



**BİSPHENOL A’NIN SIÇAN KARACİĞER DOKUSUNDA
OLUŞTURDUĞU HASARA KARŞI LAVANDULA
STOECHAS’IN KORUYUCU ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Merve AYDIN

ANATOMİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Evren KÖSE**

Yüksek Lisans Tezi - 2022

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİSPHENOL A’NIN SIÇAN KARACİĞER DOKUSUNDA OLUŞTURDUĞU
HASARA KARŞI LAVANDULA STOECHAS’IN KORUYUCU ETKİSİNİN
İNCELENMESİ

Merve AYDIN

Anatomi Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Evren KÖSE

Bu araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından 2021/
2775 Proje numarası ile desteklenmiştir.

MALATYA
2022

T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

ETİK BEYANI

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak Prof. Dr. Evren KÖSE'nin danışmanlığında hazırlayıp sunduğum “Bisphenol A'nın Sıçan Karaciğer Dokusunda Oluşturduğu Hasara Karşı Lavandula Stoechas'ın Koruyucu Etkisinin İncelenmesi” başlıklı Yüksek Lisans tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

...../...../20...

Merve AYDIN

İmza

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Bisphenol A	3
2.1.1. BPA Tarihçesi ve Kullanım Alanları.....	3
2.1.2. BPA'nın Kimyasal Özellikleri.....	4
2.1.3. BPA Maruziyeti	4
2.1.4. BPA'nın Kabul Edilebilir Sınırları	5
2.2. Karaciğer.....	5
2.2.1. Karaciğer Anatomisi	5
2.2.2. Karaciğer Histolojisi	7
2.2.3. Karaciğer Hasarı ve Toksisitesi	8
2.3. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar	9
2.4. Lavanta.....	10
2.4.1. Lavandula Stoechas	10
2.4.2. Lavandula Stoechas Yağı.....	10
3. MATERYAL VE METOT	12
3.1. Deney Hayvanları ve Deney Prosedürleri	12
3.2. Deney Grupları	12
3.3. Biyokimyasal Analizler	14
3.3.1. Serum ALT, AST ve TB Ölçümü	14
3.3.2. MDA Ölçümü	15
3.3.3. Karaciğer Dokusunda SOD Enzim Ölçümü	15
3.3.4. Karaciğer Dokusunda TAS ve TOS Ölçümleri	15
3.4. Histopatolojik Analizler.....	16
3.5. İstatistiksel Analizler	16
4. BULGULAR.....	18

4.1. Biyokimyasal Bulgular	18
4.1.1. Sıçan Serum ALT, AST ve TB Düzeyleri	18
4.1.2. Sıçan Karaciğer Dokusunda Biyokimyasal Analiz Bulguları.....	20
4.2. Histopatolojik Değerlendirme.....	24
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	37
KAYNAKLAR	38
EKLER.....	49
EK-1. Özgeçmiş.....	49
EK-2. Etik Kurul Kararı.....	50



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi, tecrübe ve desteğini benden esirgemeyen kıymetli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Evren KÖSE'ye,

Bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren kıymetli hocalarım Doç. Dr. Mustafa CANBOLAT'a, Dr. Öğr. Üyesi Aymelek ÇETİN'e, Dr. Öğr. Üyesi Turgay KARATAŞ'a,

Tez çalışmamın yürütülmesinde Fizyoloji Anabilim Dalı'nın olanaklarından yararlanmamı sağlayan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Süleyman SANDAL'a, biyokimyasal analizler ve çalışmam sırasındaki yardımlarından ötürü Fizyoloji Anabilim Dalı'ndan Arş. Gör. Dr. Kevser TANBEK'e, histolojik analizlerinde yardımcı olan Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Elif TAŞLIDERE'ye,

Bilgi ve tecrübelerinden yararlanabilmeyi büyük bir şans olarak gördüğüm, sabrını ve hoşgörüsünü örnek aldığım değerli hocam Doç. Dr. Hıdır PEKMEZ'e,

Birlikte çalışabilmekten mutlu olduğum, yüksek lisans eğitimim boyunca destek ve katkılarını esirgemeyen Sayın Dr. Öğr. Üyesi Gökçe BAĞCI UZUN'a, Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Furkan ARPACI'ya,

En zor ve en mutlu zamanlarımda hep yanımda olan, tez çalışmam boyunca teknik konularda yol gösteren sevgili arkadaşım Öğr. Gör. Kübranur KORKMAZ'a,

Tezimin her aşamasında bana yardımcı olan, hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, beni teşvik edip yönlendiren Arş. Gör. Faruk DİŞLİ'ye,

Tezimin deney aşamasında bana yardımcı olan, birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum değerli ekip arkadaşım Arş. Gör. Anıl KAYA'ya,

Yüksek lisans eğitimimin ve tezimin her aşamasında yardımcı olan, benden bilgilerini esirgemeyen Fzt. Ayşegül KISAOĞLU'na ve Arş. Gör. Dilara ALTAY ÖZTÜRK'e,

Hep yanımda olan, bana moral veren, desteğini her zaman hissettiğim küçük dostum Faruk'a,

TYL-2021-2775 nolu tez projemin gerçekleştirilmesi için maddi destek sağlayan İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne,

Ayrıca sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim güzel aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Bisphenol A'nın Sıçan Karaciğer Dokusunda Oluşturduğu Hasara Karşı Lavandula Stoechas'ın Koruyucu Etkisinin İncelenmesi

Amaç: Çalışmanın amacı Bisphenol A'nın karaciğerde oluşturduğu toksisiteye karşı Karabaş otu'nun koruyucu etkisinin incelenmesidir.

Materyal ve Metot: Çalışmada 32 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Her birinde 8 sıçan olacak şekilde Kontrol, LS (50 mg/kg LS yağı), BPA (50 mg/kg BPA) ve BPA+LS (50 mg/kg BPA + 50 mg/kg LS yağı) gruplarına ayrıldı. Kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmadı. Deney süresince (28 gün) Karabaş otu yağı intraperitoneal olarak, BPA ise oral gavaj yoluyla uygulandı. Çalışma sonunda sıçanlar anestezi madde verildikten sonra kalpten kan alınarak sakrifiye edildi. Serum örneklerinden ALT, AST ve total bilirubin değerleri ölçüldü. Karaciğer dokusunda MDA, SOD, TAS, TOS ve OSI ölçümleri gerçekleştirildi. Ayrıca histolojik yapının gözlemlenebilmesi için hematoksilin ve eozin boyama yöntemi uygulandı.

Bulgular: Yapılan serum incelemelerinde BPA grubunda AST düzeyleri kontrol grubuna göre artış gösterirken BPA+LS grubunda BPA grubuna göre anlamlı düzeyde azaldı ($p = 0.10928$). Ayrıca BPA+LS grubunda BPA grubuna göre TB seviyelerinin de anlamlı olarak azaldığı görüldü. Doku analizleri incelendiğinde MDA düzeyinin BPA uygulanan gruplarda diğer gruplara göre anlamlı şekilde arttığı görüldü. SOD düzeyleri LS uygulanan gruplarda kontrole kıyasla arttı. Ek olarak BPA+LS grubunda BPA grubuna göre de anlamlı oranda arttığı görüldü. OSI değeri incelendiğinde BPA grubunda kontrole kıyasla anlamlı artış olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Çalışmamızda Karabaş otu'nun BPA ile oluşturulan karaciğer toksisitesine karşı koruyucu etkisi olduğu tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Bisphenol A, Karabaş otu, Karaciğer, Oksidatif stres

ABSTRACT

Investigation of the Protective Effect of Lavandula Stoechas Against the Damage Caused by Bisphenol A in the Liver Tissue of Rats.

Aim: The aim of the study is to investigate the protective effect of Lavandula stoechas against the toxicity of Bisphenol A in the liver.

Material and Method: In this study, 32 Wistar Albino male rats were used. Eight rats each were divided into Control, LS (50 mg/kg LS oil), BPA (50 mg/kg BPA), and BPA+LS (50 mg/kg BPA + 50 mg/kg LS oil). No application was made to the control group. During the experiment (28 days), Lavandula stoechas oil was administered intraperitoneally, and BPA was administered by oral gavage. At the end of the study, rats were sacrificed by taking blood from the heart after an anesthetic agent was given. ALT, AST, and total bilirubin values were measured from serum samples. MDA, SOD, TAS, TOS, and OSI measurements were performed in liver tissue. In addition, hematoxylin and eosin staining methods were applied to observe the histological structure.

Results: In the serum examinations, AST levels increased in the BPA group compared to the control group but decreased significantly in the BPA+LS group compared to the BPA group ($p = 0.10928$). In addition, TB levels were found to be significantly lower in the BPA+LS group compared to the BPA group. When the tissue analyzes were examined, it was observed that the MDA level increased significantly in the BPA-treated groups compared to the other groups. SOD levels increased in the LS-treated groups compared to the control. In addition, it was observed that there was a significant increase in the BPA+LS group compared to the BPA group. When the OSI value was examined, it was observed that there was a significant increase in the BPA group compared to the control.

Conclusion: In our study, it was determined that Lavandula stoechas has a protective effect against BPA-induced liver toxicity.

