al günümüzde insan sağlığı ile ilişkisi gittikçe önem kazanmaktadır. Toksik bir metal olan Al günlük yaşamda birçok alanda karşılaştığımız alüminyum sindirim, iskelet, sinir sistemi ve hematolojik sistem üzerinde etkileri vardır (29). Al'a sürekli maruziyet; beyin hücrelerinde birikime ve ciddi beyin hastalıklarına neden olur. Uzun süreli alüminyum içeren antiasit kullanımı sonucu kemiklerde

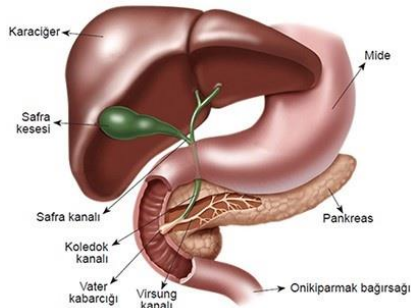
toksisiteye, hemoglobin sentezinde azalmaya, hatta kronik böbrek yetmezliği nedeniyle diyaliz tedavisi gören hastalarda mortalite için risk faktörüdür (30). Al vücuda alınma yolu, doz ve maruziyet süresine bağlı olarak, farklı organlarda eşit olmayan bir şekilde birikir. Al başta beyin olmak üzere böbrek, karaciğer, akciğer, kemik, testis ve kalp dahil tüm vücut dokusunda birikerek toksik etkiler oluşturabilir. Dokularda Al yavaş yavaş birikerek büyük çökeltiler oluşturur. Böylece hücrelerin işlevini bozar veya ölümüne neden olur. Yaş ilerledikçe organlarda Al konsantrasyonun artar (23). Al'un en önemli etkisi sinir sistemi üzerinedir. 1973 yılında yapılan çalışmalarla Alzheimer demans hastalarının beyinlerinde Al miktarının artmış olduğu gösterilmiştir. Al katkı maddeli besinler tüketilmesi nörodejenerasyona neden olduğu tespit edilmiştir (11). Alzheimer hastalığında hastaların beyin hücrelerinde Al birikmesi mi yoksa Al'un tetiklediği oksidatif stres mi olduğu tam olarak bilinmemektedir (31). Alzheimer hastalığı ile içme suyundaki Al miktarı arasında benzerlik vardır. Al konsantrasyonunun yüksek olduğu yerlerde Alzheimer hastalığına yakalanma riski yarı yarıya yüksektir. Al, kolin ve dopamin yapımının güçlü bir inhibitörüdür. Kolin ve dopamin, kaslarda ve dokularda sinir iletiminde önemli mediatör faktörlerdir. Bu etki sonucunda kısa süreli hafızaya ve düşünmeye etki etmektedir. (32). Al böbreklerde akut proksimal tübüler nekroza sebep olur. Al böbreklerde α -aminolevulinik asit dehidrataz (ALA-dehidrataz) aktivitesini inhibe eder. Alüminyumklorür ($AlCl_3$) böbreklerde asit atılımı artırır. Alüminyumun kalsiyum metabolizmasını da etkiler. Özellikle kalsiyumun böbrekten atılımını arttırır. Böylece kalsiyumun kemikten uzaklaştığı ve yerine alüminyumun biriktiği görülmüştür. Kemikten uzaklaştırılmış olan ve dolaşıma geçen kalsiyumun, Parathormon (PTH) sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (33). Al kemiklerde birikmesi sonucu, kemik dokusunu meydana getiren hücrelerin faaliyeti engellenir. Bu durum kemik oluşum hızını azaltır ve kemikleşme bozulur. Sonuçta kemikte

litik lezyonlar görülür. Al karaciğer üzerine de birçok etkileri vardır. Bunlardan en önemlileri, serum safra asit konsantrasyonunun, glukoniltransferaz aktivitesinin, oksidaz seviyelerinin ve safra salgısının artmasıdır. Alüminyum beyinde olduğu gibi karaciğer dokusunda da birikir. Ancak safra atılımı sayesinde zararlı etkileri azalır. Yine de bazı durumlarda hepatositler hasar görür. Al karaciğerde ALA-dehidrataz aktivitesinde azalmaya ve idrarda α -aminolevulinik asitin artmasına neden olduğu bilinmektedir. $AlCl_3$ karaciğerde ALA-sentetaz ve hem oksijenazın azalmasına neden olmaktadır. (34). Al karaciğerde alınan dozla lineer bir birikim gösterir ve çok az bir miktarı karaciğerden atılır (35).

Al toksisitesinde ortaya çıkan durumlardan biri de anemidir. Al toksisitesinde eritrositler içbükey şekillerini kaybederler. Protoporfirinlerin artması alüminyuma maruz kalmanın en hassas göstergesidir. Al'un neden olduğu aneminin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Kronik böbrek yetmezliği olan hemodiyaliz hastalarında görülen mikrositik hipokromik anemiden alüminyum sorumlu tutulmuştur (36). Al'un hemoglobin sentezini inhibe ettiği ve α -aminolevulinik asit dehidrataz aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (37).

2.2.Karaciğer

Karaciğer vücudumuzda birçok önemli fonksiyona sahip olan en büyük iç organımızdır. Karaciğer insan vücudunda batında sağ üst tarafında ve diyaframa komşu olarak aşağısında yer alır (9).



Şekil 2.1.Karaciğer (38).

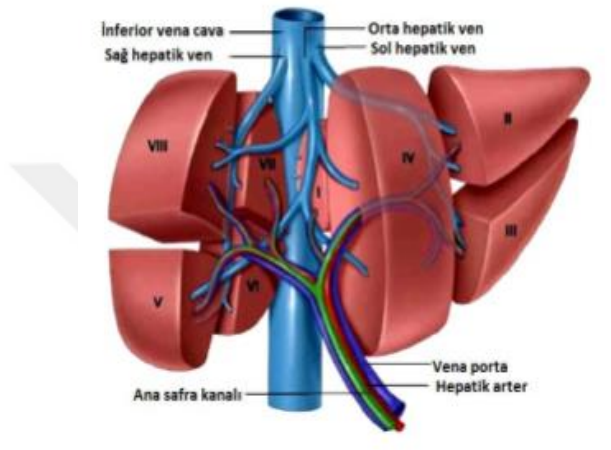
Karaciğerin iki kenarı ve iki yüzü olup Şekil 2.1. gibi gözükmeştir. Karaciğer dokusunun ince bir zarla kaplı dış tarafı bağ dokudan oluşmuştur. Bu ince zara glisson kapsülü adı verilir. Karaciğerin üst yüzeyi kubbe şeklinde olup diyaframa yapışık olarak komşuluk yapar. Bu yüzüne facies diafragmatica denilmektedir. Facies diafragmatica peritonla çevrilidir. Az bir kısmı periton ile çevrili olmayıp gevşek bağ dokusu ile diyaframa bağlanmaktadır. Bu alana areanuda adı verilir. Karaciğerin batın boşluğu ile komşu olan, ve alt yüzüne facies visceralis denilmektedir. Karaciğerin alt kısmı olan bu yüz kolon, sağ böbrek, sağ böbrek üstü bezi, 12 parmak bağırsağı gibi organlara komşuluğu vardır. Faciesvisceralisin orta kısmında porta hepatis adı verilen büyük bir geçit vardır. Porta hepatisin her iki tarafında, arkadan öne doğru sagittal yönde uzanan H harfi şeklinde oluklar bulunmaktadır. Sağ taraftaki oluğa sulcus sagittalis dexter, sol taraftaki oluğa ise ‘fissura sagittalis sinister’ adı verilmektedir. Karaciğerin ön yüzey kenarı ince, arka yüzey kenarı ise kalın ve künt şekillidir. Facies diafragmatica ile facies visceralis arasında arka tarafta oluşan kenara margo posterior, ‘facies diafragmatica’ile ‘facies visceralis’ arasında ön tarafta oluşan kenara ise ‘margo inferior’ adı verilmektedir.

Karaciğer iki lobdan oluşmaktadır. Bunlardan büyük olana (Lobus hepatis dexter), küçük olana (Lobus hepatis sinister) denilmektedir. Ligament falciforme hepatis üst yüzeyde ve ön yüzeyde iki lobu ayırmaktadır. H harfi şeklindeki Facies visceralis de bulunan oluklar, karaciğeri 4 loba bölmüştür. Bu iki oluk arasında kalan ve porta hepatis’in önündeki kısma ‘lobus quadratus’, arkasında kalan kısma ise ‘lobus caudatus’ adı verilmektedir. Sulcus sagittalis dextra’nın sağ tarafında kalan bölüme ‘lobus hepatis dexter’, fissura sagittalis sinistra’nın solunda kalan bölümüne ise ‘lobus hepatis sinister’ denir.

- Lobus Hepatis Dexter: Tüm karaciğerin 5/6’sını oluşturmaktadır. Sol lobdan 6 kat daha büyüktür. Sağ ve sol lobun sınırını diyaframatik yüzde ligament falciforme hepatis, visseral yüzde ise fissura sagittalis sinistra belirler.
- Lobus Hepatis Sinister: Bu lob ise sağ lobdan daha küçük ve yassıdır. Karaciğerin de 1/6’sını oluşturmaktadır. Mide ile komşu olan Lobus Hepatis Sinister, konveks olan üst yüzü diyafram ve konkav olan alt yüzü bulunmaktadır.

- Lobus Quadratus: Porta hepatis'in ön yüzü ile sağ lobun visseral yüzünde bulunmaktadır.
- Lobus Caudatus: Bu lob ise porta hepatis'in arka yüzü ile sağ lobun visseral yüzünde ve göğüs omurları hizasında bulunmaktadır (39).

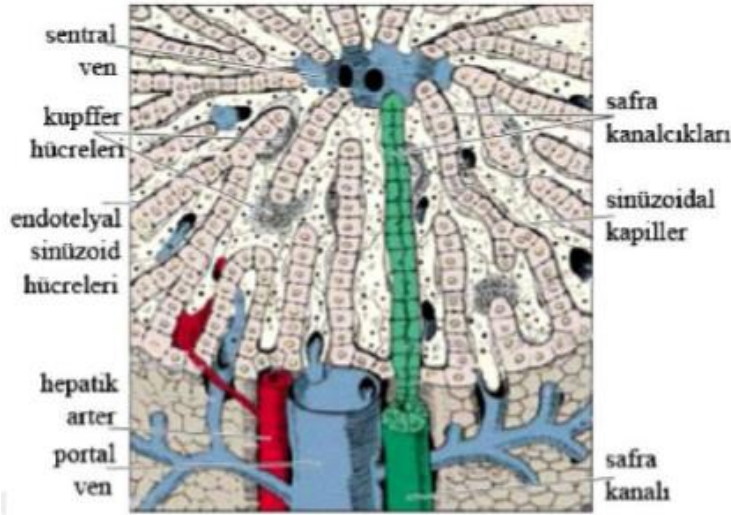
Karaciğer sağda ve solda olmak üzere 4'er segmente bölünmüştür (Şekil 2.2). Karaciğerin segmental anatomisi fonksiyonel olarak birbirinden bağımsızdır. Segmentler; sol lobda 1., 2., 3. ve 4., karaciğerin sağ lobda sırası ile 5., 6., 7. ve 8. Segmenti bulunmaktadır (40-42).



Şekil 2.2.Karaciğerin segmenter anatomisi (41).

5 tür hücreden oluşan karaciğer dokusu; hepatositler, endotel hücreleri, stellat hücreleri, kupffer hücreleri ve safra kanalı epitel hücreleridir (42). Hepatositler tüm hücre türlerinin % 80'inde bulunmaktadır. Bu dokulardan hepatosit hücreleri, en küçük ve polihedral olan hücrelerdir. 6 ve üzerinde yüzeye sahiptir. Hepatosit hücreleri çok sayıda mitokondrisi bulunan, 20-30 µm çapında, az miktarda granülsüz endoplazmik retikulum bulunur. Ayrıca eozinofilik boyar hücreler bulunmaktadır. Bu hücrelerin ömürleri ortalama 150 gün civarındadır. Bu hücrelerin % 25'lik kısmında iki nükleus taşımaktadır. Çoğunluğu ise bir nükleusludur. Endoplazmik retikulumlar granüllü ve granülsüz bakımından zengindir. Böylece hepatosit hücreler sayesinde karaciğer fonksiyonların büyük kısmı burada olmaktadır. Ayrıca hepatositler tarafından sindirim kanalından absorbe edilen besinlerin işlenmesi, depolanması, zararlı olanların arındırılarak dolaşıma katılması gerçekleştirilmektedir. Hepatositler ışınsal şekilde sıralanmıştır. Kapillerler plaklar arasındaki boşlukta bulunmaktadır. Bu kapillerlere 'karaciğerin sinüzoidleri' adı

verilmektedir. Sinüzoidler lobülün periferinden itibaren bulunmaktadır. Sinüzoid ve hepatositlerin bazolateral bölgeleri arasında bulunan disse aralığı, hepatositler ve kan arasında geçiş sağlamaktadır. Hepatositin emme görevi disse aralığına dek uzanan mikrovillüslerle arttırılmaktadır. Bu alanda kollajen lifler bulunmaktadır (43). Karaciğerde bulunan ve endotelial sistemin bir bölümünü oluşturan kupffer hücreleri özelleşmiş makrofajlardır. Kupffer hücreleri değişime uğramış olan bir fagositik hücre olup, monositlerden köken almaktadır. Endotel hücrelerinden peroksidaz reaksiyonu göstermeleri sebebiyle kolayca ayırt edilebilmeleri mümkündür. Fagosit edilen mikroorganizmaları ve yabancı cisimleri yok eden lizozom organeli bulunmaktadır. Antijen hücre olarak görev yapan bu organel sinüzoidal lümen içerisinde bulunmaktadır. Endotelial duvarın geniş alanını kaplamaktadırlar (44,45). Hepatositler arasında bulunan, disse aralığına yerleşmiş yıldızimsı hücrelerde oluşan ito hücrelerine ‘yağ depolayıcı hücreler’ veya ‘stellat hücreler’ denilmektedir. Bu hücreler mezenşimal kaynaklı olup, yağ muhafaza ederler ve vitamin A’nın metabolizması ve depolanmasında görev yapmaktadırlar (Şekil 2.3). Endotel karaciğer sinüzoidini çevrelemektedir. Endotel hücrelerinin, süreklilik göstermeyen bir bazal lamina ile ilişkili olan pencereli bir sitoplazması bulunmaktadır (42, 45).



Şekil 2.3.Karaciğerin şematik gösterimi (46).

Taşınan kan karaciğere iki damar syesinde ulaşmaktadır. İlki, portal ven (gelen kan hacminin % 75 ile % 80’i), sindirim yolu, dalak ve pankreastan gelen kanı ulaştırmaktadır.

Diğeri ise hepatik arter, karaciğere oksijenlenmiş kanın % 20 ile % 25'ini portal alana ulaşmadan önce ulaştırır. Buralardan ulaşan kan, karaciğer lopçuklarının sinüzoidlerinde birleşmektedir. Buradaki karışan kan, karaciğer lopçuğunun merkezi venülünde toplanır. Merkezi venüller birleşerek sublobülervenleri oluşturmaktadır. Karaciğerden çıkan sağ ve sol hepatik safra kanalları birleşerek hepatik kanalını oluşturmaktadırlar. Bu kanalların birleşmesinden sistik kanalı olan safra kesesine bağlayan ince bir tüp oluşmuş olur (47).

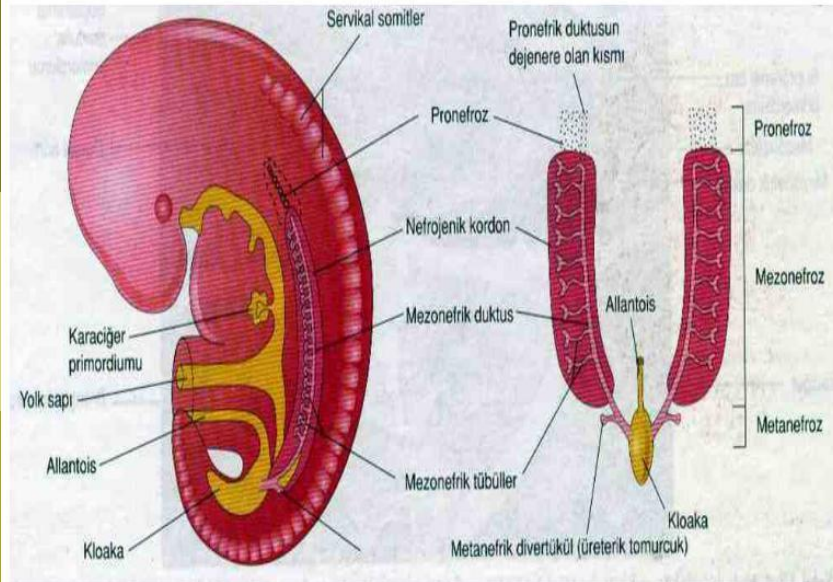
Karaciğer, kanda bulunan besin maddelerinin bir bölümünü depo ederek kullanılmasını sağlar. Bu sayede karaciğer glikozu glikojen halinde depo ederek, gerektiğinde tekrar glikoz halinde kullanılmasını sağlar. Karaciğer cinsel hormonlarının fazla olanını ortadan kaldırmaktadır. Karaciğer hücrelerinde Gama globülinlerin bir bölümü dışında plazma proteinlerinin tamamına yakını sentezlenirler. Bu plazma proteinlerinin %90'ını kapsamaktadır. %10'luk kalan gama globülinler antikorları oluşturmaktadır. Oluşan antikorlar Lenfatik dokulardaki plazma hücrelerinde yapılırlar. Karaciğer kanın pıhtılaşmasını sağlayan protrombin ve pıhtılaşmasını önleyen heparin maddelerini üretmektedir. Ayrıca karaciğer A, D, E, K ve B12 vitaminlerinin ana deposu olarak görev yapmaktadır (48).