Keywords: Bisphenol A, Lavandula stoechas, Liver, Oxidative stress

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BPA	: Bisphenol A
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
LS	: Lavandula Stoechas
MDA	: Malondialdehit
mg/kg	: Miligram/Kilogram
O₂	: Oksijen Molekülü
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TAS	: Toplam Antioksidan Kapasite
TB	: Total Bilirubin
TOS	: Toplam Oksidan Kapasite
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. BPA formülü	4
Şekil 2.2. Karaciğer ve oluşumları	6
Şekil 3.1. Sıçan oral gavaj uygulaması.....	13
Şekil 3.2. Sıçan intraperitoneal enjeksiyonu	13
Şekil 3.3. Kalpten kan alımı	14
Şekil 4.1. Serum ALT değerleri.....	19
Şekil 4.2. Serum AST değerleri.....	19
Şekil 4.3. Serum TB değerleri	20
Şekil 4.4. Doku MDA değerleri.....	22
Şekil 4.5. Doku SOD değerleri.....	22
Şekil 4.6. Doku TAS değerleri	23
Şekil 4.7. Doku TOS değerleri	23
Şekil 4.8. Doku OSI değerleri	24
Şekil 4.9. Kontrol grubu karaciğerin normal histolojik görünümü. VC.....	25
Şekil 4.10. Kontrol grubu, portal ven (yıldız), arteria hepatica (ok başı) ve ductus biliaris (ok).....	26
Şekil 4.11. LS grubu karaciğerin normal histolojik görünümü. VC.....	27
Şekil 4.12. LS grubu, portal ven (yıldız), arteria hepatica (ok başı) ve ductus biliaris (ok).....	28
Şekil 4.13. BPA grubu, inflamatuvar hücreler (yıldız) ve apoptotik hücreler (oklar) içeren inflamasyon alanı	29
Şekil 4.14. BPA grubu, portal alanda inflamatuvar hücreler (yıldız) ve eozinofilik sitoplazmalı piknotik nükleuslu nekrotik hücreler (oklar).....	30
Şekil 4.15. BPA grubu, pembe renkte boyanmış sitoplazmaları ile eozinofiller (oklar).....	31
Şekil 4.16. BPA+ LS grubu, sınırları küçülmüş inflamasyon alanı (yıldız) ve etrafında eozinofilik sitoplazmalı ve piknotik nükleuslu nekrotik hücreler izlenmekte (oklar)	32

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 4.1. Sıçan serum örneklerinde biyokimyasal analiz bulguları.....	18
Tablo 4.2. Sıçan doku örneklerinde biyokimyasal analiz bulguları.....	21
Tablo 4.3. Histopatolojik skor.....	32



1. GİRİŞ

Bisphenol A (BPA) yaygın olarak kullanılan ve organizmaları olumsuz yönde etkileyen bir maddedir (1). Moleküler formülü 2,2-bis (4-hidroksifenil) propan olan BPA, iki fenol ve bir polikarbonat moleküllerinin birleşmesiyle elde edilen sentetik bir bileşiktir (2). BPA plastik su şişesi, biberon, gıda ürünlerindeki koruyucu kaplamalar, içecek kutuları, termal kağıt gibi yaygın kullandığımız ürünlerde kullanılmaktadır (1, 3). Bu nedenle, BPA ve türevleri gibi ciddi toksik etkilere neden olan maddeler; bilim insanları, klinisyenler ve hastalar için endişe yaratmaktadır (3). BPA'nın östrojen, androjen ve tiroid hormon reseptörleriyle etkileşime girerek endokrin sistemi bozduğu düşünülmektedir. Bu etkilere bağlı olarak üreme, sinir, bağışıklık sistemleri, metabolik fonksiyonlar ve canlıların büyüme gelişmeleri olumsuz yönde etkilenmektedir (4). Bununla birlikte, BPA maruziyetinin kardiovasküler rahatsızlıklar, diabetes mellitus, meme kanseri, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı gibi pek çok hastalıkta risk faktörü olduğu belirtilmiştir (5-8). BPA'nın düşük dozunun bile toksisite ve çok çeşitli yan etkileri rapor edilmiştir. Bu nedenle uzmanlar, en düşük yan etki düzeyi olarak kabul edilen 50000 µg/kg/gün BPA miktarının 20000 kat daha düşürülmesini talep etmiştir (9).

Reaktif oksijen türleri (ROS), aerobik yaşamın doğal bir özelliği olarak ortaya çıkan oksijen türevleri için kullanılan bir terimdir. ROS hücresel seviyeleri ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlik sonucu oksidatif stres ortaya çıkar. Oksidatif stres moleküler hasara yol açar (10). ROS'un neden olduğu lipid peroksidasyonun stabil bir ürünü olan malondialdehit (MDA), oksidatif stresin biyolojik bir belirteci olarak kullanılmaktadır. Antioksidanlar ROS'u temizleyen veya ROS üretimini engelleyen vücudun savunma sistemleridir (11). Antioksidan savunma sisteminin temel enzimlerinden biri süperoksit dismutaz (SOD)'dır (12). Plazma ve vücut sıvısındaki antioksidanların etkileri, toplam antioksidan durumu (TAS) ile, oksidanların etkileri ise toplam oksidan durumu (TOS) ile ölçülür (13). Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST), karaciğer hasarını belirlemede yaygın olarak kullanılan biyobelirteçlerdir (14). Total bilirubin (TB) düzeyi ise karaciğer ile ilgili problemlerde tanısal bir belirteç olarak kullanılmaktadır (15).

Karaciğer hücrelerinde yüksek miktarda mitokondri bulunmaktadır. Karaciğer rahatsızlıkları, kronik hepatit C, steatoz ve mitokondrinin oksidatif hasarı ile ilgilidir.

BPA oksidatif strese neden olarak karaciğeri etkilemektedir. Yapılan çalışmalar oksidatif stresin, sinyal iletim yollarını değiştirerek hepatosit hasarını ve hücre ölüm miktarını değiştirebileceğini göstermiştir. 250 mg/kg dozunda BPA maruziyetinin ALT, AST, Alkaline Phosphatase, lactate dehydrogenase, MDA düzeylerinde anlamlı artışa neden olduğu bildirilmiştir (16). Ayrıca 25 mg/kg BPA verilen ratlarda ALT ve AST değerleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde artmıştır. 10 mg/kg dozda ise anlamlı bir fark bulunamadı. Öte yandan, hem 25 mg/kg hem de 10 mg/kg günlük dozlarda BPA verilen ratlarda ürik asit konsantrasyonunda anlamlı artış meydana gelmiştir (17). BPA'nın karaciğere histolojik etkileri ise genişlemiş konjesyonlu santral ven, hepatositlerde vakular dejenerasyon, hepatik sinuzoidlerde tıkanık, hepatositlerdeki glikojen sayısında azalma, portal bölgesinde damar etrafındaki kollajen miktarında artış, hepatositlerde düzensiz çekirdekler, mitokondrilerde hasarlanma şeklinde bulunmuştur (18). Son zamanlarda doğal antioksidanların oksidatif stresi önlemede rolü ve kullanımına dair ilgi artmıştır. Meyve ve sebzelerden elde edilen doğal antioksidanların, oksidatif hasar sürecini yavaşlattığı bilinmektedir. Halk arasında Karabaş otu olarak da bilinen, lavanta türlerinden biri olan *Lavandula stoechas* (LS), uçucu yağ içeriğinin tıbbi kullanımları nedeniyle iyi bilinen bir bitki türüdür. Kozmetik kullanımı yaygın olmakla birlikte geleneksel yemeklerde ve bitki çaylarında kullanılmaktadır (19). LS'nin esansiyel yağında linalil asetat, cineole, nerol, borneol, bütirik asit, propiyonik asit, valerik asit, germbulin, tanenler ve flavonoidler gibi 40'tan fazla madde bulunur. LS ekstraktının sakinleştirici, antidepresan, antiepileptik, analjezik, antibakteriyel, antifungal özellikte olduğu ve antikolinesteraz inhibisyonu gerçekleştirdiği literatürde belirtilmiştir (20). Etnobotanik ve fitofarmakolojik çalışmalar LS'nin romatizmal hastalıkların ve nefrotik sendromların tedavisinde, spazm önlemede ve inflamatuvar problemleri azaltmada kullanıldığını göstermektedir (19). Farelerle yapılan bir çalışmada LS'nin oksidatif strese karşı hepatoprotektif ve nefroprotektif etkisi olduğu bildirilmiştir (21).

Histolojik ve biyokimyasal düzeyde yapmış olduğumuz bu çalışmada, BPA'ya maruz kalan sıçan karaciğer dokusundaki değişikliklerin araştırılmış, bu değişikliklerde *Lavandula stoechas*'ın etkisi incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bisphenol A

Bisphenol A plastik ve metal yüzeylerde kaplama olarak kullanılan epoksi reçinelerin ana maddesi olan organik bir bileşiktir. Birbirine köprü ile bağlı iki fonksiyonel metil grubu ve bir metil köprüsü ile birbirine bağlanan iki fenol halkası ile oluşmaktadır (22). Dünya çapında üretilen en yüksek hacimli kimyasallardan biri olmakla birlikte tıbbi cihazlar, ambalajlar, ev eşyaları, biberonlar, temizlik ürünleri ve vücut bakımına kadar kullanım alanı bulunmaktadır (23). Bir çalışmada bebek çoraplarında BPA tespit edildiği bildirilmiştir (24). Bu nedenle günlük yaşamda BPA maruziyeti kaçınılmaz olmuştur. Her yıl beş milyon tondan fazla üretimi olan BPA, sık kullanımı nedeniyle son 20 yılın en çok çalışılan endokrin bozucu kimyasallarından biri haline gelmiştir (9, 25).

BPA bir dönem gebelik komplikasyonlarını önlemek için kullandırılan ve kanser vakalarının artmasına neden olan diethylstilbestrol ile benzerlik gösterir (26). Her ikisi de sentetik östrojendir. Gelişimin kritik aşamalarında bu gibi endokrin bozucu ksenoöstrojenlere maruz kalmak hormonal sinyalleşmeyi engelleyebilmektedir (27). Ayrıca fitoöstrojenlerden olan soya sütü ile beslenen bebeklerde inek sütü ile beslenenlere kıyasla idrarlarında 500 kat daha yüksek miktarda fitoöstrojen bulunmuştur (28). Bu gibi nedenlerle endokrin bozucu kimyasalların araştırılması insan sağlığı için önem arz etmektedir.

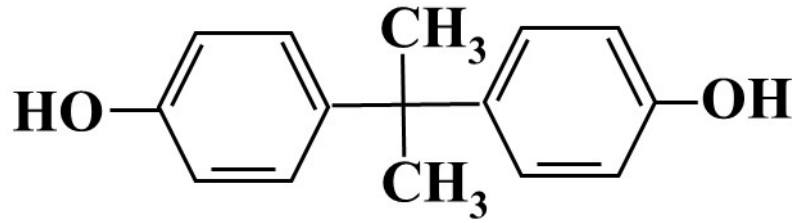
2.1.1. BPA Tarihçesi ve Kullanım Alanları

İlk olarak Rus kimyager Aleksandr P. Dianin tarafından 1891’de sentezlenmiştir (29). Londra Üniversitesi’nde araştırmacı olan Edward Charles Dodds 1930’lu yıllarda BPA’nın östrojenik özellikte olduğunu bildirmiştir (30). 1950’lerde ise gıda ve içecek kutularının imalatında kullanılarak ünlü bir bileşik haline gelmiştir (31, 32). Kullanıldığı ürünlerde esneklik, şeffaflık ve dayanıklılığı artırdığı bilinmektedir (33). Bu nedenle polikarbonat plastiklerin, epoksi reçinelerin ve vernik kaplamaların üretiminde hammadde olarak kullanılmaktadır (33, 34). Ayrıca günlük kullandığımız veya temas ettiğimiz ürünler olan gıda kapları, şişeler, teneke kutular, kitaplar, su boruları, posta zarfları, tuvalet kağıdı, mutfak ruloları/kağıt havluları, kayıt makbuzları, tıbbi ekipmanlar elektronik cihazlar, biletler ve diş ürünleri, oyuncaklar gibi ürünlerde

bulunmakla birlikte bu ürünlerin üretimi ve kullanımı sırasında salınabilmektedir (31, 33).

2.1.2. BPA'nın Kimyasal Özellikleri

BPA [4,4'-Dihidroksi-2,2'-difenil propan] aseton ve fenol molekülleri arasındaki reaksiyon sonucunda üretilen, doğada serbestçe oluşamayan bir bileşiktir (31, 35). Yüksek miktarda fenol kullanılarak, fenolün aseton ile asit katalizli yoğunlaştırma reaksiyonu ile endüstriyel olarak üretilir. Reaksiyona girmemiş olan fenol de dahil BPA sentezinin tüm yan ürünleri toksiktir (36). Beyaz kristal, pul veya hap şekillerinde ve katı, toz veya granül formunda olabilmektedir (32, 35). Oda sıcaklığında katı halde bulunabilmektedir. Suda orta düzeyde çözünebilirken (25°C'de 120–300 ppm) havaya maruz kaldığında foto-oksidasyona uğrar ve bozulmaya başlar. Ayrıca hava, su, toprak, tortu, gıda, su organizmaları, hayvanlar ve insanlarda birikebilen bir bileşiktir (35).



Şekil 2.1. BPA formülü

2.1.3. BPA Maruziyeti

BPA maruziyeti genellikle oral yolla gerçekleşmektedir. Ek olarak solunum, deri emilimi, intravenöz tıbbi tüpler, cerrahide kullanılan plastikler ile maruziyet gerçekleşebilmektedir. Ayrıca BPA anneden fetüse kolaylıkla geçebilmektedir (37).

BPA yutulduktan sonra yüksek oranda karaciğer ve bağırsağa ulaşarak burada glukuronik aside bağlanarak BPA glukuronid üretilir. Geriye kalanı ise BPA sülfat gibi diğer metabolitlere dönüştürülür (38). Geçmişte BPA'nın bağlanan formları tekrar konjuge olamayacağından inaktif kabul edilirken, yapılan çalışmalar bu formların da östrojen reseptörü ile etkileşime girerek prolaktinoma hücrelerinde hücresel yanıtları bozabildiğini göstermektedir (39).

BPA canlı vücudundaki pek çok organ ve sisteme zarar verebilmektedir. Karaciğerde interduktal hiperplazi, epitel proliferasyonu ve glandulalardaki karmaşık yapı gelişimi gibi proliferatif etkileri görülmüştür (40). Endokrin sistem ve üreme

sisteminde neden olduğu olumsuz etkiler uzun zamandır bilinmektedir (41). Ayrıca kardiyovasküler rahatsızlıklar, genotoksik, sitotoksik etkiler, obezite, karaciğer fonksiyon bozukluğu, kanser ve diyabet ile arasında potansiyel ilişkiler olduğu bulunmuştur (16). Ayrıca gebelik ve emzirme döneminde plasenta ve anne sütü yoluyla hamile kadınlardan bebeğe geçebildiği gösterilmiştir (42). BPA'nın canlı vücuduna verdiği tüm bu zararlar oksidatif stres parametreleriyle ilişkilendirilmektedir. Reaktif oksijen türleri üretiminin veya antioksidan savunma kapasitesinin azalması, hücrelerde oksidatif dengeyi değiştirerek organ toksisitesine katkıda bulunmaktadır (43).

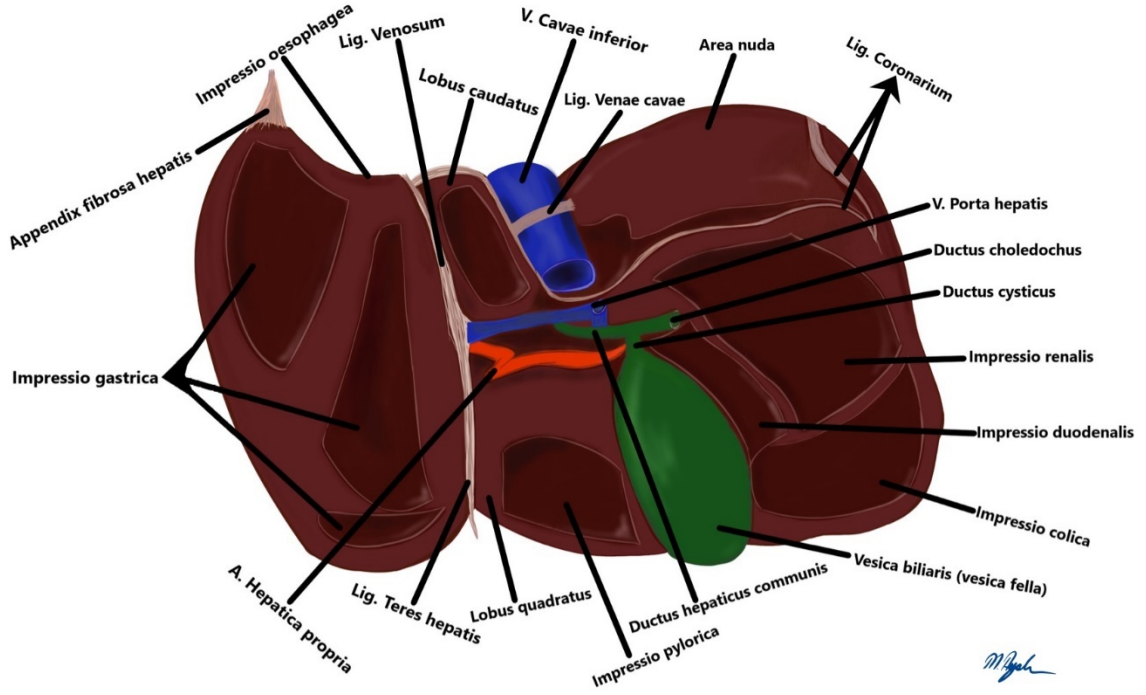
2.1.4. BPA'nın Kabul Edilebilir Sınırları

Günlük BPA maruziyeti yetişkinlerde 0,01-5 µg/kg vücut ağırlığı/gün olarak tahmin edilmektedir. Fetüs ve yeni doğanlarda BPA'yı metabolitlerine dönüştürme kabiliyeti daha az gelişmiş olduğundan BPA maruziyeti daha fazladır (25). Yapılan çalışmalar sonucunda BPA için “düşük doz” kabul edilen miktar 1 mg/kg veya daha azdır (44). Amerika Birleşik Devletlerinde FDA tarafından kabul edilen BPA'nın insanlar için güvenli dozu 50 µg/kg/gün olarak belirtilmiştir (9). Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi ise sıçanlar için 5 mg/kg/gün BPA dozunda hiçbir yan etki düzeyi belirtmemiştir (45).

2.2. Karaciğer

2.2.1. Karaciğer Anatomisi

Karaciğer insan vücudunun en büyük ve en ağır glandüler organıdır. Erkeklerde kadınlara göre daha ağır olmakla birlikte ortalama bir yetişkin karaciğeri 1,5 kg ağırlığındadır. Sağlıklı bir karaciğer, damar zenginliğini gösteren koyu bordo renkli ve pürüzsüz yüzeylidir. Karın boşluğunda regio hypochondriaca dextra'yı kaplamakla birlikte regio epigastrica'nın büyük kısmına ve regio hypochondriaca sinistra'nın medial kısmına kadar uzanmaktadır. Çoğunlukla costae ile çevrelenen ve korunan karaciğer glisson kapsülü denilen ince bir bağ doku ile sarıdır (46).



Şekil 2.2. Karaciğer ve oluşumları

Karaciğerin konveks olan facies diaphragmatica ve görece konkav olan facies visceralis isimli iki yüzü bulunmaktadır. Karaciğer diaphragmanın alt yüzü ile pleurae, akciğerler, pericardium ve kalp ile ayrılmaktadır. Diafragma ile karaciğerin facies diaphragmatica'sının üst ön kısımları arasında recessus subphrenicus denilen çıkmaz bulunur. Bu recessus karaciğer ve anterior abdominal duvar arasında uzanan ligamentum falciforme hepatis ile sağ ve sol recessuslara ayrılır. Karaciğerin hemen altında ise suphepatik boşluk bulunur. Facies visceralis'in sağ kısmı ve sağ böbrek ve sağ glandula suprarenalis arasında subhepatik boşluğun posterosuperior uzantısı olan recessus hepatorenalis bulunur. Recessus hepatorenalis, supine pozisyonda peritoneal kavitenin yerçekimine bağımlı olan kısmıdır. Sıvı bursa omentalis bu recessusa doğru akar. Recessus hepatorenalis sağ recessus subphrenicus ile bağlantılıdır. Karaciğerin facies diaphragmatica'sı daha posteriora bulunan direkt diaphragma ile temas eden area nuda dışında visceral peritoneum ile kaplıdır. Area nuda, peritonun sınırları olan ligamentum coronarium'un alt ve üst yaprakları arasında kalan kısımdır. Bu iki yaprak kenarlarda birleşerek ligamentum triangulare dextrum ve ligamentum triangulare sinistrum'u oluşturur. Vena cava inferior'un karaciğerde seyrettiği peritonsuz kısım sulcus venae cavae'dır. Karaciğerin facies visceralis'i fossa vesicae biliaris ve porta hepatis'in bulunduğu fissura transversae dışında peritonla kaplıdır. Porta hepatis; vena porta hepatis, arteria hepatica, lenf damarları, ductus hepaticus ve hepatic sinir pleksusu

gibi yapıların girip çıktığı bölgedir. Bu yüzde H harfi şeklini yapan sulcus sagittalis dexter, fissura sagittalis sinister bir de transverse uzanan porta hepatis'in fissura'sı bulunmaktadır. Sağ sagittal sulcus'u anteriorda fossa vesicae biliaris ve posteriorda sulcus venae cavae oluşturur. Sol sagittal fissura'yı ise anteriorda fissura ligamenti teretis hepatis ve posteriorda fissura ligamenti venosi hepatis oluşturmaktadır.

Karaciğer ligamentum falciforme hepatis ve fissura sagittalis sinister ile lobus dexter ve lobus sinister'e ayrılır. Fissura sagittalis sinister ve sulcus sagittalis dexter'in sınırladığı alanın, öndeki bölümüne lobus quadratus, arkadaki bölümüne ise lobus caudatus denilmektedir. Lobus caudatus'un ön taraftaki uzantılarından sol taraftakine processus papillaris, sağ taraftaki uzantısına processus caudatus denilmektedir.

Karaciğer truncus coeliacus'un dalı arteria hepatica communis'ten ayrılan arteria hepatica propria'lar aracılığıyla beslenmektedir. Arteria hepatica propria'lar ligamentum hepatoduodenale içinde devam ederek porta hepatis'e gelmektedir. Burada ramus dexter ve ramus sinister dallarına ayrılarak karaciğere girerler. Bu dallara vena portae hepatis'in dalları da eşlik etmektedir.