Karaciğerde sentezi yapılan diğeri bir madde olan kolesterolün yaklaşık % 80'i safra tuzlarına dönüşerek safraya salgılanır. Diğeri lipoproteinler ise kanla vücudun tüm doku hücrelerine taşınır. Karaciğerde ayrıca fosfolipitler de sentezlenerek başlıca lipoproteinler tarafından taşınırlar. Hücre içi yapıların ve hücre zarların oluşmasında ve hücre işlevleri için önemli olan kimyasal maddelerin yapımında kolesterol ve fosfolipitler kullanılır. Ayrıca karaciğerde vücuttaki karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezi gerçekleşmektedir. Karaciğerde sentezi yapılan yağ, lipoproteinler içinde taşınarak yağ dokusunda depo edilir. Vücut sıvılarından amonyağı uzaklaştırmak için karaciğer üre oluşumunu sağlamaktadır. Karaciğer bu görevini yerine getiremediğinde yani üre yapımı işlevi bozulduğunda, plazmada amonyak konsantrasyonu artar ve hepatik koma ile ölümle sonuçlanabilmektedir. Kan akımı hızla azaldığında amonyak konsantrasyonu artarak ve kanda birikerek toksik bir durum oluşturur (49).

2.3.Böbrek

2.3.1.Böbreğin Embriyolojik Gelişimi:

İnsanlarda intrauterine yaşam boyunca kranialden kaudale doğru, birbirinden farklı üç böbrek yapı sistemi ardarda sıralanan ve kısmen de üst üste gelecek şekilde oluşur. Böbreğin embriyolojik gelişimi sürecinde, pronefroz, mezonefroz ve metanefroz aşamaları bulunur. Bu sistemlerden ilki, rudimenter ve işlev dışıdır. Mezonefroz olan süreçte, intrauterin dönemin erken aşamasında kısa bir süre işlevi vardır. Üçüncü sistemden ise kalıcı böbrekler oluşmaya başlar (50). Üriner sistemin gelişmesinde klasik yaklaşım daha fazla kabul görmektedir. En ilkel böbrek tipi olan pronefroz, aşağı sınıf ve amphioxus'da fonksiyonel özellik gösterir. Pronefrozun bozulmaya uğraması ile daha kaudal'de olgunlaşan mezonefroz kurbağada ve kaudal'de gelişen metanefroz kanatlı, memeli hayvan ve insanda fonksiyonel özellik gösterir (51).



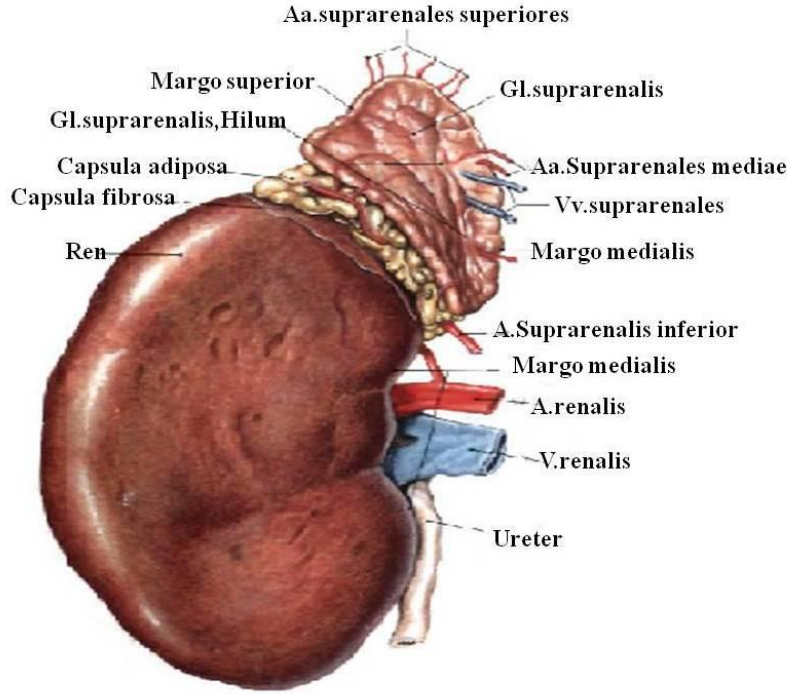
Şekil 2.4. Böbreğin embriyonal gelişimi (52)

2.3.2.Böbrek Anatomisi

Böbrekler, karın boşluğunun üst bölümünde, kolumnavertebralisin sağında ve solunda birer tane olarak bulunan organlardır. İnsanlarda sağ böbrek, sol böbreğe göre 1-2 cm daha aşağıdadır. Görünüşü itibarıyla fasulyeye benzeyen böbreklerin ön(dorsal) ve arka (ventral) olmak üzere iki yüzü, dış ve iç iki kenarı (margo lateralis, margo medialis), üst (extremitas

cranialis) ve alt (extremitas caudalis) iki ucu vardır. Böbreğin dış kenarı dışbükeydir ve iç kenardan daha kalın, iç kenarı içbükey olup, dış kenardan daha kısadır. Orta bölümünde bir yarığa benzeyen çöküntü bulunmaktadır. Buna ‘‘Hilus renalis’’ denir. Hilus renalis’den A. renalis ve sinirler organa girer, V. renalis, lenf damarları ve üreter ise organdan çıkar. Hilus, aynı zamanda böbreğin ortasında yer alan ve iç yüzü böbrek kapsülasının devamı bir kapsül ile örtülü olan ve sinusrenalis denilen boşluğa açılır (53). İnsanlarda her bir böbrek yaklaşık 12 cm uzunluğunda, 4 cm kalınlığında, 6 cm genişliğindedir. Ağırlığı erkeklerde 150 g, kadınlarda 135 g kadardır (54).

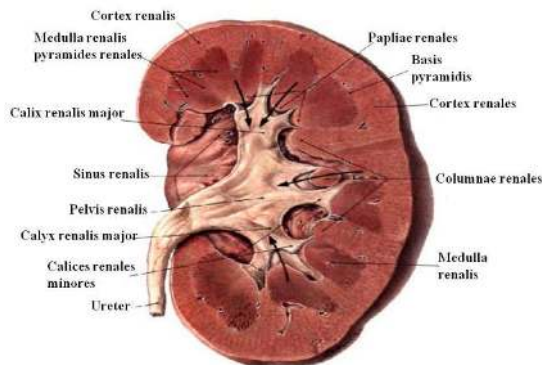
Kadınlarda böbrekler genellikle daha kısa ve daha hafiftir. Sağ böbrek sola nisbeten biraz daha küçük ve daha hafiftir. Böbreği içten dışa doğru üç kılıftan oluşmaktadır. Bunlar; Kapsula fibrosa, kapsula adipoza ve fasiya renalisdir. En dış kısımdan saran Kapsula fibrosa, ince ama sağlam fibröz bir kılıftır. Böbrek hilusuna geldiğinde iki bölüme ayrılır. Bu bölümlerden birisi, böbrek hilus’unun üzerine geçer. Diğer bölüm ise hilum renale’den içeri girer ve papillalar hariç olmak üzere, sinus renalis’in iç yüzünü kaplar. Kapsula adipoza, fibröz kapsülün dış tarafında bulunan yağ tabakasıdır (50). Bu kapsül daha ziyade böbreğin arka yüzünde kalın olup sinus renalis içindeki yağlı gözeli doku ile uzanır. Fasiya renalis, karın duvarındaki fasiya subseroza’nın kapsula adipozayı dıştan saran bölümüne denir. Periton ile fasiya endoabdominalis arasında bulunan fasiya subseroza, böbreğin dış kenarı yakınında yoğunlaşır ve iki yaprağa ayrılır. Bu yapraklardan birisi böbreğin ön, diğeri ise arka yüzünden geçerek mediale doğru uzanır. Fasiya prerenalis de denilen ön yüzey, medialde böbrek damarları, vena kava inferior ve aorta’nın önünden geçerek karşı tarafın aynı yaprağı ile birleşir. Arka yaprağa fasiya retrorenalis denir, ve ön yapraktan daha kalın yapıdadır. Arka yaprak M. psoasmajor’unfasiysı ve fasiya prevertebralis ile birleşir (52).



Şekil 2.5. Böbreğin genel şekli (55)

2.3.3.Böbreğin Yapısı

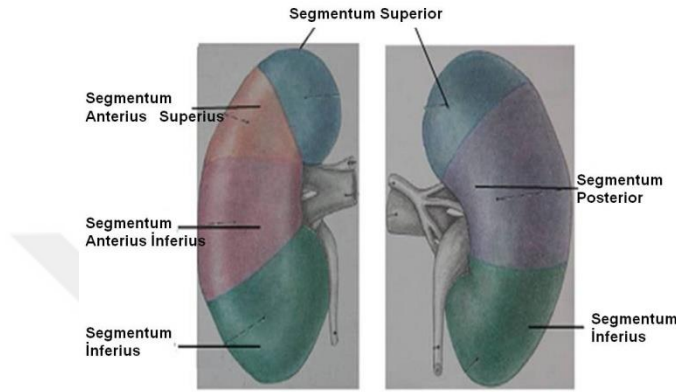
Böbreği incelenmek üzere tam ortadan ikiye bölerek kesit yüzeyini incelediğimizde, renk görünümünde ve yapısal fonksiyon olarak farklı iki bölümden oluşur. Daha açık renkli görünen (kırmızı) olan dış kısmına “kortex renalis”, daha koyu renkli görünen (kahverengi kırmızı) ve çizgili görünümlü olan iç kısma ise “medulla renalis” denir. Böbrek orta kısmına ‘sinüs renalis’ denir (56).



Şekil 2.6. Böbreğin enine kesiti (55)

2.3.3.1.Böbreğin Segmenter Yapısı

Böbreğin segmenter yapısı, kan damarlarının dağılım sahasına göre 5 segmenter yapıdır. Bu yapılardan bir tanesi üst kutupta (segmentum superius) , diğeri alt kutupta (segmentum inferius) , iki segmenter yapı ön yüzün orta kısmında (segmentum anterius superius, segmentum anterius inferius) ve arka yüzün orta kısmında (segmentum posterius) segmenter yapılar bulunmaktadır (56).

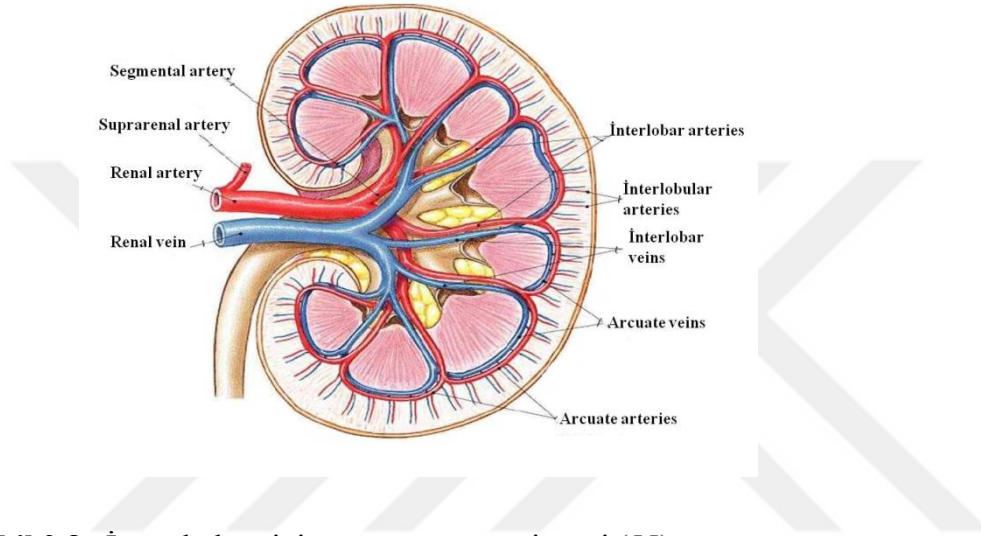


Şekil 2.7. Böbrekte (ön ve arkadan) segmenter yapı (55).

2.3.4.Böbreğin Damarları

Böbreğin damarları; A. renalis 1.ve 2. lumbal omur düzeyinde aorta abdominalis'ten ayrılır. Sağ A.renalis, sol A. renalisden daha uzundur. Hilus renalis'ten böbreğe giren A.renalis, hilus içinde “segmenta renalia” adı verilen dallara ayrılır. Segmenta renalia'nın dalları önce A. lobaris'e ayrılır. A.lobaris'deaa. inter lobares renis'e ayrılır. Aa. İnter lobares renis'in her biri korteks renisile medulla renis sınırı üzerinde aa. arcuateae'ya ayrılır. Aa. arcuateae'lardan da aa. interlobulares denilen ve korteks renis'e yönelen dallar başlar. A.interlobularis'lerden yan tarafa ayrılan ince dallara “arteriola glomerularis afferens” denir. Bunlar kapsula glomerularis'in (Bowman kapsülü) damar kutbundan girerek içeride “reticapillare glomerulare” denilen kılcıl damar birleşerek yumak halini alırlar. Oluşan bu yumak halindeki kılcıl damarlar, tekrar birleşerek arteriola glomerularis efferens'i oluşturmaktadırlar. Oluşan bu damar arterin girdiği kutupdan çıkarak V. interlobularis'e açılır. V. interlobularis'de arterleri takip ederek sırasıyla V. arcuata, V. interlobularis, V. segmentalis ve son olarak V. renalis olarak V. kava inferior'a açılır.

Arteriola glomerularis efferens, kortikal bölgede birleşmiş damarlar tekrar kılcal damarlara ayrılır. Nefrogen dokudan oluşan kılcal damarlar kökenini alan idrar kanalcıklarının etrafında 'retekapillare peritubulare korticale' denilen bir ağ oluştururlar. Bu şekilde oluşmuş olan retekapillare peritubulare korticale ağdaki kan, konsantre halde olup yoğun haldedir. İdrar kanallarında bulunan kan ise daha az yoğundur. Böylece su tekrar emilir. Bu şekilde glomerulustan süzülerek Bowman kapsülüne geçen suyun büyük bir kısmı, tekrar emilmiş olur. Emilim sırasında bazı maddeler de kan dolaşımına geri emilmiş olur (56).



Şekil 2.8. İnsan böbreğinin arter ve venöz sistemi (55)

2.2.5. Böbreklerin Görevleri

Canlı bedeninde iç ortamın değişmez tutulması (homeostasis) normal yaşam için çok önemlidir. İç ortamın değişmez tutulmasında akciğerler ve böbrekler etkin görevlere sahiptir. Kimyasal dengelemede akciğerler oksijen ve karbondioksit miktarını belirli düzeyde tutma işini başarır (58). Bazı ilaçlar, toksinler ve zararlı olabilecek kimyasal maddeler, vücut dışına çıkarılır (59). Hidrojen ve bikarbonat iyonlarının idrarla kaybını düzenleyerek kanın PH'sının dengelenmesine katkıda bulunur. Azotlu artık ürünler olan üre ve ürik asidin atılmasını sağlar. Ayrıca (eritrosit yapımını stümüle eden) eritropoetin hormonunu üretir (60).

2.4. Beyin

Beyin, öğrenme ve tüm zihinsel işlevlerin merkezidir. Beyin, ortalama 100 milyar nöron

hücrelerinden oluşmaktadır. Bir insan yaklaşık olarak beyin kapasitesinin ancak %1-2'sini kullanabilmektedir (61).

Farklı işlevlere sahip sağ ve sol olmak üzere iki yarı küreden oluşmaktadır. Buna rağmen her yarı kürenin birbirinden farklı fonksiyon merkezi olsa da beyin fonksiyonlarını yerine getirme sürecinde bu küreler birbirlerine katkı sağlarlar. Beyin fonksiyonlarının en basit işlem sürecinde bile, beynin çok sayıda bölgesi birbiriyle koordineli olacak şekilde çalışarak işlevini bir bütün halinde yerine getirir. Öğrenmenin daha iyi olabilmesi için, öğrenme esnasında tüm beyin yarı küresinin öğrenme faaliyetlerine dahil edilmesi gerekmektedir (62).

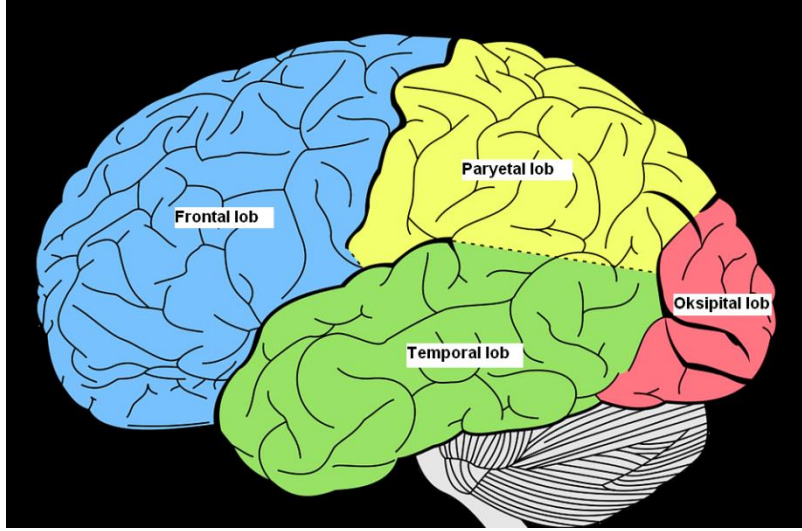
2.4.1. İnsan Beyninin Yapısı

Beyin, merkezi sinir sisteminin en önemli kısmıdır. Kafatası kemikleri iç kısmında bulunan, kütlesi yetişkinlerde ortalama olarak 1300-1400 gram olup yüzeyi ise yaklaşık olarak 2000-2100 cm² olan bir organımızdır (63). İnsan vücut ağırlığının ortalama %2 'si kadar olmasına karşın, vücut enerjisinin %20 ile %25 'ini kullanır. Ortalama bir trilyon hücreden oluşur. Sinir (nöron) hücreleri ve glial (glue) hücreler olmak üzere iki türü bulunmaktadır. Beynin çoğunluğunu oluşturan glial hücreler ise nöronları bir arada tutarak nöronlara dışarıdan zararlı madde girişine engel olmaktadır (64).