Karaciğerde bulunan vena portae hepatis, vena mesenterica superior ile vena lienalis'in birleşmesiyle oluşmaktadır. Bu ven, porta hepatis'e geldikten sonra karaciğer içerisine ilerleyerek arteria hepatica propria'nın dalları ile vena centralis'e açılır. Vena centralis'ler daha sonra vena hepatica'ları oluşturur. Bu venler ise vena cava inferior'a drene olurlar. Arteria hepatica propria, ductus hepaticus communis ve vena porta hepatis'in dalları birlikte portal triadı oluşturmaktadırlar (46, 47).

2.2.2. Karaciğer Histolojisi

Karaciğer embriyolojik olarak duodenumun bulunacağı bölgeden çıkıntı şeklinde gelişerek hepatik diverkülü oluşturur. Diverkül proliferatif olarak hepatositleri oluşturur. Hepatositler ise hücre kordonları oluşturarak karaciğer parankimini şekillendirir. Hepatik diverkülün sapı ductus hepaticus communis olarak gelişir. Buradaki bir çıkıntı ise cystic diverkül'ü oluşturur. Buradan ductus cysticus ve vesica biliaris gelişir.

Karaciğer, fibröz bağ dokusundan oluşan glisson kapsülü ile sarılmıştır. Kapsülün etrafı karaciğerin direkt olarak organlara veya diyafragma yapıştığı yerler hariç visceral peritoneum ile sarılıdır. Karaciğerde klasik lobül, portal lobül ve karaciğer asinüsü isimli fonksiyonel birimler bulunmaktadır. Klasik lobül hepatosit plaklarından oluşan altıgen prizma şeklindedir. Bu lobülün merkezinde santral hepatik venül bulunmaktadır. Altıgen oluşumun köşelerinde portal kanallar bulunmaktadır. Bu

kanalların kenarlarında periportal aralık olarak adlandırılan bölge mevcuttur. Klasik lobüldeki portal triadın interlobüler safra kanalları portal lobülün morfolojik eksenini oluşturur. Eşkenar dörtgen şeklinde olan karaciğer asinüsü ise karaciğer parankiminin en küçük fonksiyonel birimidir (48, 49).

2.2.3. Karaciğer Hasarı ve Toksisitesi

Çeşitli hücre tipine sahip olması, gastro-intestinal sistemler ilişkisi nedeniyle toksik maddelerin karaciğere kolayca ulaşarak hasar vermesi olasıdır. Hepatik sisteme gelen venöz kan düşük oksijen basıncına sahip venöz kan olduğundan karaciğer hipoksik ve iskemik hasarlara yatkındır. Ayrıca çeşitli maddeleri metabolize eder ve biyotransforme eder. Bu nedenle karaciğer radikal kaynaklı hasar görebilmektedir (50). Birçok ilaç hepatositlerde biyokimyasal olarak işlenir. Dolayısıyla suda çözünmeleri kolaylaşır ve safra veya idrar ile atılabilirler (51).

Karaciğer hasarı süresi ve kalıcılığına göre akut ve kronik olarak ikiye ayrılmaktadır. Akut karaciğer hasarı, genellikle hepatit B, A ve E virüsleri veya diğer hepatotropik olmayan viral enfeksiyonlardan kaynaklanmaktadır (52). Akut hasarda zararlı ajanın ortadan kalkmasıyla karaciğerin yapısı ve fonksiyonları tamamen eski haline gelebilmektedir. Kronik karaciğer hasarında ise progresif fibroz ile siroz, karaciğer yetmezliği veya hepatosellüler karsinom gibi sorunlar ortaya çıkabilmektedir (53). Karaciğer konvensiyonel ışık mikroskopunda incelendiğinde sınırlı sayıda morfolojik değişiklik farkedilebilmektedir. Bu değişikliklerin büyüklüğüne göre uyarlanabilir, farmakolojik veya olumsuz fizyolojik tepkiler olarak birbirlerinden ayrılabilirler. Hayvanlarda toksikolojik yanıt doza bağımlı olarak gerçekleşmektedir. Bu nedenle düşük dozlarda olumsuz olarak kabul edilmeyen bir değişiklik, yüksek dozlarda ciddi hepatotoksisiteye neden olabilmektedir (51).

Karaciğer BPA dahil olmak üzere ksenobiyotiklerin ayrışması, biyolojik taşınımı ve depolanmasında görev almaktadır (54, 55). Bu nedenle BPA maruziyetine diğer organlara göre daha duyarlıdır. BPA karaciğerde metabolize edilirken monoglukuronoid ve sülfat konjugatına dönüştürülür (56). Rat hepatositlerinde dikonjugata dönüştürülmektedir (57). Ayrıca karaciğerin BPA'yı daha az toksik bileşen olan bisphenol A glukuronid'e dönüştürdüğü bilinmektedir (16).

Hepatositler çok sayıda mitokondri içermektedir. Çalışmalarda kronik hepatit C, steto, alkole veya ilaçlara bağlı hepatotoksisitede mitokondride oksidatif hasar oluştuğunu göstermiştir (57-60). Bu gibi çalışmalardan yola çıkılarak BPA gibi

endokrin bozucu kimyasalların mitokondriyi hedef aldığı düşünülmektedir (61). Son zamanlarda yapılan araştırmalarda ise mekanizması bilinmemekle birlikte, BPA ve hepatik lipid birikimi arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir (62, 63).

2.3. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

Serbest radikaller eşleşmemiş elektronları bulunan yüksek düzeyde reaktif atomlar veya moleküllerdir (64, 65). Oksijen merkezli serbest radikaller ROS olarak bilinirler (66). ROS hücre sinyalizasyonlarının düzenlenmesinde görev almaktadır. Aynı zamanda hücre hasarı veya ölümlerini düzenlemektedir (67). ROS'un aşırı üretimi, kanser, solunum ve sindirim yolu hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli kronik rahatsızlıklara yol açmaktadır (68). Hücrel antioksidan savunma sistemleri ise ROS düzeylerini düzenleyerek bu tür istenmeyen sonuçları önlemektedir (67).

Oksidatif stres ROS üretimi ve antioksidan savunmaları arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkmaktadır (69). İlk olarak Helmut Sies tarafından tanımlanan bu durum Arterioskleroz, KOAH, Alzheimer, kanser, organ toksisiteleri gibi çeşitli rahatsızlıklarla birlikte gözlenmektedir (70, 71). Oksidatif stres iki şekilde hastalıklara eşlik etmektedir. İlki, ROS üretimi ile membran lipidleri, yapısal proteinler, enzimler ve nükleik asitler gibi makromolekülleri oksitleyerek hücrelerde anormalliklere ve ölümlere yol açarak gerçekleşir. Diğerisi ise hücrel sinyal yollarının değiştirilmesi ile gerçekleşmektedir. Toksisiteler ve Arterioskleroz gibi rahatsızlıklarda oksidatif stres hastalığın birincil nedeniyken KOAH, Alzheimer veya hipertansiyonda hastalıkla birlikte seyretmektedir (70).

Antioksidanlar ROS, nitrojen ve klorin gibi maddelerin neden olduğu hasara karşı vücudun kendini korumasına yardımcı olan maddelerdir (72). Antioksidanlar endojen ve eksojen olmak üzere iki kısımda incelenmektedir. Endojen antioksidanlar; enzimatik ve enzimatik olmayanlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Enzimatik antioksidanlar glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalazdan oluşurken, enzimatik olmayanlar ürik asit, lipoik asit, bilirubin, glutatyon ve metatonindir. Eksojen antioksidanlar ise karotenoidler, E, A ve C vitamini, doğal flavonoidler gibi maddelerdir (73). Sentetik antioksidanlar doğal antioksidanlara göre daha düşük maliyetli ve kolay ulaşılabilir olduğundan yaygın olarak kullanılmıştır. Fakat uzun süreli kullanımda DNA hasarına neden olabildiği, gastrointestinal sistem sorunlarına yol açtığı ve kanser riskini artırdığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Bu gibi nedenlerle son zamanlarda doğal antioksidanlara yönelik talep artmıştır (74).

2.4. Lavanta

İlaçlara dirençli bakterilerdeki artış ve tıbbi tedavilerin yan etkileri gibi nedenler araştırmacıların daha düşük maliyetli ve etkili tedavilerin geliştirilmesi için aromatik otlar ve şifalı bitkilerin kullanımına yönelmesini sağlamıştır (43).

Lavanta, Lamiaceae ailesinden olan tıbbi aromatik bir bitkidir (1). Antik çağlardan beri mikrobiyal ve viral enfeksiyonlar gibi hastalıkları iyileştirmek için kullanılmaktadır (2). Bu tür bitkilerin tıbbi ve terapötik etkileri, zengin aromatik içeriğinden kaynaklanmaktadır (2, 3). Türkler lavantayı analjezik, antiseptik ve balgam söktürücü olarak kullanmıştır (3). Ayrıca lavanta kokusunun limbik sisteme nörokimyasal etkileri bulunmaktadır (75).

2.4.1. Lavandula Stoechas

Lavantanın yaklaşık 39 türü bulunmaktadır (76). Lavantanın alt türlerinden biri olan *Lavandula stoechas* (LS) Türkiye’de doğal bir şekilde yetişebilmektedir. Türkçede ‘‘Karabaş otu’’ olarak bilinen *Lavandula stoechas*, yaprak dökmeyen çok yıllık bir lavanta çeşididir (77). Parfümeri ve kozmetikte sıklıkla kullanılmaktadır. Geçmişten günümüze romatizmal, nefrotik ve sistit hastalıklarının tedavisinde, spazmda, ağrı ve inflamatuvar sorunların azaltılmasında bu bitkiden faydalanılmıştır. Ayrıca antiseptik özelliğinden dolayı yaralara, idrar yolu enfeksiyonlarına, egzamaya iyi geldiği bilinmektedir. Bazı kültürlerde ise çay, çorba ve bazı yemekleri tatlandırmada kullanılmaktadır (19).

2.4.2. Lavandula Stoechas Yağı

Lavandula stoechas yağı içeriğinde linalil asetat, cineole, linalool, nerol, borneol, bütrik asit, propiyonik asit, valerik asit, germbulin, tanenler ve flavonoidler bulunmaktadır (5). LS’nin içerdiği fenolik bileşiklerden dolayı ekstraktları ve yağları antifungal, antihiperglisemik, antioksidan, antikonvülzan, antispazmodik, antibakteriyel, böcek öldürücü olduğu bildirilmiştir (6, 7). Yapılan araştırmalarda masaj ile uygulandığında doğum sancısını azalttığı belirtilmiştir (78). Ayrıca melanom, meme kanseri ve mide kanseri üzerine anti-inflamatuvar ve sitotoksik etkilere sahip olduğunu çalışmalarda gösterilmiştir (10).

Yukarıdaki bilgileri göz önünde bulundurduğumuzda BPA çeşitli dokularda hasara neden olmakta ve oksidatif stres oluşturarak antioksidan kapasiteyi düşürmektedir. Lavanta türlerinden biri olan Karabaş otu’nun geçmişten günümüze

birçok hastalığın tedavisinde kullanıldığı ve oksidatif hasarı önlediği bilinmektedir (21). Bu nedenle LS'nin BPA ile oluşturulan karaciğer hasarına bağlı zararlı etkileri bertaraf etmede etkili olabileceğinden yola çıkarak çalışmamızı gerçekleştirdik.



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Deney Hayvanları ve Deney Prosedürleri

Çalışma için etik kurul onayı (Protokol no: 2021/18-2) İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan alındı. Hayvanların bakımı ve tüm uygulamalar İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Üretim Merkezi'nde, etik kurul protokolünde belirtildiği şekilde gerçekleştirildi. Çalışmada 200-250 gr ağırlığında 10-12 haftalık 32 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçanlar her grupta 8 rat bulunacak şekilde 4 gruba ayrılarak kullanıldı. Hayvanlar deney boyunca $21\pm1^{\circ}\text{C}$ sıcaklık ve 12 saat ışık/karanlık döngüsüne sahip odalarda tutuldu. Normal musluk suyu ve standart sıçan yemi ile ad libitum şeklinde beslendiler. Toplam 28 gün süren çalışmamızın başlangıcında ve sonunda canlı hayvanların ağırlıkları belirlendi.

3.2. Deney Grupları

Yapılan güç analizi sonucunda; I. Tip hata miktarı (alfa) 0.05, testin gücü (1-beta) 0.8 ve etki büyüklüğü 2.05 iken anlamlı bir fark bulunabilmesi için gerekli olan minimum örneklem büyüklüğü her bir grup için 6 olmak üzere toplamda 24 olarak hesaplandı (79). Bununla beraber, oluşabilecek komplikasyonları öngörerek her grupta 8 sıçan olması planlandı.

Kontrol Grubu (n: 8): Deney süresince herhangi bir işlem yapılmadı.

LS Grubu (n: 8): 28 gün boyunca LS (Botalife) her gün 50 mg/kg/gün miktarında intraperitoneal olarak uygulandı (80).

BPA Grubu (n: 8): 28 günlük deney süresince BPA (Sigma 239658) her gün oral gavaj yoluyla 50 mg/kg/gün olarak uygulandı (81).

BPA + LS Grubu (n: 8): Bu gruptaki sıçanlara BPA oral gavaj yoluyla ve LS intraperitoneal 50 mg/kg/gün olacak şekilde uygulandı.

Sıçanlara gavaj ve intraperitoneal enjeksiyonlar her gün aynı saatte uygulandı. Bu uygulamalardan kaynaklı herhangi bir komplikasyon gelişmedi.



Şekil 3.1. Sıçan oral gavaj uygulaması



Şekil 3.2. Sıçan intraperitoneal enjeksiyonu

Deney sonunda hayvanlar anestezi madde verildikten sonra kalpten kan alınarak sakrifiye edildi. Rat kalplerinden alınan kan örnekleri 4000 Rpm hız ile 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen serum numuneleri eperdorf tüplere aktarıldı ve -80°C’de muhafaza edildi. Ardından karaciğer dokusu çıkarılarak yarısı histolojik analizler için

formaldehitte muhafaza edildi. Diğer yarısı ise biyokimyasal analizler için -80°C dondurucuya kaldırıldı.



Şekil 3.3. Kalpten kan alımı

3.3. Biyokimyasal Analizler

Dokular ve serum örnekleri biyokimyasal analizler için -80 °C dereceden çıkarılıp +4°C'ye alındı. Numunelerin çözülebilmesi için 24 saat beklendi. Dokular analiz öncesi tartılarak vidalı viallere koyuldu. Tris-HCl pH 7.4 tamponları her dokunun 10 katı ağırlıkta hesaplanarak tüplere yerleştirildi. Bilyeli homajenizatör yardımıyla dokular homojenize hale getirildi. Homojenize olan numuneler vorteksenerek ependorf tüplerine aktarıldı. Homejenatların bir kısmına MDA analizi yapılırken kalan kısmı +4 °C soğutmalı santrifüj ile 1 saat, 2200 g'de santrifüj edildi. Ayırıştırılan süpernatantlardan SOD, TAS ve TOS değerlendirmeleri yapıldı.

3.3.1. Serum ALT, AST ve TB Ölçümü

ALT sitoplazmada AST ise ağırlıklı olarak mitokondride bulunan karaciğer enzimleridir. Hepatositlerin hasarı bu enzimlerin salınmasına neden olmaktadır. Bu nedenle ALT, AST serum seviyeleri karaciğer hasarının belirlenmesinde kullanılan belirteçlerdir. Serumdaki seviyelerinin normalin üzerinde artışı karaciğer hasarını göstermektedir (82). Bilirubin çoğunlukla kırmızı kan hücrelerinin hemoglobininin veya miyoglobinin, sitokromlar ve katalaz gibi diğer hemoproteinlerden türetilen heme'nin parçalanmasıyla üretilir. Bilirubin çok az bir fizyolojik işlevi olan bir

metabolit kabul edilirken yüksek seviyeleri toksik olabilmektedir (83). Serum total bilirubin (TB) seviyesinin yüksek olması karaciğer hasarının göstergesidir (84).

Sıçan serumlarında ALT değeri ticari olarak satın alınan ALT Elisa rat kit (ELK Biotechnology, Wuhan) protokolüne uygun şekilde gerçekleştirildi. Serum AST ve total bilirubin değerleri Elisa rat kit (SunRed Biotechnology, China) protokolü ile hesaplandı. Değerler Biotek HT Snynergy Gen 5 yazılımlı immuno plate reader ile ölçüldü.

3.3.2. MDA Ölçümü

Malondialdehyde, peroksitlenmiş çoklu doymamış yağ asitlerinin başlıca ikincil oksidasyon ürünlerinden biridir. Serbest radikallerin hasarı ile ilişkili çeşitli hastalıklarda MDA yüksek bulunmaktadır. Bu nedenle oksidatif stres hasarının göstergelerinden biri olan lipoperoksidasyonun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (85).

Bu çalışmada MDA ölçümleri Esterbauer ve Cheeseman'ın yöntemleri esas alınarak gerçekleştirildi. Bu yöntemde bir MDA molekülü iki tiobarbitürük asit molekülü ile reaksiyona girer. Test 2-3 pH değerinde 90-100°'de minimum 10-15 dk'da gerçekleştirilir. Reaksiyon sonucunda pembe pigment üretilir. Doku numunesinden çökelti oluşturulur. Değerler, örnekler soğutulduktan sonra 532 nm'de okunur. Elde edilen sonuçlar $\mu\text{mol/g}$ biriminde hesaplanmaktadır (86).

3.3.3. Karaciğer Dokusunda SOD Enzim Ölçümü

Süperoksit dismutaz ROS'u inhibe edebilen metaloenzim grubudur. SOD reaktif süperoksit anyonunu daha az reaktif olan hidrojen peroksit ve oksijene indükleyebilmektedir. Metal içerikli bir protein olan SOD vücutta doğal olarak bulunabilmektedir (87). Vücuttaki seviyesi ilerleyen yaşlarda azaldığından kişiler oksidatif strese bağlı hastalıklara yatkın hale gelmektedir (88).

SOD enzim ölçümü Sun ve arkadaşlarının yöntemine göre gerçekleştirildi (89). Ksantin/ksantin oksidaz ile oluşturulan süperoksit anyonlarının nitro blue tetrazolium'u indirgemesiyle renk değişimi meydana gelmektedir. Sonuçlar 50 nm'de spektrofotometrede okutularak hemoglobin başına ünite olarak verilmiştir.

3.3.4. Karaciğer Dokusunda TAS ve TOS Ölçümleri

Oksidatif hasarda değerlendirilen oksidan ve antioksidan seviyelerini ayrı ayrı ölçmek zaman alıcı ve uğraştırıcı olduğundan TAS ve TOS ölçümleri kullanışlı bir

yöntemdir (90, 91). Deney gruplarında karaciğer dokularındaki toplam antioksidan kapasite (TAS) ve toplam oksidan kapasite (TOS) ölçümleri ticari olarak satın alınan Rel Assay (Rel Assay Diagnostics kit, Mega Tıp, Gaziantep Türkiye) protokolüne uygun olacak şekilde ve Biotek HT Snynergy Gen 5 yazılımlı immuno plate reader aracılığıyla gerçekleştirildi (92).

3.4. Histopatolojik Analizler

Histopatolojik analizler için sıçan karaciğer dokuları 34 mm'lik küçük parçalara ayrıldı. Parçalar plastik doku takip kasetlerine konularak %10'luk formaldehit içine konularak 24 saat fikse edildi. Fiksasyon işlemi yapıldıktan sonra dokular 24 saat boyunca akan çeşme suyunda yıkandılar. Ardından dereceli alkollerde dehidrate edilerek, ksilende şeffaflaştırılıp parafine gömüldüler. Parafin bloklar Leica RM2145 marka mikrotom aracılığıyla 5'er mikron'luk kesitlere ayrıldı. Genel histolojik yapının incelenebilmesi için kesitlere hematoksilin ve eozin boyama yöntemi uygulandı. Karaciğer hasarı; parankimasında bulunan nekrotik, apoptotik ve inflamatuvar hücrelerin bulunduğu etkilenmiş inflamasyon alanların sayısına göre belirlendi. İnflamasyon alanların değerlendirilmesi için her kesitten X20'lik büyütmede 10 alan incelendi. Hasar derecesine göre; 0= etkilenmiş alan yok, 1= 1 etkilenmiş alan, 2=2 etkilenmiş alan, 3=3 etkilenmiş alan olarak skorlandı. Preparatlar Leica DFC280 ışık mikroskobu ve Leica Q (Leica Micros Imaging solution Ltd, Cambrige, UK) görüntü analiz sistemi ile incelenerek fotoğrafları çekildi.