Beyin fonksiyonlarının ve sinir sisteminin ana unsurlarını nöronlar oluşturmaktadır. Bir nöron üç temel kısımdan oluşur: 'hücre gövdesi, dendrit ve akson'. Beyindeki iletişim sinir hücreleri arasında elektriksel ve kimyasal sinyallerle oluşur. Dendritler ile bu sinyaller aktarılır (9). Dendritler diğer nöronlardan aldığı elektriksel etkiyi "akson" adı verilen uzun bir lif (fiber) boyunca diğer nöronlara aktarır. Her nöron miyelin kılıfı ile sarı bir tane aksona sahiptir (64). Nöronlar "sinaps" adı verilen ve akson uçları, dendrit veya hücre gövdesi arasında bulunan birleşme noktaları ile iletişim sağlarlar (9).

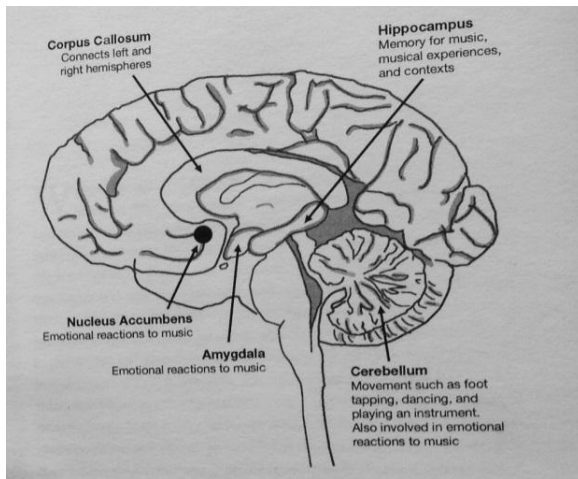
2.4.1.1. Beyin Lobları

Lob adı verilen beyin, şekildeki gibi dört ayrı kısma ayrılmıştır (Şekil 2.9). Bunlar arka kafa (occipital), ön (frontal), yan kafa (parietal) ve şakak (temporal) loblarıdır. Occipital lob, beynin arka ortasında yer alır ve görmeden sorumludur.



Şekil 2.9. Beyin Lobları (63)

Frontal lob kafanın ön bölgesinde yer alır. İşlev olarak; yaratıcılık, problem çözme, karar verme ve planlama gibi maksatlı görevleri yönetir. Parietal lob üst arka bölgededir ve yüksek algılama ve dil işlevlerini kapsayan süreçlerle ilgilidir. Temporal lob (sağ ve sol kısım) kulakların hizasında ve üst kısmında yer alır. Bu bölge; duyma, hafıza, anlama ve dilden sorumludur. Bu lobların özelliklerinde bazı örtüşmeler de görülmektedir. Beynin orta bölgesi hippocampus, thalamus, hypothalamus ve amygdala bölümlerinden oluşur. Limbik sistem olarak da bilinen beynin orta bölümünde duygular, uyku, dikkat, vücut işleyişi, hormonlar, cinsellik, koku, ve beyin kimyasallarının birçoğunun sentezlenmesinde görev yapar (63).



Şekil 2.10. Beynin ortasının görünüşü (63)

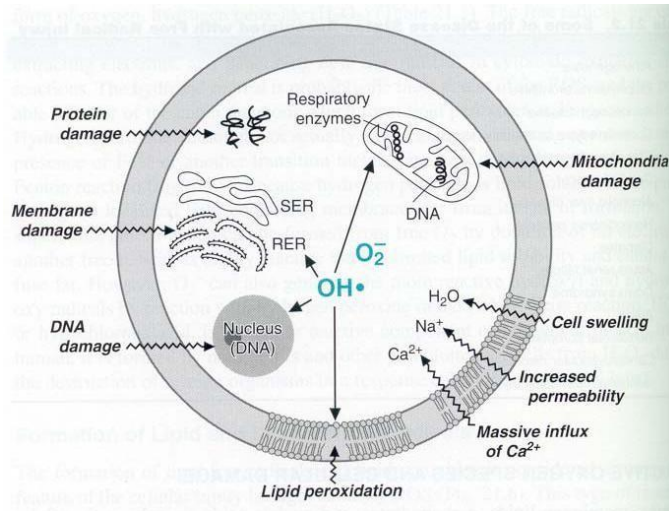
Beynin alt kısmında bulunan beyin sapı, genellikle kontrolümüz dışında hayati önemi olan otonomik fonksiyonları denetlemeye yarar. Beyincik, occipital lobun altında yer almaktadır. Vücut duruşunu düzenleme ve kasların koordinasyonunu düzenlemekle görevlidir. Thalamus küçük bir yuvarlak biçiminde, beyin ortasında yer almaktadır. Thalamus, duyu organları ile korteks arasında bağlantıyı sağlamaktadır. Hypothalamus, thalamusun altında bulunur. Vücut sıcaklığı, açlık, susuzluk ve cinsellikle ilgili duyguları yönetir. Duyguların yönetiminde görev yapan thalamus ve hypothalamusun yanında bulunan ve beyin psikolojik nöbetçisi olarak da bilinen amygdala bulunmaktadır (9). Hippocampus, temporal lobun derinlerinde bulunur. Bellek, duygular ve anılardan sorumlu kısımdır. Öğrenme ve hafıza, hippocampus tarafından düzenlenir (65).

2.5.Antioksidan Mekanizma ve Antioksidan Özellik Gösteren Bileşikler

2.5.1. Serbest Radikaller, Oksidatif Stres ve Antioksidan Mekanizma

Canlıların hayatlarını sürdürebilmesi için ihtiyaç duydukları kimyasal ve ısı enerjisi; glikoz, yağ asitleri gibi karbon ve hidrojen atomlarınca zengin moleküllerin oksidasyonu ile elde edilmektedir. Oksijen biyolojik hayatın devamlılığı için vazgeçilmez olmakla birlikte, metabolizmada kullanımı sırasında yapısında oksijen bulunan serbest radikaller oluşmaktadır. Bu radikallere “reaktif oksijen/azot türleri (ROT/RAT)” denilmektedir (61, 62).

Serbest radikaller metabolik işleyişin doğal bir yan ürünü olup elektron transferi, enerji üretimi gibi metabolik işlevlerde önemli rol oynamaktadır. Ancak yüksek reaktif özelliğe sahip olan bu radikaller, zincir reaksiyonu kontrolsüz bir davranış gösterdiğinde hücre membranına ve hücre yapısında bulunan lipid, protein, enzim, karbonhidrat ile nükleik asit gibi biyomoleküllere hasar vermektedir (63, 66).



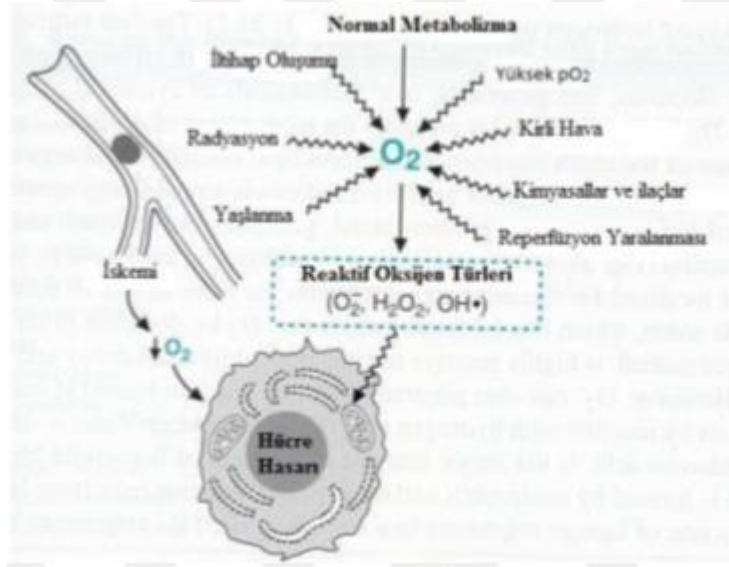
Şekil 2.11. Serbest radikallerin hücre üzerine etkisi (63)

Çizelge 2.1. Enerji metabolizması sırasında oluşan bazı serbest radikaller

RADİKAL OLANLAR		RADİKAL OLMAYANLAR	
AZOT	Nitrik oksit (NO)	Nitröz asit (HNO ₂)	
	Azot dioksit (NO ₂)	Nitrozil katyonu (NO ⁺)	
		Nitroksil anyonu (NO ⁻)	
		Diazot tetroksit (N ₂ O ₄)	
		Diazot trioksit (N ₂ O ₃)	
		Peroksi nitrit (ONOO ⁻)	
		Peroksi nitröz asit (ONOOH)	
OKSİJEN		Nitronyum katyonu (NO ₂ ⁺)	
	Süperoksit (O ₂ ⁻)	Alkil peroksinitritler (ROONO)	
	Hidroksil (OH)	Hidrojen peroksit (H ₂ O ₂)	
	Peroksil (RO ₂)	Hipokloröz asit (HOCl)	
	Alkoksil (RO)	Hipobromöz asit (HOBr)	
	Hidroperoksil (HO ₂)	Ozon (O ₃)	
		Singlet Oksijen (¹ O ₂)	

Organizmada metabolizma sırasında meydana gelen oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları gibi endojen faktörler ya da stres, virüsler, enfeksiyon, çeşitli kimyasal maddeler, pestisitler, ilaç toksikasyonları, iyonize ve ultraviyole radyasyon, hava kirliliği, sigara dumanı ve çevresel faktörler gibi ekzojen faktörler sonucunda serbest radikaller meydana gelmektedir (63, 64).

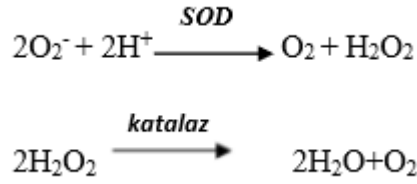
Bu koşullarda oluşan serbest radikaller, kovalent bağların homolitik kırılması, normal (radikal özelliği bulunmayan) bir molekülün elektron kaybetmesi ve normal bir moleküle tek birelektron transferi olmak üzere üç temel yolla oluşmaktadır. Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron alışverişi sırasında meydana gelir. Radikallerden en önemlileri, serbest oksijen radikalleri (SOR) olup C, N, S türevi olan radikallerdir ve inorganik moleküller de bulunmaktadır (9, 65). Serbest radikallerin oluşumuna etki eden faktörleri Şekil 2.12. de gösterilmiştir.



Şekil 2.12. Serbest radikallerin oluşumuna etki eden faktörler (63)

Serbest radikaller O, Fe ve S içeren yükseltgenme-indirgenme enzimleri ve flavoproteinlerin etkisi ile süperoksit radikaline indirgenmektedir. Oldukça aktif ve hücrede hasara sebep olan süperoksit radikali süperoksitdismutaz (SOD) enzimi katalizörlüğünde hidrojen perokside (H_2O_2) ve oksijene (O_2) dönüşerek radikallerin etkisini azaltmaktadır. H_2O_2 ise, hücrelerdeki katalaz (CAT) ya da glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi enzimler ile oksijen molekülü ve su gibi zararsız ve etkisiz hale

getirilmektedir (67). Serbest radikal mekanizması Şekil 2.13. gösterilmiştir.



Şekil 2.13.Serbest radikal mekanizması (68).

Normal koşullar altında serbest radikallerin oluşumu ve yıkımı hücre içinde düzenlenmektedir. Bununla birlikte metabolizmanın savunma mekanizması bazı şartlarda radikallere karşı yetersiz olmakta ve “oksidatif stres” olarak karşımıza çıkmaktadır. Oksidatif stresin yaşlanma, kanser, kalp-damar hastalıkları, akciğer hastalıkları, diyabet ve katarakt gibi bazı hastalıklara sebebiyet verdiği ifade edilmektedir (68).



Şekil 2.14.Oksidatif stresin hücre üzerine etkisi (68)

Oksidatif reaksiyonlar; nem, ısı, ışık, metaller ve enzimler gibi etkilerle katalizlenir. Kimyasal süreçler sonucu gıda maddelerinin üretim ve muhafazası sırasında besin değeri kayıplarının oluşması, yağlarda meydana gelen acılaşma ve renk değişimleri gibi istenmeyen reaksiyonlara neden olan serbest radikallerin oluşumu da gözlenmektedir (69).

“Antioksidan” ya da “yükseltgenmeyi önleyen” maddeler, canlı hücrelerinde veya

gıdalarda serbest radikallerden kaynaklanan oksidasyon süreçlerini engelleyen ya da geciktiren bileşenler olarak bilinmektedir.

Antioksidanların görevi; oksidanların reaksiyona girip oluşmasını, serbest radikallerin vereceği hasarı önlemek için radikal zincir reaksiyonları oluşturmalarını veya oksijenin oldukça reaktif ürünlere dönüşmesini engeller. Antioksidan bileşenler, hidrojen atomu vericisi olarak serbest radikallerle reaksiyona girmekte ve serbest radikaller antioksidan radikale ya da düşük reaktiviteli radikallere dönüşerek lipid ve diğer biyomoleküllerle reaksiyona girme yeteneğini kaybetmektedir (70). Bu antioksidanlardan bazıları, gıda kökenli antioksidanlar (C vitamini, E vitamini, karotenoidler, lipoik asit), bitkilerde yaygın şekilde bulunan çeşitli antioksidan fitonutrientler, antioksidan enzimler (SOD, GSH-Px, GR) ve metal bağlayıcı proteinlerdir (ferritin, albümin, laktoferrin, seruloplazmin) (71).

Antioksidan etki mekanizması temel olarak bu şekildedir.

Başlama: $ROO\cdot + AH \rightarrow ROOH + A\cdot$

Gelişme: $ROO\cdot + A\cdot \rightarrow ROOA$

Sonlanma: $A\cdot + A\cdot \rightarrow A-A$

Antioksidanlar kaynaklarına göre “endojen (doğal)” ve “ekzojen” antioksidanlar olarak gruplandırılabilir (Çizelge 2.2). Enzimatik ve enzimatik olmayan (non-enzymatic) endojen antioksidanlar, etki mekanizmalarına göre iki ana grup altında toplanmaktadır. Ekzojen antioksidanlar ise vücuda sadece beslenme yoluyla alınan antioksidanlar olup vitaminler ve ilaç antioksidanları olarak sınıflandırılmaktadır (72).

Çizelge 2.2. Ekzojen ve endojen kaynaklı antioksidanların sınıflandırılması (82).

Ekzojen Kaynaklı Antioksidanlar	Endojen Kaynaklı Antioksidanlar
Vitamin Antioksidanlar	Enzimatik Antioksidanlar
Vitamin E (α -tokoferol)	Süperoksit Dismutaz (SOD)
β -karoten	Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)
Vitamin C (askorbik asit)	Glutasyon Redüktaz
Koenzim Q (ubikinon)	Glutasyon S-Transferaz (GST)
İlaç Antioksidanlar	Katalaz
Allopurinol, oksipurinol, pterin aldehit, tungsten	Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz
Adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antienflamatuarlar	Enzimatik Olmayan Antioksidanlar
Trolox-C	Lipit Fazda Bulunanlar
Ebselen, asetilsistein	β -karoten, α -tokoferol
Mannitol	Sıvı Fazda Bulunanlar (hücre sitozolü ya da kan plazmasında) Melatonin, seruloplazmin, transferrin, laktoferrin, glutasyon (GSH), sistein, ürik asit, glikoz, albumin ve bilirubin
Desferroksamin	
Demir şelatörleri	

Enzimler, metal iyonlarını bağlayan proteinlerdir. Radikal tutucular ise vücudumuzdaki antioksidan savunma sisteminde yer alan başlıca elemanlardır.

Çizelge 2.3. Organizmada bulunan temel antioksidan savunma sistemleri (73).

Radikal Tutucular			
Enzimler	Yağda Çözünenler	Suda Çözünenler	Metal İyonlarını Bağlayan Proteinler
Süperoksit dismutaz	E vitamini	C vitamini	Ferritin
Katalaz	β -karoten	Glutasyon	Transferrin
Glutasyon peroksidaz	Bilirubin	Ürik asit	Laktoferrin

Glutasyon redüktaz	Ubikinon	Sistein	Albümin
Glutasyon S transferaz	Flavonoidler	Mannitol	Seruloplazmin
Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz	Melatonin		Miyoglobin
	Lipoik asit		

Antioksidanlar etki mekanizmalarına göre dört gruba ayrılmaktadır (74).

1. Süpürücü etki: Yeni radikal oluşumunu engelleme ve oluşan radikalleri zayıf bir moleküle çevirme şeklinde etki göstermektedir. Süperoksitdismutaz, glutasyonperoksidad, ferritin ve seruloplazmin gibi metal bağlayıcı proteinler bu tür etkiye örnektir.

2. Baskılama etkisi: Flavonoidler, α - tokoferol, askorbik asit, metiyonin, ürik asit, β - karoten, indirgenmiş glutasyon, mukus gibi oksidanlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini inhibe etmektedir.

3. Zincir kırıcı etki: Zincirleme olarak devam etmekte olan reaksiyonları belli aşamalarda kırarak, oksidan etkiyi durdurmaktadır. Bunlara örnek olarak, ürik asit, bilirubin ve albümin verilebilir.

4. Onarıcı etki: Nükleik asitler gibi serbest oksijen radikalleri (SOR) ile yıkılmış biyomolekülleri onarmaktadır. Deoksiribo nükleik asit (DNA) onarım enzimleri ve metiyonin sülfoksit redüktaz bu gruba dâhil edilmektedir.