3.5. İstatistiksel Analizler

Deneysel sonuçların istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics 28.0 programında gerçekleştirildi. Histopatolojik analizler için Gruplar arası farklılıkların belirlenmesi için tek yönlü varyans analizi ile önemlilik testine tabi tutularak, değerlendirmeler yapıldı. Sonuçlar aritmetik ortalama $\pm$ standart hata olarak verildi. İncelenen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmalarının tek yönlü varyans analizi ile yapılabilmesi için, normal dağılıma uygunluk (Shapiro Wilk) ve varyansların homojenlik (Levene testi) kontrolü yapıldı. Bu varsayımlar sağlanırsa, ilgili değişkenler için grup ortalamaları arası farklılık, tek yönlü varyans analizi ve çoklu karşılaştırmalar ise varyansların homojen olduğu durumlarda Tukey HSD, olmadığı durumlarda ise Tamhane T2 testi ile yapıldı. Çoklu karşılaştırmalarda Conover testi, normallik varsayımlarının

sağlanamadığı koşullarda ise Kruskal Wallis H testi uygulandı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi (15, 93).

Biyokimyasal analizler için nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Biyokimyasal veriler gruplara göre normal dağılım göstermediği için gruplar arasında anlamlı farklılığın incelenmesinde Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Gruplar arasında anlamlı farklılığın çıktığı durumlarda ikili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U analizi yapıldı (94). Veriler medyan ile min-maks olarak sunulmuştur.



4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

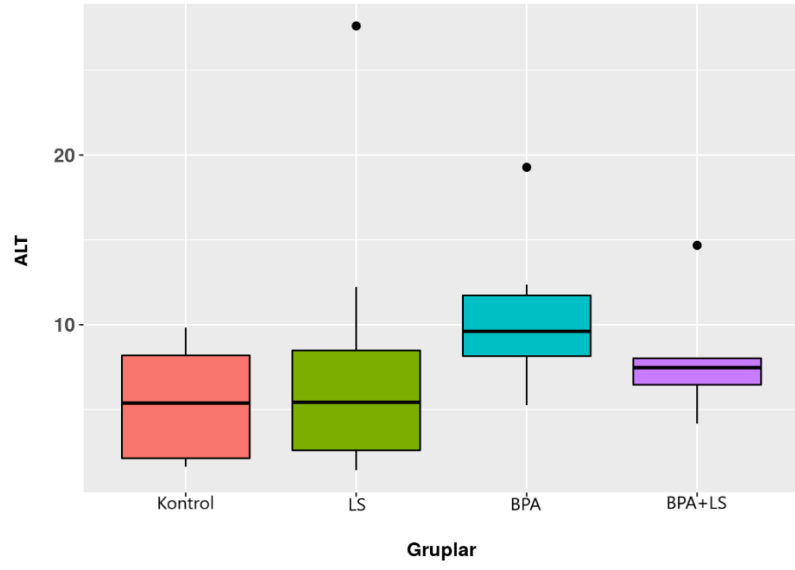
4.1.1. Sıçan Serum ALT, AST ve TB Düzeyleri

Serum örneklerinde ALT düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark bulunamadı (Şekil 4.1). AST düzeyleri incelendiğinde BPA uygulanan grupta kontrol ve LS gruplarına göre anlamlı oranda artış tespit edildi. Ayrıca BPA+LS grubunda AST düzeylerinin BPA grubuna göre anlamlı derecede azaldığı görüldü ($p = 0.10928$) (Şekil 4.2). Gruplar arası TB seviyeleri karşılaştırıldığında BPA+LS grubunda kontrol ve BPA gruplarına göre anlamlı azalma olduğu görüldü ($p = 0.01187$) (Şekil 4.3) (Tablo 4.1).

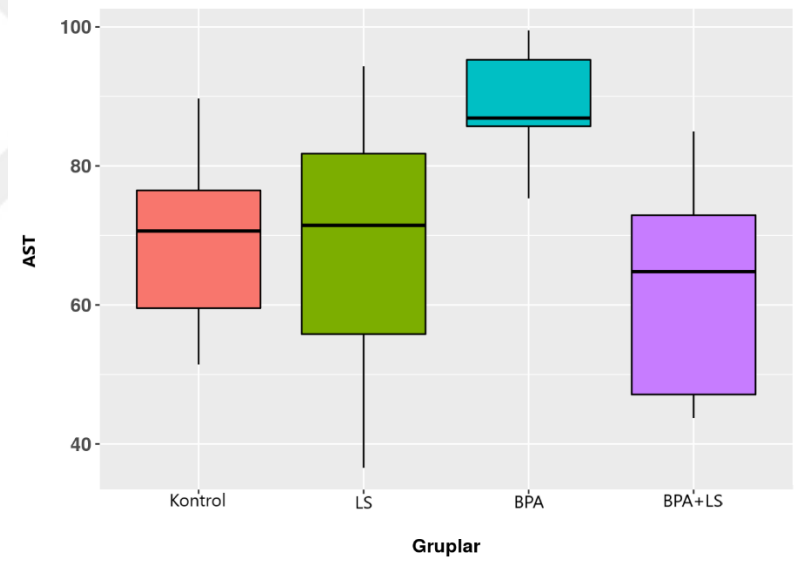
Tablo 4.1. Sıçan serum örneklerinde biyokimyasal analiz bulguları

Değişken	Gruplar				<i>p</i>
	Kontrol	LS	BPA	BPA+LS	
ALT (U/L)	5.378 (1.632-9.824)	5.431 (1.426-27.605)	9.61 (5.248-19.275)	7.467 (4.172-14.676)	0.10928
AST (U/L)	70.634 ^b (51.436-89.687)	71.456 ^b (36.592-94.341)	86.875 ^c (75.321-99.474)	64.778 (43.733-84.956)	0.01187
TB (nmol/ml)	30.084 ^c (28.829-34.731)	29.146 (27.643-31.863)	29.491 ^c (27.67-30.953)	28.111 (26.484-32.47)	0.03348

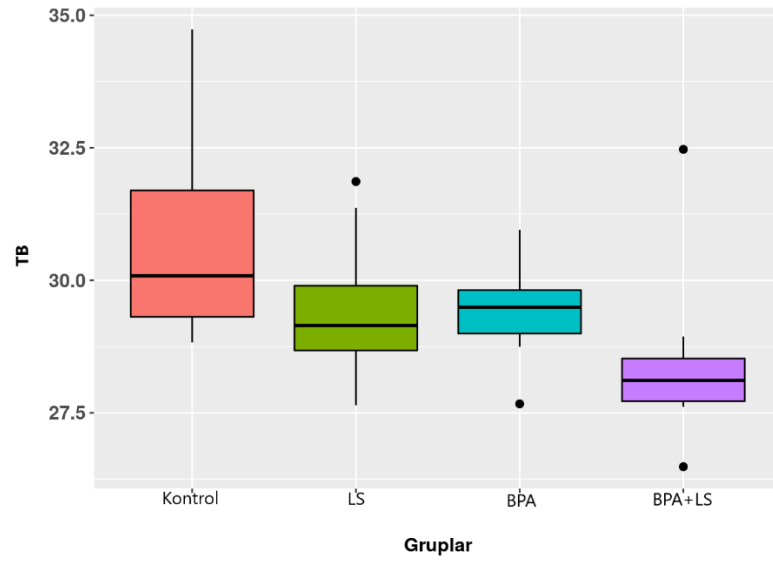
^a: LS grubuna göre farklıdır, ^b: BPA grubuna göre farklıdır, ^c: BPA+LS grubuna göre farklıdır.



Şekil 4.1. Serum ALT değerleri



Şekil 4.2. Serum AST değerleri



Şekil 4.3. Serum TB değerleri

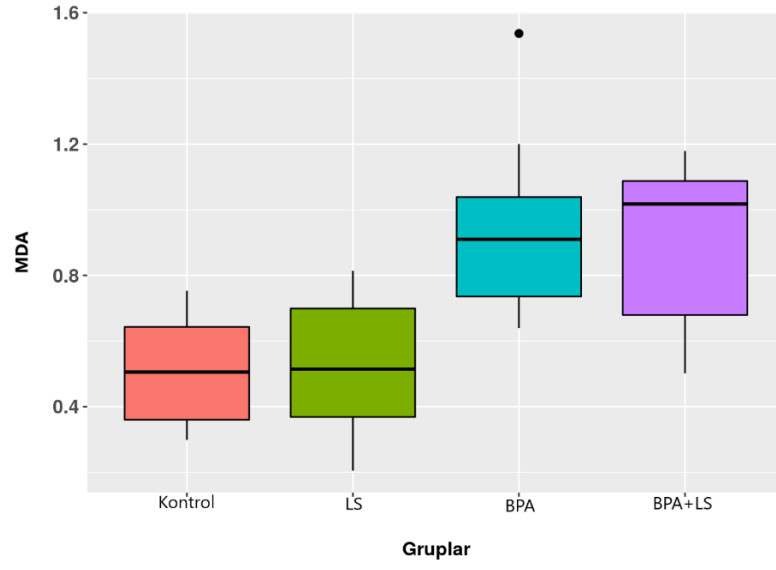
4.1.2. Sıçan Karaciğer Dokusunda Biyokimyasal Analiz Bulguları

MDA düzeyinin BPA uygulanan gruplarda kontrol ve LS gruplarına göre anlamlı şekilde arttığı görüldü ($p = 0.00269$) (Şekil 4.4). SOD düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandığında Karabaş otu uygulanan gruplarda artış gösterdi. Ek olarak BPA+LS grubunda da BPA grubuna göre anlamlı olarak arttığı görüldü ($p = 0.00111$) (Şekil 4.5). TAS ve TOS değerlerinde ise gruplar arası anlamlı farklılık tespit edilmedi (Şekil 4.6, Şekil 4.7). TOS/TAS oranı ile hesaplanan oksidatif stres indeksi (OSİ) BPA grubunda kontrole kıyasla anlamlı artış gösterdi ($p = 0.04787$) (Şekil 4.8) (Tablo 4.2).

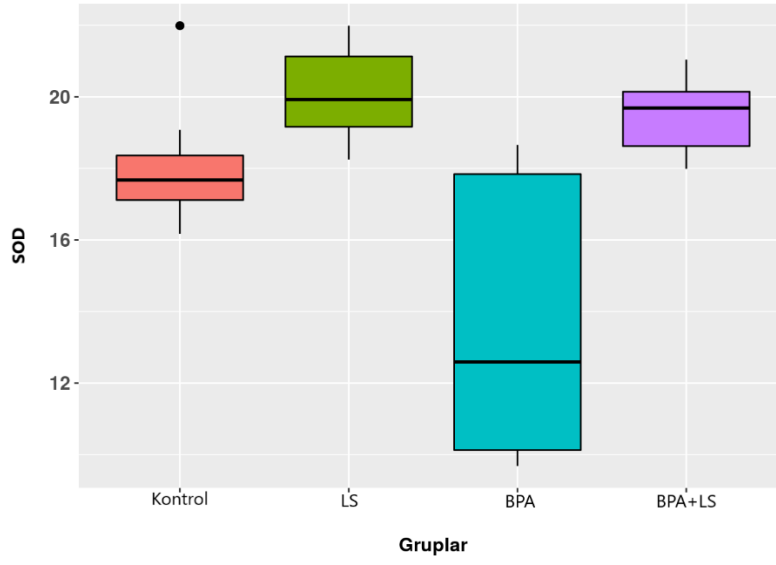
Tablo 4.2. Sıçan doku örneklerinde biyokimyasal analiz bulguları

Değişken	Gruplar				<i>p</i>
	Kontrol	LS	BPA	BPA+LS	
MDA (Tbars g/ml)	0.505 ^{bc} (0.299-0.753)	0.514 ^{bc} (0.205-0.814)	0.91 (0.64-1.537)	1.018 (0.502-1.179)	0.00269
SOD (U/mg protein)	17.676 ^{ac} (16.174-21.985)	19.924 ^b (18.248-21.984)	12.592 ^c (9.685-18.654)	19.684 (17.988-21.033)	0.00111
TAS (TROLOX mmol/L)	0.682 (0.618-1.432)	0.592 (0.397-0.747)	0.544 (0.424-0.726)	0.566 (0.445-0.975)	0.16518
TOS (umolH ₂ O ₂ Equivalant/L)	11.241 (4.519-13.037)	9.074 (3.481-13.259)	12.296 (9.407-17.333)	10.482 (8.519-12.593)	0.09554
OSİ	15.003 ^b (7.224-18.846)	12.797 ^b (6.381-31.879)	21.716 (17.034-40.885)	19.191 (8.734-22.812)	0.04787

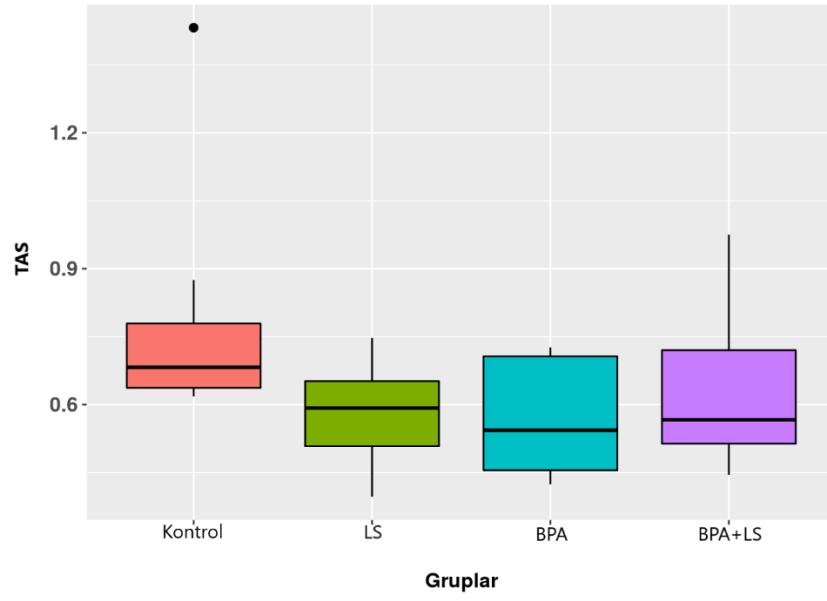
^a: LS grubuna göre farklıdır, ^b: BPA grubuna göre farklıdır, ^c: BPA+LS grubuna göre farklıdır.



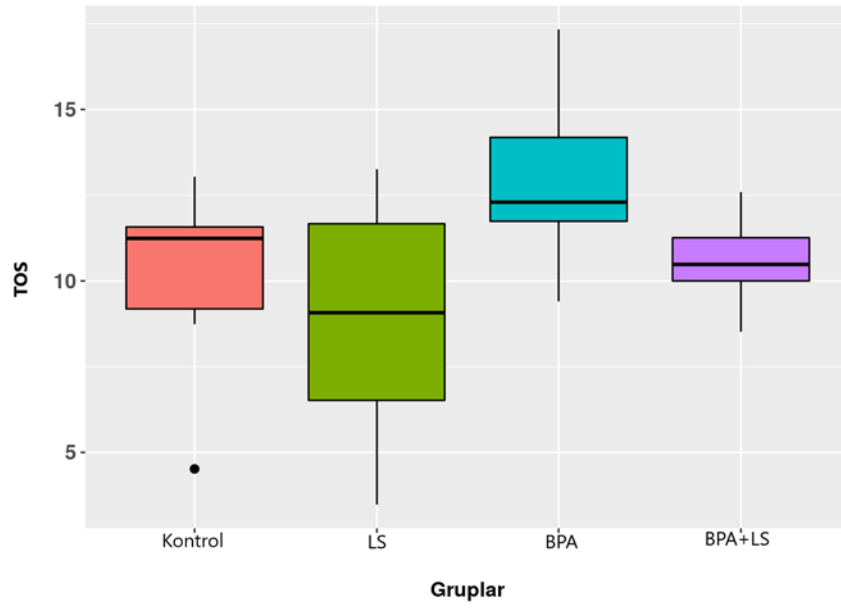
Şekil 4.4. Doku MDA değerleri



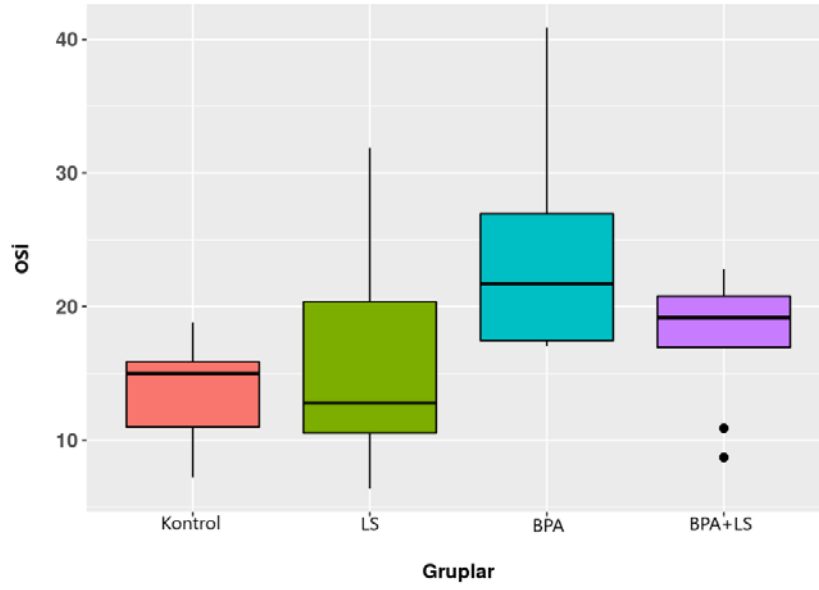
Şekil 4.5. Doku SOD değerleri



Şekil 4.6. Doku TAS değerleri



Şekil 4.7. Doku TOS değerleri

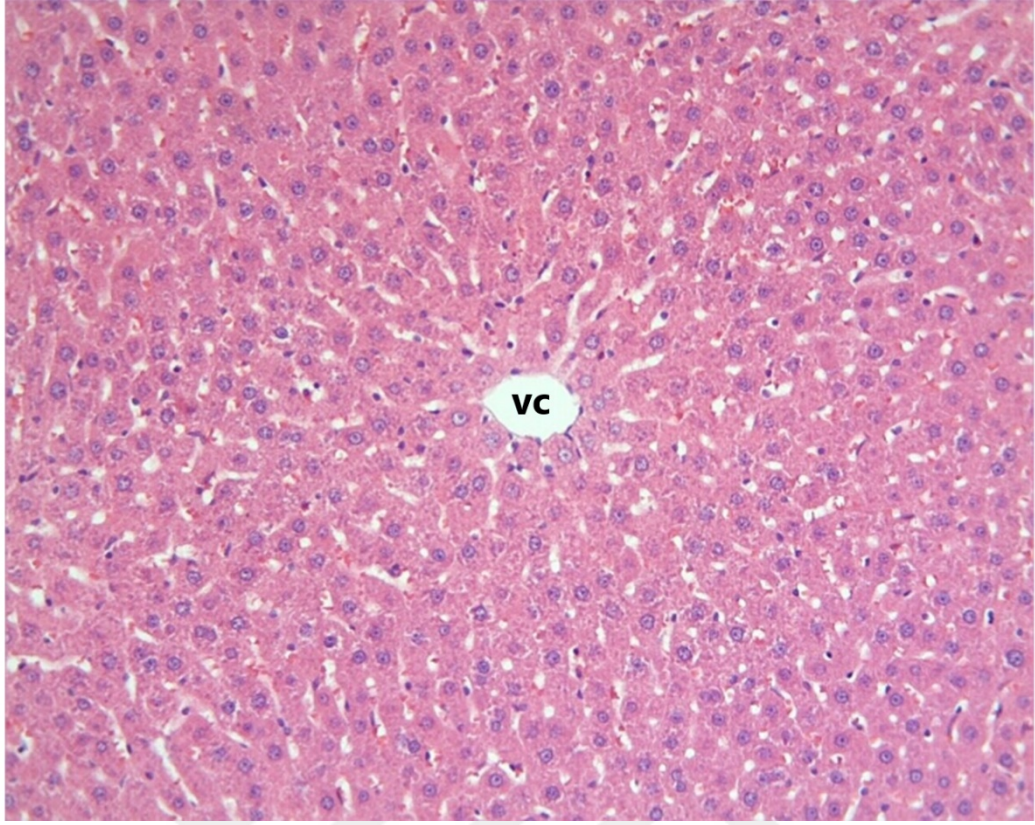


Şekil 4.8. Doku OSİ değerleri

4.2. Histopatolojik Değerlendirme

Kontrol Grubu

Hematoksilin-eozin boyama yöntemi uygulanmış kesitlerde karaciğerin; klasik altıgen yapıda, merkezinde vena centralis ve köşelerinde portal alanların yer aldığı lobüllerden oluştuğu gözlemlendi. Vena centralis'ten lobülün periferine doğru ışınal olarak uzanan hepatosit kordonları ve bu kordonlar arasında sinuzoidal tipte kapillerlerin olduğu izlendi (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Kontrol grubu karaciğerin normal histolojik görünümü. VC (vena centralis)
H-EX200