Bununla birlikte antioksidan aktivite fiziksel faktörler (sıcaklık, oksijen ve konsantrasyon), substrat faktörleri, gıdanın fizikokimyasal durumu gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak da değişiklik göstermektedir. Antioksidan aktivite, antioksidan bileşiklerin konsantrasyonunun artması ile çoğalmaktadır. Oksidasyonun yeterli seviyede önlenmesi için konsantrasyonun belirli bir kritik değerin üzerinde olması gerekmektedir (75).

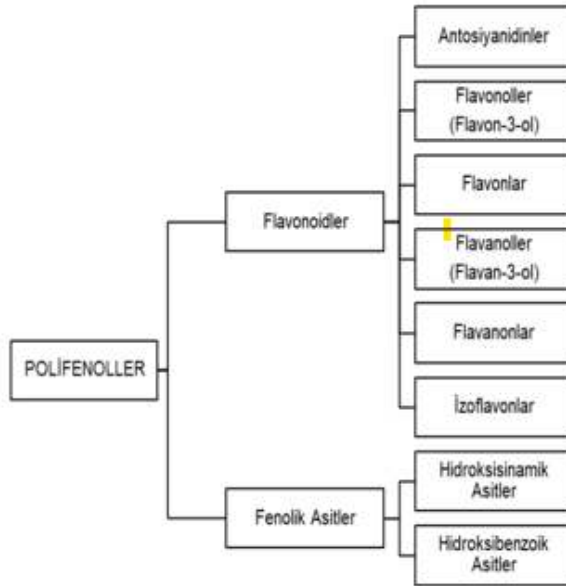
Yürütülen epidemiyolojik çalışmalar bu bileşiklerin, özellikle doğal antioksidanların, insan vücudunu reaktif oksijen türlerinin neden olduğu hasarlara karşı koruduğunu, kalp-damar hastalıkları riskini azaltıcı rol oynadığını, dejeneratif ya da yaşla ilgili hastalıkları önlemede yardımcı olduğunu, antibakteriyel, antienflamatuvar ve antikanserojen etki

gösterdiğini göstermektedir (76).

2.5.2. Fenolik Bileşiklerin Antioksidan Özellikleri

2.5.2.1. Fenolik Bileşikler

Aromatik zincir halkasında bir veya daha fazla sayıda hidroksil grubu içeren bileşikler polifenoller olarak adlandırılmaktadır. Polifenoller yapısında yer alan fenol halkasının sayısına göre flavonoidler, tanenler, kumarinler, fenolik asitler, lignanlar ve stilbenler şeklinde sınıflandırılır. Bitkinin çevresel stres faktörlerine karşı savunma mekanizması sonucunda oluşan polifenoller, gıdalardaki spesifik tat, koku ve rengin oluşumunda da etkilidir. Son dönemde antimikrobiyal, antioksidatif ve enzim inhibisyonu etkilerinden dolayı en önemli gıda bileşeni sayılmaktadır. İnsan sağlığı üzerinde anti-alerjik, anti-enflamatuar, anti-mutajenik, anti-ülser, antiaterojenik ve anti-karsinojenik etki göstermektedir. Ayrıca yapılan çalışmalar birçok polifenolün sitotoksikite profilinden dolayı kanser hücrelerini inhibe edebileceğini göstermiş ve polifenollerin bir terapötik ajan haline gelebileceğini göstermiştir. Bu çalışmada günlük diyetimiz içerisinde yer alan polifenollerin çeşitli kanser hücre hatları üzerine sitotoksik etkisi ile ilgili yapılan çalışmalara yer verilmiştir (77).



Şekil 2.15. Polifenollerin Sınıflandırılması

Bitkilerde yaygın olarak bulunan fenolik bileşikler, aromatik aminoasit metabolizması esnasında oluşan ikincil metabolitlerdir. Bitkilerin meyve, sebze, tohum, çiçek, yaprak, dal ve gövde gibi farklı kısımlarında bulunabilmektedir. Hemen her meyve ve sebzede bulunan fenolik bileşiklerin miktarları % 0,1-1,0 oranları arasında değişmektedir (78).

Araştırmalar sayesinde fenolik bileşiğin yapısı tanımlanmıştır ve bunlara devamlı olarak yeni tanımlanan fenolikler ilave edilmektedir. Fitokimyasallar arasında ön plana çıkan bu bileşikler, bitkilerde önemli fizyolojik ve morfolojik öneme sahiptir. Bitkilerin renk, acılık, burukluk, tat, koku gibi duyuşal özelliklerine katkıda bulunmanın yanı sıra patojenlere ve yırtıcı hayvanlara karşı koruma sağlamakta ve büyüme ile üremede de önemli bir rol oynamaktadırlar. Fenolik bileşikler, bitkilerin yapısında doğal olarak bulundukları gibi Maillard reaksiyonları gibi kimyasal reaksiyonlar sonucunda da meydana gelmektedir (79).

Yapısal olarak fenolik bileşikler bir ya da daha fazla hidroksil grup taşıyan bir aromatik halkaya sahiptir. Bu yapı, basit bir fenolik molekülden kompleks yüksek düzeyde polimerize olmuş bileşiklere kadar değişiklik gösterebilir. Yapılarında bir (-OH) grubu içeren fenoller (C_6H_5OH) en basit fenolik bileşiği oluşturmakta ve diğer tüm bileşikler fenolden türetilmektedir. Birden fazla (-OH) içeren fenolik bileşiklere “polifenol” adı verilmektedir. Doğal fenolik bileşiklerin çoğu mono- ve polisakkaritler ile konjugatlar halinde bulunmakta olup, ester ve metil ester formları da gözlemlenebilmektedir (80).

Meyve ve sebzeler başta olmak üzere tahıl, kuru baklagil, baharat ve çay gibi bitkisel gıdalar askorbik asit, tokoferol, karotenoid, flavonoid, antosiyanin, kumarin, kateşin gibi farklı miktar ve nitelikte antioksidan etki gösteren biyoaktif bileşenleri içermektedir (81). Bununla birlikte meyvelerin, sebzeler ve tahıllar ile karşılaştırıldığında çok daha yüksek antioksidan değere sahip olduğu bildirilmektedir.

Fenolik bileşiklerin oksidatif zararlara karşı bağışıklık sisteme destek olmalarının fenol halkasına bağlı hidroksil grubu sayısı ile bağlantılı olduğu bildirilmektedir. Bu aktiviteyi serbest radikal giderici, enzim inhibitörü, metal şelatlayıcı, singlet oksijen oluşumunu engelleyici ya da azaltıcı, peroksit parçalayıcı, ve sinerjist etki mekanizmalarıyla göstermektedirler (82).

Epidemiyolojik alışmalar, kardiyovasküler hastalıklar, bazı kanser türleri, bağışıklık sistemi problemleri, artrit, enflamasyon ve beyin disfonksiyonu gibi birçok rahatsızlık ve hastalıklar arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiş ve bu hastalıkların önlenmesinde antioksidan içeriğinin önemli rolünü meyve ve sebze tüketimi ile olduğunu bildirilmiştir. Bu nedenle flavonoidler, karotenoid, polifenoller ve vitaminler gibi doğal antioksidan bileşikleri önemli miktarda içeren meyve ve meyve sularının düzenli tüketimi oksidatif stresi azaltarak birçok kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Bu temel besin öğeleri ve doğal antioksidan maddeleri vücut tarafından sentezlenemediğı için gıda takviyelerinden karşılanmaktadır (83).

2.6. Narla İlgili Bazı Bilgiler

Nar (*Punicagranatum L.*); Lythraceae familyasının Punica cinsine ait çok yıllık bir bitkidir. Yaşam, ölümsüzlük, sağık, doğurganlık, uzun ömür, bilgi, ahlak, bolluk ve şansın sembolü olarak nitelenmektedir. Bilinen en eski meyve türleri arasında olan narın, kültüre alınması MÖ 3000 yılına kadar dayanmaktadır. Antikçağılardan beri birçok hastalığın tedavisinde kullanılmakla birlikte endüstriyel değeriinin yanı sıra kültürel hayat için de önemli bir yere sahiptir (84).

Birçok şekilde kullanılan nar, meyve olarak yenilmesinin dışında meyve suyu, meyve suyu konsantresi, şurup, nar ekşisi, nar pekmezi, konserve, nar tanesi kurusu, reel, şarap ve likör gibi ürünlere dönüştürölerek tüketilmektedir. Diğeri yandan pektin, tanen, yağı, boya, mürekkep hammaddeleri, sirke, ilaç ve hayvan yemi gibi endüstriyel alanlarda kullanılması dünya pazarlarında önemini artırmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda nar meyve, kabuk, iek, ağaç kabuğı, kök ve yapraklarının terapötik özellikleri değeriendirilmekte ve tıbbi ilaç olarak narın geleneksel kullanımı değeriulanmaktadır. Bu sonuçlar, nar meyvesinin sağık üzerine yararları konusunda halkın bilinçlenmesini sağılayarak meyve ve meyve suyu tüketiminde önemli bir artışa yol açmaktadır.

Yapılan çalışmalarda ise nar içediğı şeker-asit (susuz sitrik asit cinsinden, % asitlik) oranına bağılı olarak “tatlı”, “mayhoş” ve “ekşi” olmak üzere üç pomolojik gruba ayrılmaktadır.

a. Tatlı (% asitliğı 0–1 arasında olan) narlar; orta irilikte, kabuğı ince, taneleri iri ve sarı-

beyaz-pembe renkte, küçük çekirdekli, sulu, hoş aromalı ancak meyve olarak tüketimi zor olan narlardır. Örneğin ülkemizde yetişen Fellahyemez ve Çekirdeksiz türleri bu grupta yer almaktadır.

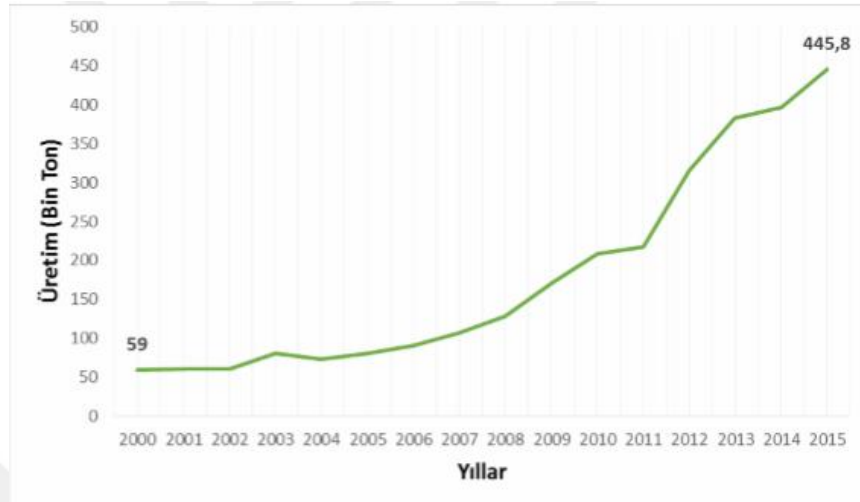
b. Mayhoş (% asitliği 1–2 arasında olan) narlar; çok iri meyveli, tatlı ile ekşi narların özelliklerini kısmen taşıyan narlardır. Hem taze hem de meyve suyu olarak tüketilebilmektedirler. Bu grup içinde yer alan Hicaznar kabukları kırmızı, koyu kırmızı taneli, çekirdekleri orta sert, soğuğa karşı dayanıklı sanayi tipi nar türü olup ülkemizde en çok yetiştirilen nar çeşididir.

c. Ekşi (% 2+ asitli) narlar; küçük meyveli, kabuğu kalın, büyük oranda kırmızı, taneleri küçük, iri ve sert çekirdekli, konsantre ve nar ekşisi dışında fazla kullanım alanı olmayan narlardır. Taze ya da meyve suyu olarak tüketime uygun olmayacak derecede ekşidirler. Örneğin İzmir-1499 genotipi bu grupta yer almaktadır.

Yurt içinde genel olarak hafif mayhoş ya da tatlı, iri meyveli, çekirdeksiz türler tercih edilirken Avrupa ülkelerine daha çok kabuk ve tane rengi kırmızı ve mayhoş çeşitler ihraç edilmektedir. Arap ülkelerine ise tatlı narlar ihraç edilmektedir. Nar suyu ya da nar ekşisi elde etmek için kırmızı taneli ve ekşi mayhoş narlar kullanılmaktadır (84).

Çizelge 2.4. Ülkemizde yetiştirilen bazı nar çeşitlerinin pomolojik sınıflandırılması

Çeşit	Kaynak	Kabuk rengi	Tane rengi	Çekirdek sertliği	Tat
Hicaznar	Alanya	Kırmızı-sarı	Koyu kırmızı	Orta	Ekşi-tatlı
Çekirdeksiz	Anamur	Kırmızı-sarı	Pembe kırmızı	Yumuşak	Tatlı
Silifke Aşısı	Silifke	Kırmızı	Kırmızı	Yumuşak	Ekşi-tatlı
Lefan	İskenderun	Sarı-kırmızı	Pembe	Orta	Ekşi-tatlı
Katırbaşı	Dört Yol	Sarı-kırmızı	Kırmızı	Orta	Ekşi-tatlı
Erdemli Aşınar		Sarı-pembe	Pembe	Orta	Tatlı
Fellahyemez	Ceyhan	Sarı-pembe	Pembe	Yumuşak	Tatlı
Gevrek Nar	Ayvalık	Açık pembe	Pembe	Yumuşak	Tatlı
İzmir 8	İzmir	Pembe	Kırmızı	Sert	Tatlı
İzmir 1445	İzmir	Pembe	Pembe	Yumuşak	Tatlı
Kara	Ayvalık	Pembe	Kırmızı	Sert	Tatlı



Şekil 2.16. Ülkemizde yıllara göre nar üretim miktarları (TÜİK 2015)

Ülkemizde yetiştirilen bazı nar çeşitlerinin pomolojik sınıflandırılması ve yıllara göre nar üretim miktarlarını Çizelge 2.4 ve Şekil 2.16’de gösterilmiştir.

Nar bitkisinin kullanımı için heyecan verici ve güncel yaklaşımlardan bazıları olan bu uygulamalar, narı sadece gıda ve tıbbi alanlarda kullanılan bitkiden endüstriyel değeri olan bir bitkiye yükseltmektedir.

2.6.1. Narın Kimyasal Bileşimi

Günümüzde insan sağlığının ve sağlıklı beslenme bilincinin giderek artmasıyla fonksiyonel gıdalara yönelim artmıştır. Bu gıda maddelerinin bileşenlerinin önemi artmakta ve bu bileşenler üzerine yapılan çalışmaların sayısında önemli artışlar meydana gelmektedir. Fonksiyonel özellikli gıdalar, yaşamsal faaliyetlerin sürdürülebilmesi için gerekli temel besin maddeleri olduğundan, sağlıklı olmak için ve iyileştirici veya hastalığın gelişimini engelleyici gıda veya gıda bileşenleridir. Nar da içerdiği besin bileşimiyle insan beslenmesinde önemli faydaları olan fonksiyonel bir gıda olarak kabul edilmektedir (84).

Nar meyvesi ve ağacı çekirdek, meyve suyu, kabuk, yaprak, çiçek, kök, ağaç kabuğu gibi farklı bölümlere ayrılabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar nar meyve ve ağacının

bölümleri ile nar ürünlerinin (taze ve fermente meyve suları, zenginleştirilmişekstraktlar ve çekirdek yağı) kimyasal bileşimi ve biyolojik aktiviteleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Nar meyvesinin nutrasötik özellikleri meyvenin yenilebilir kısmı ile sınırlı değildir. Narın meyve kısmı dışındakiler kullanılmamasına rağmen yenilemeyen bölümlerinin yenilebilir kısmı ile karşılaştırıldığında daha yüksek biyoaktif bileşen içeriğine sahip olduğu ve damar sertliği, kolesterol ile kanser gibi rahatsızlıklar üzerinde terapötik etki gösterdiği bildirilmiştir (83)

Nar; taneleri, çekirdeği ve kabuğu olmak üzere üç ana kısımdan oluşmaktadır. Yenilebilir kısmı, yani taneleri 103,38 ile 505,00 g arasında olup bütün meyvenin ağırlıkça %52'sini oluşturmaktadır. Tanelerin %78'i meyve eti ve %22'si odunsu bir yapıya sahip çekirdekten oluşmakta, %85 su ile %10 şeker içermektedir. Fruktoz ve glikoz temel şeker bileşenleridir. Ayrıca çeşitli organik asitler (sitrik, malik, tartarik, sükronik, fumarik ve askorbik asit), yağ asitleri (konjugelinoleik asit, linoleik asit, eleostearik asit), aminoasitler (prolin, valin ve metionin), biyoaktif bileşenler (fenolikler ve flavonoidler), mineraller (K, Ca, Na, N, Mg ve P) ve vitaminler (A, C, E ve K) içerdiği de bildirilmektedir. Nar meyvesinin kimyasal bileşimi Çizelge 2.7'de verilmiştir.

Çizelge 2.5. Nar meyvesinin kimyasal bileşimi

Bileşenler	
Nem	%72,6-86,4
Protein	%0,05-1,6
Yağ	%0,01-0,9
Mineral elementler	%0,36-0,73
Lif	%3,4-5
Karbonhidrat	%15,4-19,6
Kalsiyum	3,0-12,0 mg
Fosfor	8,0-37,0 mg
Demir	0,3-1,2 mg
Sodyum	3,0 mg
Magnezyum	9,0 mg
Askorbik asit (C vitamini)	4,0-14,0 mg

Tiamin (B ₁ vitamini)	0,01 mg
Riboflavin (B ₂ vitamini)	0,012-0,03 mg
Niasin	0,18-0,3 mg

Organik asitler, şeker ve uçucu bileşenlerle nardaki çeşitliliğin ilişkili olduğu vurgulanmaktadır. Dünyanın çeşitli bölgelerinde üretilen narların bileşimi incelendiği zaman en fazla bulunan organik asitin sitrik asit olduğu; türlere göre değişmekle birlikte malik asit, okzalik asit, laktik asit, asetik asit, tartarik asit, kinik ve fumarik asitlerin de bulunduğu belirlenmiştir. Şeker bileşimi açısından türlerin en çok fruktoz ve glikoz içerdiği, bununla birlikte sakkaroz ve maltozun da bulunabildiği bildirilmiştir.

Olgunlaşma esnasında nardaki asitlik düşmekte, toplam şeker miktarı ve antosiyanin içeriği artmakta, böylece narın kendine özgü tat ve kokusu şekillenmektedir.

Çizelge 2.6. Farklı nar türlerinin mineral madde içeriği

Mineral maddeler	Çeşit / Kültür				
	Wonderful	Ruby	Molla de Elche	Ganesh	Bhagwa
N	376,50	333,00	222,00	406,50	386,50
P	60,05	45,27	36,15	61,06	65,17
K	204,50	228,50	192,50	233,00	242,00
Ca	12,85	20,60	7,40	17,05	16,20
Mg	22,80	17,70	15,15	22,40	24,00
S	21,53	18,99	14,44	25,74	24,50
Cl	31,46	23,51	27,84	21,18	37,20
Na	2,14	2,45	2,46	2,11	2,14

Çizelge 2.7. Farklı olgunluk aşamalarında nar suyu ve çekirdeğine ait kül oranları (%) ve mineral içeriği (mg/100 g)

No	Parametreler	Olgunluk Aşamaları			
		Olgunlaşmamış	Yarı Olgun	Olgun	Toplam
Çekirdek	Kül	0,46±0,09	0,43±0,1	0,47±0,21	0,45±0,02
1	Cu	0,03±0,01	0,03±0,01	0,04±0,01	0,03±0,01

2	Fe	0,84±0,12	1,27±0,06	1,88±0,14	1,33±0,52
3	Zn	0,20±0,01	0,30±0,19	1,26±0,67	0,59±0,50
4	Mg	9,87±0,45	10,2±0,95	11,9±2,18	10,6±1,09
5	P	7,37±2,33	3,91±0,36	7,49±0,29	6,26±2,03
6	Na	37,8±10,3	44,5±5,95	95,7±2,17	59,3±31,6
7	Ca	38,2±9,27	31,4±10,2	59,3±8,88	43,0±14,5
8	K	309±9,27	209±14,5	243±21,7	253±51,1
Meyve SuyuKül		0,29±0,03	0,38±0,01	0,32±0,02	0,33±0,01
1	Cu	0,06±0,01	0,07±0,04	0,07±0,00	0,07±0,01
2	Fe	2,37±0,01	1,99±0,00	2,21±0,01	2,19±0,19
3	Zn	0,22±0,00	0,24±0,00	0,300±0,0	0,25±0,04
4	Mg	7,39±0,44	6,34±0,03	5,13±0,05	6,29±1,13
5	P	5,16±0,08	6,96±0,56	6,25±0,04	6,12±0,91
6	Na	79,2±2,20	76,9±0,144	72,1±0,12	76,1±3,59
7	Ca	26,9±0,44	23,3±0,27	24,5±0,23	24,8±1,85
8	K	285±7,53	302±5,44	333±15,8	307±24,4

Çizelge 2.8. Nar meyvesi ve ağacının kısımları ve fitokimyasal içeriği

Nar Suyu	Nar Kabuğu	Nar Çekirdeği	Nar Çiçeği	Nar Yaprığı	Nar Ağacı Kökü ve Kabuğu
Antosiyaninler	Punikalajinler	Punisik asit	Gallik asit	Steroller	Elajitanenler
Flavonoller	Elajitanenler	Oleik asit	Ursolik asit	Saponinler	Piperidin alka
Gallik asit	Antosiyanidinler	Linoleik asit	Triterpenler	Flavonoidler	oidleri
Elajik asit	Kateşinler	Elajik asit	Yağ asitleri	Tanenler	Pirolidin alkaoidleri
Askorbik asit	Gallik asit	Tokoferoller		Flavonlar	Peletrin alkaloidleri
Kuinik asit	Elajik asit	Steroller		Glikozitler	
Kateşin	Kaffeik asit	Steroidler		Piperidin alkaloidleri	

Heber (2011) nar meyvesinde 124 adet fitokimyasal çeşit belirlemiştir. Yüksek molekül

ağırlıklı polifenol fitokimyasalların (örneğin elajitanenler, punikalajin) oksidatif stres ve inflamatuvar bozukluklara, kanser de dahil olmak üzere koruyucu etkiye sahip olduğunu ifade etmiştir (83).

Antioksidan aktivite, in vitro koşullar ve çeşitli yöntemler kullanılarak belirlenebilmektedir. Uygulanan antioksidan kapasite belirleme yönteminden bağımsız olarak birçok meyve ve sebze arasında nar en yüksek antioksidan aktiviteyi göstermiştir. Fenolik madde konsantrasyonu ile antioksidan aktivite arasında doğrusal bir korelasyon olduğu ifade edilmiştir.

Özgen ve ark. (2008) tarafından yapılan bir çalışmada altı adet olgun nar çeşidinin toplam antosiyanin miktarları 6,1-219 mg siyanidin-3-glikozit/L, toplam fenolik madde içeriği 1245-2076 mg GAE/L ve toplam antioksidan kapasiteleri 4,38-7,70 mmol TE/L değerleri arasında saptamıştır (85).

Çizelge 2.9. Farklı nar çeşitlerinde belirlenen toplam fenolik, antosiyanin ve antioksidan bileşenleri

Nar Çeşitleri	Toplam fenolik madde (mg GAE/L)	Toplam antosiyanin (mg siyanidin-3- glikozit/L)	Toplam antioksidan kapasite (mmol TE/L)	
			ABTS	FRAP
Dikenli İncekabuk	1395	38,2	5,84	7,84
Ekşi	1465	37,5	5,33	7,52
Kan	2076	219,0	7,70	10,9
Katırbaşı	1326	41,2	4,38	5,37
Şerife	1532	18,0	5,64	7,80
Tatlı	1245	6,1	4,73	4,63

Son yıllarda yapılan çalışmalar doğrultusunda narın farklı kısımlarından elde edilen katkı maddelerinin koroner kalp hastalıkları, kanser (deri, meme, prostat ve kolon), inflamasyon, hiperlipidemi, diyabet, hipoksi, iskemi, yaşlanma, beyin hastalıkları, karaciğer hasarı ve AIDS gibi rahatsızlık ve hastalıkların tedavisi amacıyla kullanımı gelecek yıllardaki potansiyel hedeflerden biri olarak bildirilmektedir (84).

Çeşitli çalışmalar sonucunda nar kabuğu, çekirdeği ve nar suyunun antioksidan aktivitesinden sorumlu olan başta tane olmak üzere punikalajin ve elajik asit gibi bileşikler vücuda alındıktan sonra bağırsak bakterileri tarafından sistemik dolaşıma kolaylıkla giren ürolitlere metabolize edildiği tespit edilmiştir. Yedi ürolit türevinin antioksidan aktivitelerinin incelendiği hücre bazlı bir çalışmada ürolitin hidroksil gruplarının sayısı ve moleküllerin lipofilikliği ile ilişkili olarak nar suyu, çekirdeği ve kabuğunun önemli antioksidan aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, peritonmakrofajlarında (MPM) oksidatif strese %19 azalma, hücresel lipid peroksit içeriğinde %42 azalma ve indirgenmiş glutatyon seviyelerinde görülen %53 artış ile nar yan ürünlerinin (PBP) antioksidan özellikleri doğrulanmıştır. Fermente nar suyu (FPJ) ekstraktı ve soğuk preslenmiş çekirdeği yağı (CPSO) ekstartkı ile yapılmış in vitro çalışma sonucunda, ekstraktların antioksidan kapasitesinin kırmızı şaraptan daha yüksek ve yeşil çay ekstraktı ile yakın anitoksidan kapasiteye sahip olduğu belirlenmiştir. Karbontetraklorür (CCl₄) ile oluşturulan karaciğer hasarlı sıçanlara nar kabuğu ekstraktı (PPE) uygulamasının yapıldığı diğer bir çalışmada, ekstraktın karaciğer enzimleri katalaz, süperoksitdismutaz ve peroksidazın serbest radikal süpürme aktivitesini arttırarak kontrol deneklerine göre lipidperoksidasyon değerlerinde %54 oranında azalma sağladığı görülmüştür (84).

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, nar pulpundan yapılmış nar suyunun (PPJ) antioksidan kapasitenin elma suyundan çok daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Guo ve ark. (2008) günlük 250 mL nar pulpundan yapılmış nar suyunu (PPJ) tüketen yaşlı deneklerin dört hafta sonunda plazma antioksidan kapasitesinin FRAP metodu ile 1,33 mmol'den 1,46 mmol'e yükseldiği; ancak elma suyu tüketen deneklerin plazma antioksidan kapasitesinde önemli bir artış olmadığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte, PPJ tüketen deneklerin plazma karbonil içeriğinde elma suyu tüketen deneklere kıyasla önemli ölçüde (çeşitli iltihaplı hastalıklarda oksidan/antioksidan bariyer bozukluğu için bir biyobelirteç) azalma göstermiştir. Gruplar arasında Plazma E vitamini, askorbik asit ve indirgenmiş glutatyon değerlerinde önemli ölçüde bir farklılık gözlenmemiştir (84).

Seeram ve ark. (2004), aynı araştırmacılar tarafından 18 sağlıklı gönüllü ile yapılan diğer bir çalışmada elajitanenlerin hızlı emilim ve plazma klirensi doğrulanmış ve ayrıca idrar

yoluyla atılan ürolitmetabolitlerinin, nar suyu tüketiminden itibaren 48 saat boyunca devam edebileceğini göstermiştir. Böylece uzun süreli nar uygulamasının sağlık üzerine olumlu etkiler gösterdiği sonucuna ulaşılabilmektedir (83).

2.6.2. Nar suyu

Nar suyu, narın yenilebilir kısmını oluşturan tanelerin ya da meyvenin tamamının mekanik ezilmesi ile elde edilmektedir. Endüstriyel olarak nar suyu, nar meyvesinin ayıklama ve yıkama ön işlemlerinden sonra parçalanması, mayşenin ısıtılması, presleme, durultma, filtrasyon ve pastörizasyon aşamalarından geçmesi ile elde edilmektedir. Raf ömrü boyunca maksimum düzeyde besin içeriğinin korunması amacıyla genellikle aseptik olarak ambalajlanarak tüketime sunulmaktadır. Nar suyunun kimyasal bileşimi Çizelge 2.10'de verilmiştir.

Çizelge 2.10. Nar suyunun kimyasal bileşimi

Toplam Suda Çözünebilir Madde Miktarı	11,37-22,03
Titre Edilebilir Asitlik (Sitrik Asit Cinsinden) (g/100 g)	0,33-3,36
Toplam Şeker (g/100 g)	13,23-21,72
İndirgen Şeker (g/100 mL)	13,89-29,83
Askorbik asit (mg/100 g)	9,68-20,92
Pektin (g/100 g)	1,4
Potasyum (mg/L)	2,093-2,517
Fosfor (mg/L)	93-151
Kalsiyum (mg/L)	11-149
Magnezyum (mg/L)	21-104
Sodyum (mg/L)	20-128
Toplam Antosiyanin (mg/100 g)	5,56-30,11
Toplam Fenolik Madde (mg/100 g)	295,79-985,37

Çizelge 2.10a. Farklı çeşitlere ait nar sularının kimyasal özellikleri

Örnek	SÇKM	PH	% Asitlik	Briks/Asitlik	Sınıfı
-------	------	----	-----------	---------------	--------

Fellahyemez	15,06±0,063	4,01±0,003	0,16±0,003	94,13	Tatlı
Çekirdeksiz	15,38±0,239	3,71±0,005	0,20±0,004	76,90	Tatlı
İzmir-23	15,50±0,204	3,68±0,030	0,28±0,016	55,36	Tatlı
İzmir-26	15,94±0,120	3,69±0,025	0,30±0,012	53,13	Tatlı
Erdemli Aşınar	13,00±0,000	3,55±0,025	0,39±0,019	33,33	Tatlı
Ekşilik	17,18±0,275	3,40±0,005	1,27±0,009	15,53	Mayhoş
Katırbaşı	16,00±0,204	3,26±0,007	1,02±0,004	15,69	Mayhoş
Hicaznar	16,82±0,237	3,11±0,007	1,78±0,031	9,5	Mayhoş
Lefan	15,25±0,144	2,88±0,003	1,51±0,019	10,10	Mayhoş
Ekşi Göknar	15,63±0,125	3,11±0,009	1,03±0,029	15,17	Mayhoş
Silifke Aşısı	15,50±0,204	2,88±0,091	1,53±0,104	10,13	Mayhoş
Mayhoş	15,75±0,322	2,96±0,003	1,71±0,008	9,1	Mayhoş
Emar	13,75±0,177	3,15±0,054	0,88±0,050	15,63	Mayhoş
İzmir-1264	16,19±0,188	3,07±0,037	1,81±0,020	8,94	Mayhoş
İzmir-1513	15,00±0,000	3,13±0,014	1,88±0,003	7,98	Mayhoş
İzmir-1499	16,82±0,063	2,90±0,010	2,81±0,058	5,99	

Yapılan çalışmalar nar suyunun antioksidan, antimikrobiyel, antiviral, antiaterojenik, antikarsinojenik, antiproliferatif, antiaterosklerotik, antidiyabetik ve hipoglisemik aktivite gösterdiğini vurgulamaktadır.

Cemeroğlu (2004) farklı yörelere ait yüz yirmi nar çeşidinden, kabukları ile ezilerek elde edilen nar sularının bileşim öğelerini incelemişlerdir (Çizelge 2.11)

Çizelge 2.11. Nar sularının bazı bileşim öğeleri ve özellikleri

Bileşen veya özellik	Ortalama	Maksimum	Minimum
PH	3,53	4,41	2,4
Titrasyon asitliği (g/L)	8,58	55,2	2,0
Sitrik asit (g/L)	5,47	32,8	0,28
Malik asit (g/L)	0,87	2,83	0,0
Briks (%)	16,3	18,7	13,2
İndirgen şeker (g/L)	153,2	194,2	110,4

Glikoz (g/L)	64,8	82,7	47,1
Fruktoz (g/L)	71,5	97,8	51,7

Nar fenolik bileşenleri nar suyunun duyuşal özellikleri üzerinde (renk, acılık, burukluk vb) önemli rol oynamaktadır. Polifenoller depolama sırasında polisakkaritler, şeker, metal iyonları ve proteinler arasında polimer komplekslerinin polimerizasyon ya da kondenzasyonu sonucu bulanıklık oluşmasına neden olmaktadır. Fenolik bileşikler nar sularında bir kısmı doğal olarak segmentler içerisindeki nar tanelerinin suyunda bulunmaktadır. Diğer bir kısmı da presleme ile basınç etkisiyle meyve kabuğı ve de bölüm zarları çekirdeklerden meyve suyuna bulunmaktadır.

Tzulker ve ark. (2007) nar suyunun antioksidan etkisinde, bütün nardan oluşturulan nar suyundaki kapasite tanelerden oluşturulan nar suyundan 20 kat daha fazla olduğunu, bununla birlikte toplam fenolik madde miktarının da 6,5 kat daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Nar suyunun antioksidan aktivitesinin büyük oranda nar kabuğından gelen hidrolize olan tanenler (elajitanenler ve gallotanenler), EA, antosiyaninler (siyanidin, delfinidin ve pelargonidin glikozitler) ve diğer flavonoid bileşiklerden (kuersetin, kamferol ve luteolinglikozitler) kaynaklandığını saptamışlardır (83).

Çeşitli araştırmacılar nar suyunun antioksidan kapasitesinin kırmızı şarap ve yeşil çaydan yaklaşık 3 kat; üzümün 2, yabanmersinin 6 ve portakal suyunun da 8 kat daha etkili olduğunu ifade etmişlerdir (84).

Narın temel besin bileşenlerinden suda çözünür C vitaminini (askorbik asit) yüksek miktarda içerdiği bildirilmiştir. Olgun misket limonu, limon, greyfurt, karpuz, kavun ve nar meyvelerinden elde edilen meyve sularının askorbik asit konsantrasyonunun 0,0587 ile 0,709 g/100 mL arasında değiştiğı ve en yüksek konsantrasyonun greyfurtta, en düşük konsantrasyonun ise narda saptandığı belirtilmiştir (83).

Nar suyunda bol miktarda, vitamin B bileşikleri ve 5,73 mg/L riboflavin ve 48,5 mg/L tiamin bulunduğı bildirilmiştir (83).

2.7. LİTERATÜR TARAMASI

Özkaya A. ve ark. (2013) $AlCl_3$ 'a maruz bırakılmış sıçanların karaciğerlerinde makro ve eser elementlerin seviyeleri üzerine EA ve hesperetinin koruyucu etkileri araştırmışlardır. Bu sıçanlarda, EA ve hesperetinin, koruyucu bir etkisi olduğunu bulmuşlardır (85).

Gasem Mohammead ve ark. (2020) yaptıkları çalışmada Al'un olası toksisitesini ve nar suyunun erkek sıçanların nörodavranışsal ve biyokimyasal parametreleri üzerindeki koruyucu özelliklerini incelemiştir. Çalışma verileri Al maruziyetinin davranışsal ve biyokimyasal bozukluklara neden olduğunu göstermiştir. Daha düşük dozda nar suyu faydalı özelliklere sahiptir ve Al ve diğer maddelerin toksisitesini azaltmak için bir antioksidan kaynağı olarak kullanılabilir sonucuna varmışlardır (86).

Moneim AEA. (2012) $AlCl_3$ ile PPME (200 mg / kg BWT) etkisinin belirlenmesi için ($AlCl_3$; 34 mg / kg BWT) teşvikli nörotoksisiteyi beyin ve oksidan Al birikimi / antioksidan belirlenmiştir. Bu çalışma, $AlCl_3$ 'te kanserojenlik belirtisi gösterdi.-tümör nekroz faktörü-a ve anjiyogenin gibi doku tümör belirteçlerinde bir artışı ve prostaglandin E2 ve prostaglandin F2a'da bir artışı indükleyerek iltihaplanmayı temsil eden tedavi edilen grup. PPME, Al birikimini azaltarak ve antioksidan aktiviteleri ve anti-apoptotik proteinleri, yani Bcl-2'yi uyararak beyni korumuştur. Bu nedenle sonuçlar, nar kabuğu metanolik özütünün, dişi sıçanların beyinde Al kaynaklı oksidatif stresi ve histopatolojik değişimleri engelleyebileceğini ve bu etkilerin anti-apoptotik ve antioksidan aktiviteleri ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (87).

Guo ve ark. (2002) 27 mg/kg 3 hafta süreyle $AlCl_3$ uygulamasının serum Al değerini artırdığını bulmuştur (88).

Öztürk B. (2011) Al'un vücuda yaptığı zararlı etkilerinin oluşmasında, Al'a maruziyet süresi ve Al alım düzeyinin önemli olduğunu göstermiştir. Bunu farklı doz ve sürelerde Al'a maruz bırakılan sıçanların, serum ve bazı doku eser element düzeyleri ile eritrositlerin ozmotik frajilitelerinde meydana gelebilecek olası etkilerini inceleyerek göstermiştir (89).

Muselin ve ark. (2014) yaptıkları çalışmada, sıçanların bazı organlarında Al birikmesine karşı melatoninin koruyucu etkisini vurgulamak için sıçanların karaciğer, böbrek, kalp,

dalak ve beyinlerinde kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha yüksek miktarlarda alüminyum biriktiğini göstermiştir. Çalışmanın bulguları, uygulanan melatoninin bu dokularda alüminyum düzeylerini azalttığını ve melatoninin Al birikmesine karşı koruyucu etkisini ıspatlamıştır (90).

Altıkardeş (2016) Al'un oluşturduğu nöronal hasara karşı melatonin koruyucu rolünü göstermiştir. Çalışmasında, stereolojik ve elektron mikroskopik yöntem kullanarak Al'un indüklediği nörodejenarasyona karşı melatoninin sıçan hippocampus piramidal hücreleri üzerine koruyucu etkiye sahip olduğunu belirtmiştir (91).

Yüce (2007) yaptığı çalışmada sağlıklı ratlarda, nar suyunun (NS) karaciğer ve testis dokularındaki antioksidan etkilerini araştırmıştır. Sonuç olarak; ratlarda karaciğer ve testis dokusunda; NS lipit peroksidasyonu azaltırken antioksidan aktiviteyi artırdığı tespit etmiştir. Bu durum, nar suyunun güçlü bir antioksidan etkisinin olduğunu göstermektedir (92).

Harakeh ve ark. (2021) yaptıkları çalışmada Al toksisitesi beyinde nörodejeneratif değişikliklere neden olup, Alzheimer hastalığına (AD) neden olduğundan $AlCl_3$ ile indüklenen sıçan modelinde ellagik asit (EA) ve EA yüklü nanopartiküllerin (EA-NP) antioksidan terapötik etkilerini değerlendirmektir. EA-NP ile tedavisi, sıçan beyinleri üzerindeki oksidatif nörotoksik etkilerin hafifletilmesinde EA'dan daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır (93).

Yokel (2002) Uzun süreli Al maruziyetinden kaynaklanan toksisitenin Alzheimer hastalığına ve ilgili bozukluklara potansiyel katkısını araştırmış ve Al şelatörlerinin çevredeki rolü ve Al toksisitesini azaltmak için bitkiler tarafından üretilmeleri özetlenmiştir (94).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kimyasallar

$\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Merck), %65'lik HNO_3 , (v/v)(Merck), %72'lik HClO_4 (v/v) (Merck), ve %30' luk H_2O_2 (v/v) (Merck).

3.2. Standart Metal Çözeltileri

Bu çalışmada, kullandığımız metallerin standart çözeltileri hazırlamak için, 1000 mgL^{-1} konsantrasyona sahip stok metal çözeltilerinin (Merck) gerekli miktarı 0,1 mol/L HNO_3 ile uygun hacim olacak şekilde hazırlandı.

3.3. Kullanılan Cihazlar

Çalışmada AnalytikJenaContrAA 300 (GLE, Berlin, Germany) Model HR-CS FAAS, Santrifüj, vorteks, otomatik pipetler, derin dondurucu (-80°C), mikrodalga yakma cihazı, santrifüj tüpleri kullanıldı.

3.4. Nar Örneklerinin Temini

Adıyaman'dan 2019 yılının Kasım ayında temin edilen taze nar örnekleri yıkanıp, süzildükten sonra ikiye bölündü. Nar taneleri (beyaz kısımlar dahil edildi) blender kullanılarak parçalandı. Çalışma yapılana kadar -20°C 'de 1 ml'lik eppendorf tüplerde muhafaza edildi.

Kullanılan Nar suyunun içeriği; fenolik asit 490.75 mg/kg , antosiyanin 137.1 mg/L , ellagik asit 175 mg/100 g , toplam flavonoidler 63 mg/kg ve toplam antioksidanlar 1530 mg/kg olarak belirlenmiştir (94).

3.5. Deney Hayvanları

Deneyisel çalışmada, 28 adet yetişkin 200-250 gr ağırlığında *Wistar Albino* cinsi erkek sıçan kullanıldı. Deney hayvanları, Adıyaman Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim Uygulama ve Araştırma Merkezi (ADYÜ DEHAM)'nden temin edildi. Deneyisel çalışmanın etik kurul kararı Adıyaman Üniversitesi Hayvan Deneyleri yerel etik kurulundan alındı (Etik Kurul No: 2019/038). Hayvanlar deney öncesinde ve deney sırasında standart şartlarda (22-24 C° sabit ısı ve havalandırılmalı odalarda; 12 saat gün ışığı ve 12 saat karanlık fotoperiyodunda olmak üzere) 4'erli gruplar halinde özel kafeslerde tutuldu. Yemler, özel çelik kaplarda, su ise paslanmaz çelikten yapılmış özel biberonlarda deney süresince ad libitum olarak verildi. Her grupta 7 sıçanın bulunduğu 4 grup oluşturuldu.

- **Kontrol grubu (K):** 30 gün boyunca gün aşırı serum fizyolojik uygulaması (1ml) intraperitoneal olarak yapıldı.

- **Nar suyu grubu (NS):** NS uygulaması 30 gün boyunca gün aşırı 4 ml/kg olacak şekilde oral gavaj ile yapıldı.

- **Alüminyum grup (Al):** Alüminyum klorür ($AlCl_3 \cdot 6H_2O$) 8,3 mg/kg olacak şekilde 30 gün boyunca intraperitoneal ile gün aşırı uygulandı(95).

- **Alüminyum+nar suyu grubu (Al+NS):** $AlCl_3$ 8,3 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal yolla, nar suyu ise 4 ml/kg olacak şekilde gün aşırı 30 gün boyunca oral gavaj ile uygulandı.

3.6. Doku Örneklerinin Alınması

Sıçanlar dekapite edilerek karaciğer, böbrek ve beyin dokuları çıkarıldı. Çalışma yapılabildiği kadar -80 °C'de muhafaza edildi.

3.7. Örneklerin Çözünürleştirilmesi

Karaciğer, böbrek ve beyin dokularının element analizleri için örneklerin (0.4 g-0,5 g) çözünürleştirilmesi, 100 mL hacimli mikro dalga fırında sıcaklığa ve basınca dayanıklı PTFE (politetrafloretlen) kaplar kullanılarak yapıldı. Her bir örnek PTFE kaplara konularak üzerine 5 mL nitrik asit (%65'lik HNO_3 , (v/v)), 1 mL perklorik asit (%72'lik

HClO₄ (v/v)) ve 1 mL hidrojen peroksit (%30' luk H₂O₂ (v/v)) çözeltileri eklenerek 30 dk bekletildi ve mikrodalga fırın sisteminde çözünürleştirme işlemi uygulandı. PTFE kaplar oda sıcaklığına soğutulduktan sonra elde edilen berrak karışımın hacmi 0,1 mol/L HNO₃ çözeltisi ile 10 mL'ye tamamlandı. Çözünmeyen örneklerle tekrar mikrodalga çözünürleştirme işlemi uygulandı.

Sıvı hale gelmiş olan doku örnekleri AnalytikJenaContrAA 300 (GLE, Berlin, Germany) Model HR-CS FAAS cihazında okundu. HR-CS FAAS cihaz değişkenleri sırasıyla Çizelge 3.1' de verilmiştir.

Çizelge 3.1: HR CS-FAAS cihaz değişkenleri

Değişkenler	Al	Cu	Fe	Mn	Zn	Ca	Mg
Dalga boyu, nm	396.15	324.75	248.32	279.48	213.85	422.67	285.2
N ₂ O-C ₂ H ₂ akış hızı, L/h	215	0	0	0	0	215	0
C ₂ H ₂ -Hava akış hızı, L/h	55	55	60	80	60	50	70
Alev başlığı yüksekliği, mm	7	6	5	8	8	6	5
Değerlendirme pikselleri, pm	3	3	3	3	3	3	3

Kalibrasyon grafiklerini elde etmek için 1000 mg/L derişime sahip metal stok çözeltilerinden (Merck) belirli hacimlerde alınan örnekler ile uygun hacimlere tamamlanmıştır. Çalışılan metaller için elde edilen kalibrasyon değişken verileri Çizelge 3.2' de verilmiştir.

Çizelge 3.2: Kalibrasyon değişkenleri

Metal	Kalibrasyon eşitliği (mg L ⁻¹)	Korelasyon katsayısı (R ²)
Cu	y = 0.0965943x + 0.0006576	0.998346131
Fe	y = 0.0352571x + 0.0020019	0.998499348
Mn	y = 0.113278x + 0.0044163	0.996893854

Ca	$y = 0.1231887x + 0.0116040$	0.990439556
Al	$y = 0.0015638x - 0.0002724$	0.998439679
Zn	$y = 0.1870560x + 0.0308181$	0.96497549

3.8. İstatistiksel Değerlendirme

Yaptığımız tezin istatistiksel analizi SPSS 20,0 programı kullanılarak yapıldı. Gruplar, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey'nin HSD testi kullanılarak karşılaştırıldı. Tüm sonuçlar ortalama $\pm$ SEM olarak ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ ve $p < 0,001$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Sıçanların karaciğer, beyin ve böbreklerindeki metal düzeyleri Çizelge 4.1, 4.2 ve 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Karaciğer dokusu metal düzeyleri (µg/g)

Elementler/Grup	K	NS	Al	Al+NS
Cu	1,43±0,03	1,41±0,03	1,57±0,05	1,50±0,07
Fe	43,20±2,17	41,50±,74	46,01±2,43	40,53±1,18
Mn	0,71±0,02	0,76±0,01	0,64±0,01 ^c	0,69±0,02 ^a
Ca	93,61±2,78	84,25±7,05 ^z	139,60±4,12 ^c	99,46±3,25 ^z
Mg	177,78±4,87	184,94±6,24	202,52±9,93	191,18±12,37
Al	22,15±3,01	24,21±4,15 ^z	88,57±8,25 ^c	60,41±7,15 ^{cz}
Zn	35,12±1,37	35,14±1,61	33,84±,97	35,42±,79

A grubuna göre karşılaştırma: ^x:p<0.05; ^y:p<0.01 ; ^z:p<0.001

Gruplar arası istatistiksel fark olmaması: p>0.05

Kontrol grubuna göre karşılaştırma: ^a:p<0.05; ^b:p<0.01; ^c:p<0.001

Karaciğer dokusu eser element ve mineral düzeyleri Tablo 4.1’ de gösterilmiştir. Tüm grupların Cu düzeyleri arasında istatistiksel fark olmadığı gözlemlendi (p>0.05). Al grubunun Fe düzeyi diğer gruplara göre nispi oranda arttığı tespit edildi p>0.05. Al ve Al+NS grupları Mn düzeyleri K grubuna göre azaldı (p<0.05, p<0.001).K grubu Ca düzeyine göre Al grubunda arttığı gözlenirken (p<0.001), Al+NS grubu Ca düzeyi Al grubuna göre azaldığı belirlendi (p<0.001). Tüm grupların Mg düzeyleri arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edilirken (p>0.05), Al grubunun diğer gruplara göre nispi oranda arttığı gözlemlendi (p>0.05). K grubu Al düzeyine göre Al grubunda istatistiksel bir artış olduğu gözlemlendi (p<0.001), Al grubu Al düzeyi diğer gruplardan yüksek çıktığı tespit edildi (p<0.001). Al+NS grubu Al düzeyi Al grubuna göre azaldığı gözlemlendi (p<0.001). Al grubu Zn düzeyi diğer gruplara göre nispi oranda azaldığı tespit edildi (p>0.05).

Tablo 4.2: Böbrek dokusu metal düzeyleri (µg/g)

ELEMENTLER	K	NS	Al	Al+NS
Cu	5,42±0,48	6,00±0,39	7,95±0,17 ^b	6,56±0,64 ^x
Fe	38,34±3,09	39,38±2,55	41,39±1,26	43,05±1,33
Mn	0,43±0,03	0,45±0,02	0,37±0,02	0,48±0,03
Ca	95,21±5,71	94,05±4,16 ^x	124,86±7,46 ^a	63,12±9,59 ^{az}
Mg	97,14±2,16	102,48±4,2	145,24±10,16 ^c	121,96±6,88
Al	7,62±0,27	8,67±0,56	14,51±0,42 ^a	6,44±0,19 ^z
Zn	21,32±1,31	21,70±1,21	23,65±1,13	23,85±1,19

Kontrol grubuna göre karşılaştırma: a:p<0.05 ; b:p<0.01 ; c:p<0.001

A grubuna göre karşılaştırma: x:p<0.05 ; y:p<0.01 ; z:p<0.001

Gruplar arası istatistiksel fark olmaması: p>0.05

Böbrek dokusu eser element ve mineral düzeyleri Tablo 4.2' de gösterilmiştir. K grubu Cu düzeyine göre Al grubunda artış tespit edildi (p<0.01). Al grubu Cu düzeyine göre Al+NS grubunda azalma tespit edildi (p<0.05). Tüm grupların Fe, Mn ve Zn düzeyleri arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edildi (p>0.05). Al grubu Ca düzeyi K ve Al+NS gruplarına göre yüksek çıktığı saptandı (p<0.05, p<0.001). Al grubu Mg düzeyi K grubuna göre nispi oranda artarken (p>0.05), Al+NS grubu Mg düzeyinin K grubuna göre arttığı gözlemlendi (p<0.001). K grubu Al düzeyine göre Al grubunda artış tespit edildi (p<0.05). Al+NS grubu Al düzeyi Al grubuna göre önemli düzeyde azaldığı saptandı (p<0.001).

Tablo 4.3: Beyin dokusu metal düzeyleri (µg/g)

Elementler	K	N	Al	Al+NS
Fe	15±0.5	17±0.5 ^x	22.071±1.21 ^a	16±0.3 ^x
Zn	9±0.5	10±0.2	10±0.05	11±0.8
Mg	140±8	160±7	155±9	145±6
Ca	40±4	45±3 ^z	75±6 ^c	59±5 ^{ax}
Al	28±2	26±3 ^z	50±4 ^c	38±3 ^{ax}
Mn	0.330±0.006	0.301±0.016 ^x	0.250±0.007 ^a	0.260±0.008 ^a
Cu	1.250±0.057	1.185±0.085	1.178±0.097	1.145±0.087

K grubuna göre karşılaştırma. a: p<0.05, b: p<0.01, c:p<0.001

A grubuna göre karşılaştırma. x: $p<0.05$, y: $p<0.01$, z: $p<0.001$

Beyin dokusu eser element ve mineral düzeyleri Tablo 4.3.' de gösterilmiştir. Tüm grupların Cu, Mg ve Zn düzeyleri arasında istatistiksel fark olmadığı saptandı ($p>0.05$). Al grubu Ca düzeyi K ve Al+NS gruplarına göre yüksek çıktığı tespit edildi ($p<0.05$, $p<0.001$). K grubu Al düzeyine göre Al grubunda artış tespit edildi ($p<0.05$). Al+NS grubu Al düzeyi Al grubuna göre önemli düzeyde azaldığı tespit edildi ($p<0.001$). Al+NS ve Al grubu Mn düzeyinin K grubuna göre azaldığı gözlemlendi ($p<0.05$). K grubu Fe düzeyinin Al grubunda anlamlı bir artış gösterdiği tespit edildi ($p<0.05$). NS ve Al+NS gruplarının Fe düzeyi Al grubuna göre önemli düzeyde azaldığı tespit edildi ($p<0.05$).



5. TARTIŞMA

Cu, Zn, Fe, Mn, Mg gibi eser elementler, SOD (Cu, Zn, Mn) gibi antioksidan enzimler için temel kofaktörler olarak hareket ederek oksidatif hasarı azaltma veya onarım kapasitesine sahiptir (97). Al bir prooksidan gibi davranarak, SOD, CAT, GSH-Px gibi farklı antioksidan enzimlerin aktivitesini bozarak oksidatif stresi indüklediği bilinmektedir (90, 98).

Yapılan literatür çalışmalarında, $AlCl_3$ 'e maruz kalan hayvanların karaciğer, idrar, böbrek (99), testis, serum (88), hipokampus (100) ve beyinde (101) Al konsantrasyonlarının arttığı gözlenmiştir.

Yapılan bu çalışmada da, $AlCl_3$ uygulamasına yanıt olarak Al seviyeleri artmış, bu da dokularda artan oksidatif hasarı işaret etmiştir.

$AlCl_3$ verilen sıçanlarda NS uygulamasının dokulardaki Alüminyum düzeylerini azalttığı gözlemlenmiştir. NS ile tedavi, dokularda Alüminyum birikimini düşürerek oksidatif hasara karşı koruyucu bir etki göstermiştir. Nar içeriğinde flavonoidlerin bulunduğu bir meyvedir. Fernandez et al. (2002) flavonoidlerin çok etkili antioksidanlar olabileceğini ve ayrıca antiradikal ve şelatlayıcı mekanizmalar yoluyla etki edebileceğini bildirmiştir (102). NS'nin Al seviyesini düşürmesinin sebebinin bu flavonoid türevi maddelerin metal şelasyonu ve antioksidan etkileri olabileceği düşünülmektedir.

Cu, vücutta karaciğer tarafından regüle edilen eser elementlerden biridir. Beyin, karaciğerden sonra en fazla Cu biriktiren ikinci organdır ve beyin hücrelerine Cu kan veya beyin omurilik sıvısından (BOS) sağlanır (103). Cu oksijen metabolizması, cilt pigmentasyonu ve kollajen sentezi dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerde yer alır, kan damarlarının bütünlüğünü korur, ayrıca demir homeostazında, antioksidan savunmada ve nörotransmitterlerin sentezinde yer alır (104). Cu'nun karaciğer regülasyonunda meydana gelecek bir hasar, serum Cu seviyelerini etkileyebilir (105). Deneysel hayvan çalışmaları, oksidatif stresle ilişkili olarak Cu düzeylerinin arttığını göstermiştir (106). Devpriya ve ark.(2007) alkolle beslenen bir sıçan grubunda Cu'nun arttığını bildirmiştir (107). Sıçanlarda aşırı miktarda Cu mevcudiyeti, zar lipidlerinde, karaciğer ve böbrek

dokularının DNA'sında artan oksidatif hasarı tetikler ve sonuçta dejeneratif bozukluklara neden olur (96). Yapılan çalışmada karaciğer dokusunda Cu düzeyi Al grubunda K grubuna göre kısmi olarak arttığı bulunmuştur. Ancak Cu düzeyleri açısından K ve Al grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Al+NS gruplarının Cu seviyeleri Al grubuna göre anlamlı olmamak ile birlikte bir miktar azalmıştır. Böbrekte ise K grubu ile karşılaştırıldığında tüm gruplarda nispi bir artış görülürken Al grubunda anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Ayrıca Al grubu ile karşılaştırıldığında NS ile tedavi edilen grupta anlamlı bir azalma görülmüştür. Bu nedenle NS'nin Cu konsantrasyonu üzerinde düzenleyici bir etkiye sahip olduğu söylenebilir. Beyin dokusunda ise tüm grupların Cu düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Zn immün sistemin faaliyetlerinin sürdürülmesinde elzem bir elementtir. Zn beyin fonksiyonu için gereklidir ve canlı organizmalarda protein yapısını stabilize eder ve katalitik reaksiyonlara katılır (108). Zn, belirli bağlanma yerleri için redoks aktif geçiş metalleri, demir ve bakır ile rekabet ederek, bu bölgelere bağlandığında, bakır ve demir, reaktif olmayan yapılara hidrolitikpolimerizasyona girmeye zorlanır, böylece serbest radikal oluşumunun katalizini ve lipidperoksidasyonunun başlamasını engeller. Zn esas olarak beyinde hipokampus, amigdala, serebral korteks, talamus ve olfaktör kortekste eksprese edilir ve presinaptikglutamaterjik nöronlarda serbest Zn iyonları (Zn^{2+}) olarak depolanır (109, 110) Zn elementinin metabolizmasındaki değişiklikler, karaciğerin antioksidan savunma sisteminde bozukluklara yol açabilir (111). Yapılan çalışmada böbrek, karaciğer ve beyin dokularında Zn seviyelerinde anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir.

Al, Fe^{+3} taşıyıcı transfer proteine bağlanarak, Fe^{+2} 'nin bağlanmasını azalttığı bilinmektedir. Hücrede Fe^{+2} 'nin artışı lipid peroksidasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (94).

Süperoksit anyonu ($\cdot O^{2-}$), Fe^{+2} katalizörlüğünde H_2O ile reaksiyona girdiği zaman zararlı hidroksi ($\cdot OH$) radikallerini oluşturan “Haber-Weiss reaksiyonu” meydana gelmektedir.



Fe, beyindeki motor nöronların aksonlarının nörotransmitter sentezi ve miyelinasyonunda

yer alan çeşitli enzimlerin aktivitesine katkıda bulunur. Demir birikimi, nörodejeneratif bozuklukları indükler. Nörodejeneratif hastalıkların patogenezi, beyindeki ROS üretimi ile ilişkili olan demir içeriğindeki artış ile ilişki göstermektedir (113). Ward RJ ve ark. (2001) Al'a maruz bırakılan hayvan modelinde, dokulardaki Al artışlarının böbrek, karaciğer, kalp ve dalakta ve ayrıca çeşitli beyin bölgelerinde, frontal, temporal ve parietal kortekste ve hipokampusta doku demirindeki artışlarla paralel olduğunu rapor etmiştir (114). Yaptığımız çalışma sonuçlarına göre de, $AlCl_3$ verilen grupta karaciğer ve böbrekte Fe düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olmamakla birlikte bir miktar arttığı gözlenmiştir. NS ile tedavi edilen gruplarda Fe düzeyleri Al grubuna göre nispi olarak azalmıştır. Beyin dokusunda ise K grubu Fe düzeyinin Al grubunda anlamlı bir artış gösterdiği tespit edildi. NS ile tedavi edilen grupların Fe düzeyi Al grubuna göre önemli düzeyde azaldığı tespit edildi.

Mg'nin yetersiz mevcudiyeti, mitokondriyal verimliliğin azalmasına ve ROS üretiminin artmasına neden olabilir ve sonuç olarak, proteinlerin yapısal ve fonksiyonel bozukluğu, iskelet kasında sıklıkla görülen mitokondriyal fonksiyon düşüşüne yol açabilir (115). Mg eksikliği oksijenden türetilen serbest radikallerin aşırı üretimi ile sonuçlanabilir (116). Yapılan çalışmada Mg düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olamamak ile birlikte karaciğer ve böbrekte arttığı gözlenmiştir. Karaciğer ve böbrek dokusunda Al+NS grubunda $AlCl_3$ uygulanan gruba göre NS'nin etkisiyle Mg seviyelerinde nispi bir azalma görülmüştür. Ayrıca böbrek dokusunda K grubuna göre Al grubunda anlamlı artış gözlemlenmiştir. Beyin dokusunda ise tüm grupların Mg düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Muselin ve ark (2019) tarafından yapılan çalışmada, Al yüklenmiş geriatrik sıçanların resveratrol ile tedavi edilmesi ile karaciğer ve böbrek dokularında Al verilen grupla kıyaslandığında tedavi grubunun Mg içeriğinde önemli bir düşüş gözlemlenmiştir (117). Bu sonuçlar bizim çalışmamız ile de uyumludur.

Hücre içi Ca iyonları, kas kasılması ve hücre bölünmesi dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçlerin düzenleyicisi olarak önemli bir rol oynar. Al grubunun Ca konsantrasyonlarının karaciğer dokularında arttığı belirlenmiştir, bu da Ca seviyelerinin Al toksisitesinden önemli ölçüde etkilendiğini düşündürmektedir. Nar gibi meyvelerden elde edilen fenolik fitokimyasallar iyi şelatörler olarak bilinmektedir; bu nedenle, bu fitokimyasallar

hücre dışı matristeki veya sitozoldeki Ca gibi iyonları etkili bir şekilde şelatlayabilir ve serbest Ca konsantrasyonunu değiştirebilir (120, 123). Al maruziyeti nedeniyle artan karaciğer Ca konsantrasyonunun NS tedavisi ile azaldığı gözlemlenmiştir. NS'ninCa konsantrasyonu üzerinde düzenleyici bir etkiye sahip olduğu söylenebilir. Sonuçlarımız literatürle uyumludur (118, 123).

Yapılan çalışmada, kontrol grubuna göre NS uygulanan sıçanların karaciğer dokularındaki Mn konsantrasyonlarında anlamlı olmamakla birlikte nispi bir artış olduğu belirlenmiştir. Böbrek dokusunda ise tüm grupların Mn düzeyleri arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edildi . Beyin dokusunda ise Al+NS ve Al grubu Mn düzeyinin ise K grubuna göre azaldığı gözlemlendi. Esparza ve ark. (2003) korteks, hipokampus ve karaciğerdeki Mn konsantrasyonlarının melatonin ile tedavi edilen grupta Al uygulanan gruptan daha yüksek olduğunu göstermiştir (124). Ayrıca Mn, süperoksitdismutazların bir kofaktörü olarak görev yapmaktadır. Mn eksikliğinin lipid peroksidasyonunu uyardığı bulunmuştur (125).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; $AlCl_3$ uygulamasının sıçanlarda oluşturduğu toksik etkiye karşı kullanılan NS terapötik etki gösterdiğini söyleyebiliriz. Bundan sonra yapılacak deneysel çalışmalar için bu tez çalışmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Gıda, su ve çevrede bulunan alüminyumun insan metabolizması üzerindeki zararlarını minimize edebilmek için zengin içeriğe sahip (fenolik asit, antosiyanin, ellagik asit, flavonoid ve antioksidanlar) nar kullanımını önermekteyiz. Ancak, nar suyu kullanımına yönelik tedavi yaklaşımlarının, klinik kullanımlarının gerçekleştirilebilmesi için daha ayrıntılı araştırmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel
Etik Kurulu Kararı

Toplantı Tarihi	Oturum Sayısı	Karar No	Protokol No	Proje Yürütücüsü
09.05.2019	7	2	2019/038	Prof. Dr. Harun ÇİFTÇİ

“Alüminyuma Maruz Kalan Sıçan Karaciğer, Böbrek ve Beyin Dokularına Nar suyunun mineral metabolizması Üzerine Etkisi” başlıklı araştırma projenizde 28 Adet Wistar Albino Rat kullanılacağı ve hayvanlar üzerinde yapılacak girişimlerde hayvan kullanım etiği ilkelerine uyulacağı tarafınızdan beyan edilmiştir. Bu çerçevede aşağıda ismi bulunan araştırmacılara ait bu çalışmanın “Adıyaman Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesi” yönünden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

6. Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem Er ÇALIŞKAN
7. Dr. Öğr. Üyesi Ahmet ÖZKAYA

Prof. Dr. Mehmet Reşat ÖZERCAN

Başkan

İmza

Dr. Öğr. Üyesi Zümrüt DOĞAN Başkan Yardımcısı	İmza	Dr. Öğr. Üyesi Gülru ESEN Üye	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Mevlüt DOĞUKAN Üye	İmza	Dr. Öğr. Üyesi Ali PARLAR Üye	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Metin ÇALIŞIR Üye	Katılmadı	Dr. Öğr. Üyesi Aysel ALKAN UÇKUN Üye	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Hasan AYDIN Üye	Katılmadı	Orhan ÖZTÜRK Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi	Katılmadı
Dr. Öğr. Üyesi Sebile AZIRAK Üye	İmza	Veda EYGI Sivil Üye	İmza

AŞLI GİBİDİR

KAYNAKLAR

1. Nikolov IG, Mozar A, Drueke TB, Massy ZA. Impact of disturbances of calcium and phosphate metabolism on vascular calcification and clinical outcomes in patients with chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2009;27(4): 350-359.
2. Zhang K, Zhou Q. Toxic effects of Al-based coagulants on *Brassicachinensis* and *Raphanussativus* growing in acid and neutral conditions. *Environ Toxicol.* 2005; 20(2): 179-187.
3. Becaria A, Campbell A, Bondy SC. Aluminum and copper interact in the promotion of oxidative but not inflammatory events: implications for Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.* 2003;5(1):31-38.
4. Gurib-Fakim A. Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Mol Aspects Med.* 2006; 27: 1-93.
5. El-Nemr SE, Ismail IA, Ragab M. Chemical composition of juice and seeds of pomegranate fruit. *Nahrung.* 1990; 34: 601-606
6. Seeram NP, Adams LS, Henning SM, et al. In vitro antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice. *J Nutr Biochem.* 2005;16: 360-367.
7. Lansky EP. Beware of pomegranates bearing 40% ellagic acid. *J Med Food* 2006; 9: 119-122.
8. Rosenblat M, Hayek T, Aviram M. Anti-oxidative effects of pomegranate juice (PJ)

consumption by diabetic patients on serum and on macrophages. *Atherosclerosis* 2006; 187: 363-371.

9. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyolojik Etkileri, 2. Baskı, Konya: Mimoza Yayınları; 1995.
10. Harris WR, Berthon G, Day JP, Exley C, Flaten TP, Forbes WF, et al. Speciation of aluminum in biological system. *J. Toxicol. Environ. Health.* 1996; 48:543-68
11. Bakar C, Baba A, Metaller ve İnsan Sağlığı: Yirminci Yüzyıldan Bugüne ve Geleceğe Miras Kalan Çevre Sağlığı Sorunu. 1. Tıbbi Jeoloji Çalıştayı, 2009.
12. Saraçoğlu E. Alüminyum Alaşımlarının Sürtünme Karşılaştırma Kaynağının İncelenmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Mühendislik Fakültesi- Makina Mühendisliği Bölümü, Bitirme Projesi, İzmir, Haziran 2008.
13. Malekshah AK, Torabizadeh Z, Naghshwar F. Developmental Toxicity of Aluminum from High Doses of AlCl₃ in Mice. *The J. of Applied Research.* 2005;5(4):575–577
14. Fernandez-Martin JL, Canteros A, Alles A, Massari P, Cannata-Andia J. Aluminum exposure in chronic renal failure in iberoamerica at the end of the 1990s: Overview and perspectives. *Am. J. Med. Sci.* 2000; 320: 96–99.
15. Exley C, Burgess E, Day JP, Jeffery EH, Melethil S, Yokel RA. Aluminum toxicokinetics. *J. Toxicol. Environ. Health.* 1996; 48: 569–84.
16. Hellström HO. Bone and Aluminum. Uppsala Universitet Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from The Faculty of Medicine. 2007; 271.
17. Sandra V. Verstraeten, Lucila Aimó. Aluminium and lead: molecular mechanism of brain toxicity. *Arch Toxicol.* 2008; 82:789–802.
18. Onur E. Alüminyum toksisitesinin kalite kontrol açısından değerlendirilmesi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi.* 1997; 74-9.
19. Ganrot PO. Metabolism and possible health effects of Aluminum, *Environmental*

Health Perspective 1980; 65: 363–441.

20. Greger JL. Aluminum metabolism. *Annu. Rev. Nutr.* 1993;13:43-63.
21. Yokel RA, McNamara PJ. Aluminium toxicokinetics: an updated minireview. *Pharmacol Toxicol.* 2001;88(4):159-67.
22. Tayfur M, Ünlüoğlu İ, Bener Ö. Alüminyum ve sağlık. *Gıda Dergisi.* 2002; 27(4): 305-9.
23. Basu S, Chaudhuri D, Chaudhuri AN. Influence of calcium on the toxic effects of dietary aluminium. *Journal of Food Science and Technology-Mysore.* 1997; 34: 264-266.
24. Flaten TP. Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Brain. Res. Bull.* 2001; 55:187–96.
25. Yokel RA. Aluminum chelation principle and recent advances. *Coordination Chemistry Reviews.* 2002; 228: 97-113.
26. Jouhanneau P, Raisbeck GM, Yip F, Lacour B, Banide H, Drücke TB. Gastrointestinal absorption, tissue retention and urinary excretion of dietary aluminum in rats determined by using, *Clinical Chemistry.* 1997; 43(6), 1023– 1028.
27. Meyers VC, Morrison DB. The influence of the administration of aluminum upon the aluminum content of the tissues. *J. Biol. Chem.* 1998; 78: 24-65.
28. Kowalczyk E, Kopff A, Kedziora J, Blaszczyk J, Kopff M, Niedworok J, et al. Effect of long-term Aluminium Chloride intoxication on selected biochemical parameters and oxidative –antioxidative balance in experimental animals. *Polish J. of Environmental Studies.* 2004;13 (1): 41–43.
29. Yurdakök K, İnce T. Aşı adjuvanları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2008; 51: 225-39.
30. Bhagavan NV. *Medical Biochemistry* 4th ed. Harcourt/Academic Press, Canada 2002:

31. Bharathi, Vasudevaraju P, Govindaraju M, et al. Molecular Toxicity of Aluminium in Relation to Neurodegeneration. *Indian J Med Res.* 2008; 128 :545-556.
32. Baylor N, Egan W, Richman P. Aluminum salts in vaccines-US perspective. *Vaccine* 2002; 20 (Suppl): 18-23.
33. Şahin G, Duru S. Alüminyum toksisitesi. *Yeni Tıp Dergisi.* 1994; 11(3): 2332.
34. Kruck TPA, Mc Lachlan DR. Mechanism of aluminum neurotoxicity- Relevance to human disease. In: H. Siegel, Editor, *Metal Ions in Biological Systems*, Dekker, New York 1988: 285–314.
35. Whihelm M, Jaeger DE, Schüll-Cablit H, et al. Hepatic clearance and retention of aluminium: studies in the isolated perfused rat liver. *Toxicol Lett.* 1996;313(89); 257-263.
36. Parkinson IS, Ward MK, Kerr DNS. Dialysis encephalopathy, bone disease and anemia. *J Clin Pathol.* 1981; 34: 1285-1294.
37. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry.* 2005.
38. Öncü C. Karaciğer ne işe yarar görevleri nelerdir, Mart 24, 2020. [Erişim Tarihi 3 Ağustos 2021]. Erişim adresi: <https://cemoncu.com/karaciger-ne-ise-yarar-gorevleri-nelerdir/>
39. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*, 1. Cilt. Güneş Kitabevi, Ankara. 2006.
40. Altıntaş E. Karaciğerin sonoanatomisi “Görmek için bakmak; bilmek için görmek lazım”. *Güncel Gastroenteroloji.* 2012; 16(1): 75-81.
41. Bıçakçıoğlu M. Karaciğer Nakli Vericilerinde Farklı Peep Düzeylerinin Karaciğer Fonksiyonlarına Etkisi. [Uzmanlık Tezi]. Malatya: İnönü Üniversitesi, 2014.
42. Yavuz A. Deneysel Olarak Yapılan Karaciğer Rezeksiyonu Sırasında İskemik Ön

- Koşullama Yapılan RatlaraHepatektomi Öncesi Verilen Slimarin'ın Karaciğer Rejenerasyonu Üzerine Etkisi. [Uzmanlık Tezi]. Ankara: Gazi Üniversitesi, 2016.
43. Danjolli D. Deneysel Karaciğer İntoksikasyonunda N AsetilSisteinin Karaciğerdeki Bazı Lektinlerin Ekspresyonu ve Lokalizasyonu Üzerine Etkileri. [Yüksek Lisans Tezi]. Balıkesir: Balıkesir Üniversitesi, 2015.
44. Tür L, Karbon Tetraklorür ile Karaciğer Hasarı Oluşturulan RatlardaMatricariachamomilla L.'nin Karaciğer Üzerine Koruyucu Etkilerinin Araştırılması. [Doktora tezi].Afyonkarahisar: Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi, 2008.
45. Kuloğlu N. Sıçan Karaciğer Dokusunda Karbon Tetraklorür ile Oluşturulan Hasar Üzerine Karnozinin Etkilerinin Araştırılması, [Yüksek Lisans Tezi]. Kayseri: Erciyes Üniversitesi, 2013.
46. Bilgiç S. Karaciğeri Rejenere Olan ve Olmayan Sıçanlarda Karbon Tetraklorürle (CCl4) İndüklenen Akut Karaciğer Hasarı ve N-Asetilsisteinin Koruyucu Etkisi. [Doktora tezi].Malatya: İnönü Üniversitesi, 2011.
47. Kierszenbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi, Patolojiye Giriş. Çev. Ed: Ramazan Demir, Palme Yayıncılık, Ankara.2006.
48. YılmazT. Sıçanlarda Karbon Tetraklorür ile Oluşturulan Karaciğer Hasarına Amaranthuslividus (A. blitum) Bitkisinin Antioksidan ve Hepatoprotektif Etkilerinin İncelenmesi, [Doktora Tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 2010.
49. Guyton, Hall, Tıbbi Fizyoloji, İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi; 2013.
50. Başaklar CA, Sönmez K. Langman's medikal embriyoloji, 7.Baskı. Ankara, Palme Yayıncılık; 1995.
51. Özer A, Özfiliz N, Erdost H, Zık B. Veteriner Embriyoloji, 3.Baskı. Ankara, Nobel Yayınları; 2007.
52. Yıldırım M, Okar i, Dalçık H. Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi, 6.Baskı.

İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi; 2002.

53. Dursun N. Veteriner Anatomi II, 12.Baskı. Ankara, Medisan Yayın Serisi, 2007: 128-134.
54. Ozan H. Anatomi, 2.Baskı. Ankara, Nobel Tıp Kitabevi; 2004.
55. Putz R, Pabst R. Sobotta Atlas of Human Anatomy, 12.Edition. 1994.
56. Arıncı K, Elhan A. Anatomi, 1.Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi; 1997.
57. Kaya S. Plastik Enjeksiyon Yöntemiyle Koyun Böbreklerinde Toplayıcı Kanalların Anatomisinin İncelenmesi.[Yüksek Lisans tezi]. Kayseri: Erciyes Üniversitesi,2007.
58. Yaman K. Fizyoloji, 3.Baskı. Bursa,Vipaş A.Ş. 1999.
59. Hatipoğlu TM. Anatomi ve Fizyoloji, 14.Baskı. Ankara, Hatipoğlu Basım Yayım San. Tic. Ltd. Şti; 2003.
60. Aktümsek A. Anatomi ve Fizyoloji İnsan Biyolojisi, 2.Baskı. Ankara, Nobel Yayın Dağıtım; 2004.
61. Liochev SI. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging. Free Radical Biology and Medicine. 2013; 60: 1-4.
62. Lushchak, V.I. Freeradicals, reactive oxygenspecies, oxidative stress and its classification. Chemico-Biological Interactions, Luthria. 2014;224: 164-175.
63. Altınışik, M. Serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar. 2000. [Erişim Tarihi 17Aralık 2021]. Erişim adresi: <https://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01s.pdf>
64. Pham-HuyLA, He HC. Freeradicals, antioxidants in disease and health. International Journal of BiomedicalScience, 4(2): 89-96. Phenolic compounds and organic acid compositions of pomegranate (PunicaGranatum L.) juice. Journal of FoodProcessingandPreservation. 2008; 35: 313–319.
65. Onat T, Emerk K, Sözman EY. İnsan biyokimyası, Ankara, Palme Yayıncılık; 2002.

66. Zemleni, J., Dakshinamurti, K. Nutrients and cell signaling, Taylor & Francis Group, CRC Press, Boca Raton; 2005.
67. Mates JM. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. Toxicology. 2000;153: 83–104.
68. Khansari N, Shakiba Y, Mahmoudi M. Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer. Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery. 2009; 3(1): 73-80.
69. Zoral FB, Turgay Ö. Çeşitli gıda atıklarının toplam fenolik madde içeriğinin, antioksidan ve antimikrobiyel aktivitelerinin araştırılması. KSÜ Doğa Bilimleri Dergisi. 2014;17(2): 24-33.
70. Meral R, Doğan İS, Kanberoğlu GS. Fonksiyonel gıda bileşeni olarak antioksidanlar. Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2012; 2(2): 45-50.
71. Becker E, Nissen LS, Skibsted LH. Antioxidant evaluation protocols: food quality or health effects. European Food Research and Technology, 2004;219(6): 561- 571.
72. Ratnam DV, Ankola DD, Bhardwaj V, Sahana DK, Kumar M.N.V.R. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: a pharmaceutical perspective. Journal of Controlled Release, 2006;113:89-207.
73. Halliwell B, Auroma OI. DNA damage by oxygen-derived species its mechanism and measurement in mammalian systems. FEBS Letters. 1991;281(1-2): 9-19.
74. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci C. Potential markers of oxidative stress in stroke. Free Radical Biology & Medicine, 2005;39:841 – 852.
75. Pokorny J, Yanishlieva N, Gordon M. Antioxidants in food, CRC Press, USA, 2001. 288 pp.
76. Thring TS, Hili P, Naughton DP. Antioxidant and potential anti-inflammatory activity of extracts and formulations of white tea, rose, and witch hazel on primary human dermal fibroblast cells. Journal of Inflammation, 2011; 8(1): 27.

77. Çimen, F., Polat, H., Ekici, L. (2020). Polifenollerin Bağırsak Mikrobiyota Kompozisyonunu Düzenleyici ve Nöroprotektif Etkileri. Akademik Gıda, 18(2), 190-208.
78. Coşkun, F. Gıdalarda bulunan doğal koruyucular. Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi. 2006; 2: 27- 33.
79. Luthria DL. Influence of experimental conditions on the extraction of phenolic compounds from parsley (*Petroselinum crispum*) flakes using a pressurized liquid extractor. Food Chemistry. 2008; 107: 745-752.
80. Harborne JB. General procedures and measurement of total phenolics: Methods in plant biochemistry: Volume 1 plant phenolics, Editör: Harborne, J. B., Academic Press, London, 1989. pp: 1-28.
81. Pellegrini N, Serafini M, Salvatore S, Rio DD, Bianchi M, Brighenti F. Total antioxidant capacity of spices, dried fruits, nuts, pulses, cereals and sweets consumed in Italy assessed by three different in vitro assays. Molecular Nutrition and Food Research. 2006; 50(11):1030-1038.
82. Nichenametla SN, Taruscio TG, Barney DL, Exon JH. A review of the effects and mechanisms of polyphenolics in cancer. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2006; 46(2): 161-183.
83. Al-Musharfi NK, Al-Wahaibi HS, Khan SA. Comparison of ascorbic acid, total phenolic content and antioxidant activities of fresh juices of six fruits grown in Oman. Journal of Food Processing & Technology. 2015; 6(11): 513.
84. Okumuş G. Nar (*punica granatum* L.) kabuk ve çekirdeklerinin antioksidan kapasitelerinin belirlenmesi. Yüksek lisans Tezi. 2016. Uludağ Üniversitesi.
85. Özkaya A, Ciftci H, Dayangac A, Cevrimli BS, Ölçücü A, Celik S. Effects of ellagic acid and hesperetin on levels of some elements in livers of aluminum-induced rats. Turkish Journal of Biochemistry. 2013; 38: 345-349.
86. Al-Mutary, MG, Abu-Taweel, GM. Nar suyunun erkek farelerde alüminyum maruziyetine karşı cinsel davranış, doğurganlık ve koruyucu aktivite üzerine

etkileri. KingSaudUniversity-Science Dergisi. 2020;32(6):2688-2695.

87. Moneim AEA. Dişı sıçanların beyinlerindeki alüminyum kaynaklı oksidatif stres ve histopatolojik değışikliklerde nar kabuğunun potansiyel rolünün değlendirilmesi. Biyolojik eser element araştırması.2012;150(1): 328-336.

88. Guo CH, Huang CJ, Chiou YL, Hsu GSW. Alteration of trace element distributionand testis ACE activity in lice with high peritoneal aluminum. BiolTrace Elem Res 2002; 86(2): 145-157

89. Öztürk B. Sıçanlarda alüminyumun farklı doz ve sürelerde uygulanmasının eritrosit ozmotik fragilitesi ve eser elementler üzerine etkisi. [Yüksek Lisans]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2011.

90. Florin M, AlexandraT, Gabriela SL, Teodor Romeo C,Corina G,Ioan M, et al. Protective effects of aqueous extract of Sempervivumtectorum L (Crassulaceae) on aluminium-induced oxidative stress in ratblood Trop. J. Pharm. Res. 2014;13:179-184,

91. AltıkardeşGÇ. Alüminyum Sülfatın Sıçan Hippokampus Hücre Populasyonlarına Etkisi ve Melatonin Koruyucu Rolü: Bir Stereoloji ve Elektron Mikroskopi Çalışması. (2016).

92. Yüce A, Aksakal M. Ratların karaciğer ve testis dokusundaki antioksidan aktivite üzerine nar suyunun etkisi. FÜ Sağ Bil Derg.2007; 21: 253-256.

93. Harakeh S, QariMH, Ramadan WS, Al Jaouni SK, Almuhayawi MS, Al Amri, et al. A Novel Nanoformulation of EllagicAcid is Promising in Restoring Oxidative Homeostasis in Rat Brains with Alzheimer's Disease. Current Drug Metabolism. 2021;22(4):299-307.

94. Yokel RA. Alüminyum şelasyon ilkeleri ve son gelişmeler. Koordinasyon Kimya İncelemeleri. 2002;228 (2):97-113.

95. Annaç E, Uçkun M, Özkaya A, Yoloğlu E, Pekmez H, Bulmuş Ö, Aydın A. The protective effects of pomegranatejuice on leadacetate- induced neurotoxicity in themalerat: A histomorphometric and biochemicalstudy. Journal of Food Biochemistry.2021;13881

96. Ozkaya A, Celik S, Yuce A, Sahin Z, Yilmaz O. The effects of ellagic acid on some biochemical parameters in the liver of rats against oxidative stress induced by aluminum. *Kafkas Univ Vet Fak Derg.* 2010;16(2):263-268.
97. C. Méplan Trace elements and ageing, a genomic perspective using selenium as an example *J. Trace Elem. Res. Med. Biol.* 2011; 25:11-16.
98. Yousef MI. Aluminium-induced changes in hemato-biochemical parameters, lipid peroxidation and enzyme activities of male rabbits: protective role of ascorbic acid *Toxicol.* 2004; 199(1):47-57.
99. Spencer AJ, Wood JA, Saunders HC, Freeman MS, Lote CJ. Aluminum deposition in liver and kidney following acute intravenous administration of aluminum-chloride or citrate in conscious rats. *Human & Experimental Tox.* 1995; 14 (10):787-794.
100. Gomez M, Esparza JL, Nogues MR, Cabre M, Domingo JL. Pro-oxidant activity of aluminum in the rat hippocampus: Gene expression of antioxidant enzymes after melatonin administration. *Free Radic Biol Med.* 2005; 38(1): 104-111.
101. Yang MS, Wong HF, Yung KI. Determination of endogenous trace metal contents in various Mouse brain regions after prolonged oral administration of aluminum chloride. *J of Tox and Environ Health-Part A-Current Issues* 1998;55(6):445-453.
102. Fernandez MT, Mira ML, Florencio MH, Jennings KR. Iron and copper chelation by flavonoids: an electrospray mass spectrometry study. *J of Inorganic Biochemistry.* 2002; 92-(2):105- 111.
103. Bush A. I. Metals and neuroscience. *Current opinion in chemical biology.* 2000; 4(2): 184–191.
104. Bisaglia M, Bubacco L. Copper Ions and Parkinson's Disease: Why Is Homeostasis So Relevant?. *Biomolecules.* 2020; 10(2): 195.
105. Stamoulis I, Kouraklis G, Theocharis S. Zinc and the liver: an active interaction. *Dig Dis Sci.* 2007;52:1595-1612.

106. Sırmalı M, Uz E, Sırmalı R, Kılbas A, Yılmaz HR, Altuntas I, Nazıroğlu M, Delibas N, Vural H. Protective effects of erdosteine and vitamins C and E combination on ischemia–reperfusion-induced lung oxidative stress and plasma copper and zinc levels in a rat hindlimb model. *Biol Trace Elem Res.* 2007;118:43–52.
107. Devipriya N, Sudheer AR, Menon VP. Dose-response effect of ellagic acid on circulatory antioxidants and lipids during alcohol-induced toxicity in experimental rats. *Fund Clin Pharmacol.* 2007;21:621–630.
108. Kloubert V, Rink L. Zinc as a micronutrient and its preventive role of oxidative damage in cells. *Food & function.* 2015;6(10): 3195–3204.
109. Yazğan B, Yazğan Y. Antioksidan redoks sistemi üzerinde metallotionin ve Zn ilişkisinin önemi. *Medical Journal of Suleyman Demirel University.* 2016;23(3):
110. Kawahara M, Tanaka KI, Kato-Negishi M. Zinc, Carnosine, and Neurodegenerative Diseases. *Nutrients.* 2018;10(2): 147.
111. Jurczuk M1, Brzóska MM, Moniuszko-Jakoniuk J, Gałazyn-Sidorczuk M, Kulikowska-Karpińska, E. Antioxidant enzymes activity and lipid peroxidation in liver and kidney of rat sex posed to cadmium and ethanol. *Food and chemical toxicology.* 2004; 42(3): 429-438.
112. Lloyd RV, Hanna PM, Mason RP. The origin of the hydroxyl radical oxygen in the Fenton reaction. *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 885- 888.
113. Carocci A, Catalano A, Sinicropi MS, Genchi G. Oxidative stress and neurodegeneration: the involvement of iron. *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, Biochemistry, and medicine.* 2018;31(5):715–735.
114. Ward RJ, Zhang Y, Crichton RR. Aluminium toxicity and iron homeostasis. *J of Inorganic Biochemistry* 2001; 87(1-2): 9-14.
115. K.R. Short, M.L. Bigelow, J. Kahl, et al. Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2005;102:5618-5623,

116. Barbagallo, M. L.J. DominguezChapter 16. Magnesium, oxidative stress, and aging muscle V.R. Preedy (Ed.), Aging: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants, Elsevier Inc. 2014;157-166.
117. Muselin F, Gârban Z, Cristina RT, Doma AO, Dumitrescu E, Vițălaru AB, Bănățean-Dunea, I. Homeostatic changes of some trace elements in geriatric rats in the condition of oxidative stress induced by aluminum and the beneficial role of resveratrol. Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS) 2019;55:136–142.
118. Panov AV, Andreeva L, Greenamyre JT. Quantitative evaluation of the effects of mitochondrial permeability transition pore modifiers on accumulation of calcium phosphate: comparison of rat liver and brain mitochondria. Arch. Biochem. Biophys. 2004;424(1):44-52.
119. Valko M, Morris H, Cronin MTD. Metals, toxicity and oxidative stress. Curr. Med. Chem 2005;12: 1161–1208.
120. Hider RC, Liu ZD, Khodr HH. Metal chelation of polyphenols. Methods Enzymol 2001; 335:190-203.
121. Bors W, Michel C. Chemistry of the antioxidant effect of polyphenols. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2002; 957:57-69.
122. Cohen JE, Fields RD. Extra cellular calcium depletion in synaptic transmission. Neuroscientist. 2004; 10(1):12-17.
123. Vatter DA, Shetty K. Biological functionality of ellagic acid: A review. J of Food Biochemistry 2005;29(3): 234-266.
124. Esparza JL, Gomez M, Romeu M, Mulero M, Sanchez DJ, et al. Aluminum-induced pro-oxidant effects in rats: protective role of exogenous melatonin. J. Pineal Res 2003; 35 (1):32–39.
125. Paynter DI. The role of dietary copper, manganese, selenium, and vitamin E in lipid peroxidation in tissues of the rat. Biol. Trace Elem. Res 1980; 2(2): 121–135.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler		
Adı Soyadı	Habibe KOÇ	
Doğum Yeri		
Doğum Tarihi		
Uyruğu	☒ T.C. ☐ Diğer:	
E-Posta Adresi		

Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Erciyes Üniversitesi
Fakülte	Fen Edebiyet Fakültesi
Bölümü	Kimya Bölümü
Mezuniyet Yılı	2004

Makale ve Bildiriler
<i>Uluslararası Konferans ve Sempozyumlar</i>
1. 1.Uluslararası Dr.Safiye Ali Kongresi
2. UTSAK 8. Uluslararası Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kongresi