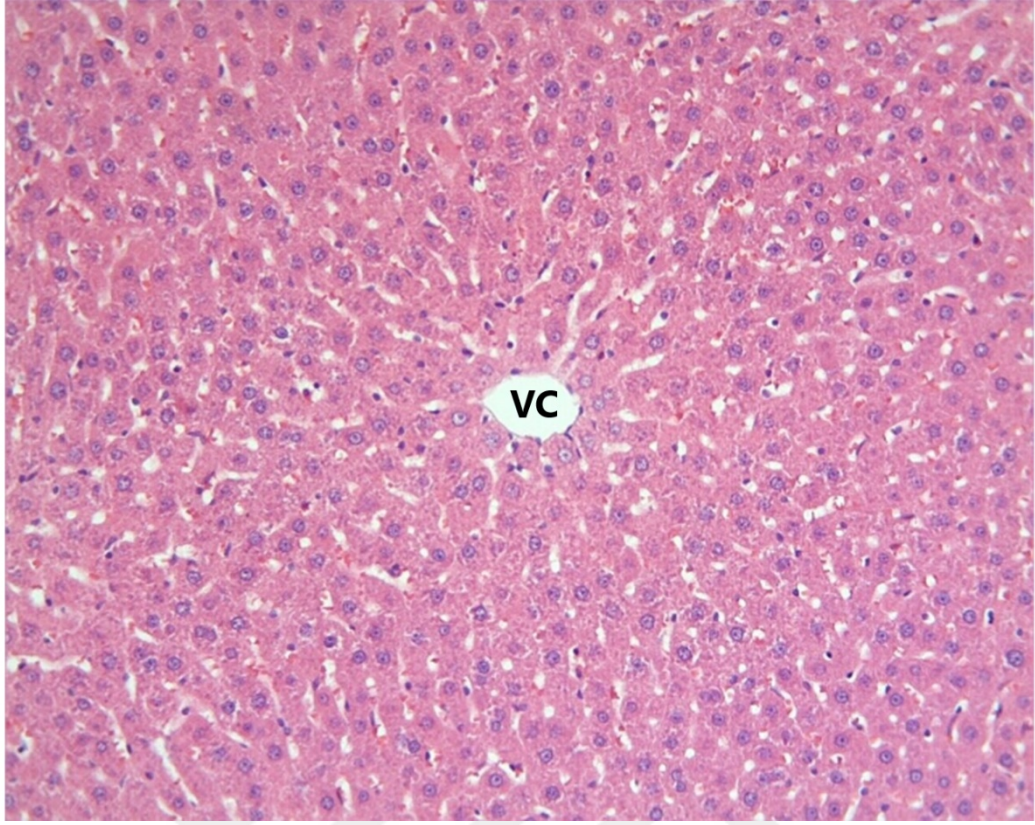
Her bir lobülün köşesinde portal ven ve arteria hepatica dallarıyla birlikte safra kanaliküllerini içeren portal alanlar görüldü Hepatositlerin nükleusları yuvarlak, ökromatik olarak izlendi. Sitoplazma eozinofilik boyanmıştı. Sinüzoidlerde endotel hücrelerinin nükleusları ise yassı ve koyu boyanmış olarak gözlemlendi (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Kontrol grubu, portal ven (yıldız), arteria hepatica (ok başı) ve ductus biliaris (ok). H-EX200.

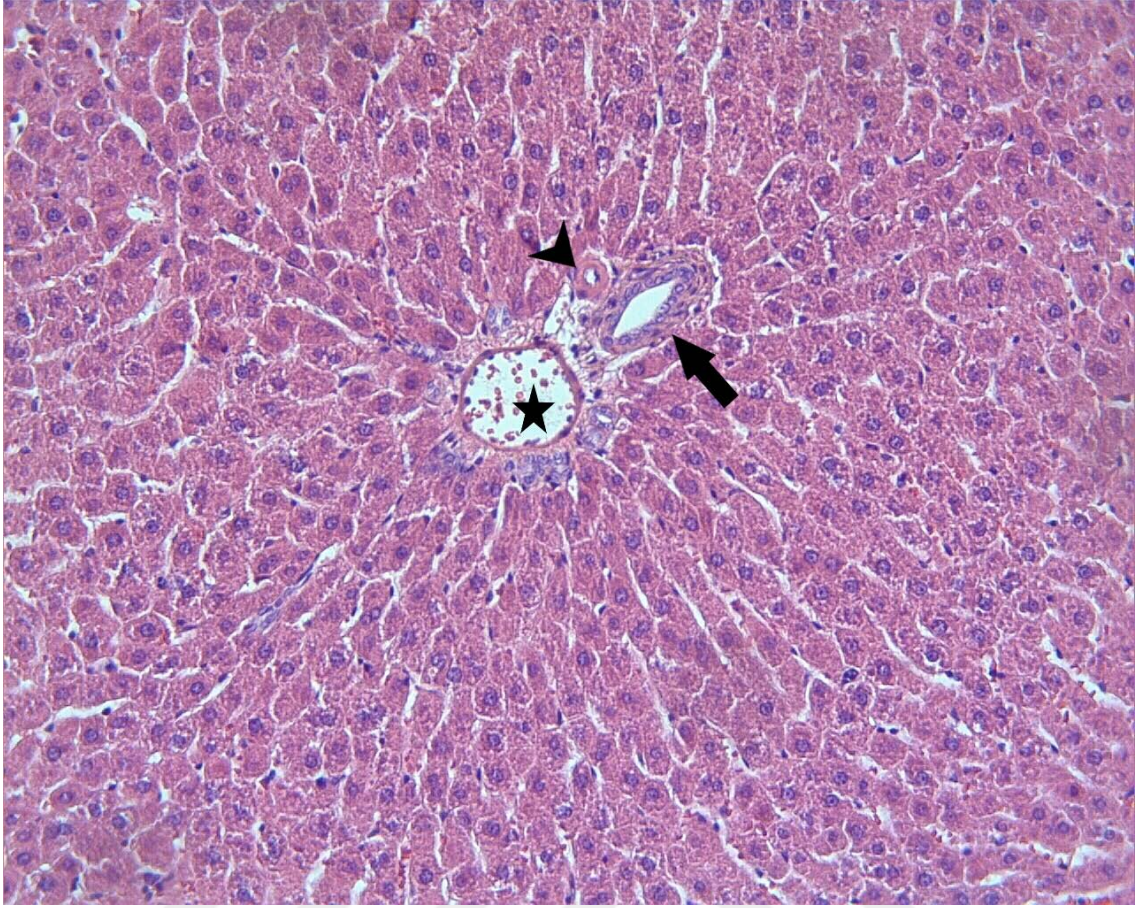
LS Grubu

Hematoksilin-eozin boyama metodu uygulanmış kesitlerde kontrol grubuna benzer şekilde karaciğerin; klasik altıgen yapıda, merkezinde vena centralis ve köşelerinde portal alanların yer aldığı lobüllerden oluştuğu gözlemlendi. Vena centralis'ten lobülün periferine doğru ışınal olarak uzanan hepatosit kordonları ve bu kordonlar arasında sinuzoidal tipte kapillerlerin olduğu izlendi (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. LS grubu karaciğerin normal histolojik görünümü. VC (vena centralis) H-EX200

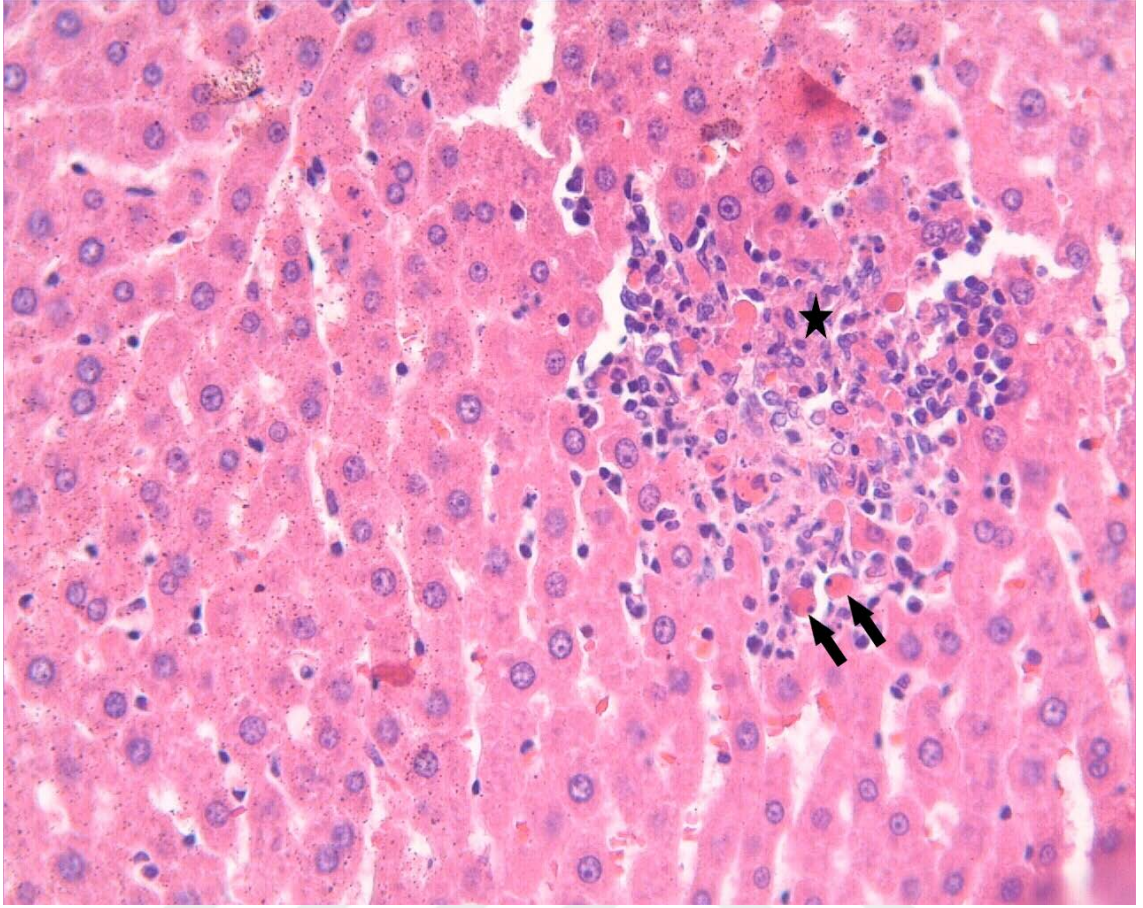
Her bir lobülün köşesinde portal ven ve hepatik arterin dallarıyla birlikte safra kanaliküllerini içeren portal alanlar görüldü. Hepatositlerin nükleusları yuvarlak, ökromatik olarak izlendi. Sitoplazma eozinofilik boyanmıştı. Sinuzoidlerde endotel hücrelerinin nükleusları ise yassı ve koyu boyanmış olarak gözlendi (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. LS grubu, portal ven (yıldız), arteria hepatica (ok başı) ve ductus biliaris (ok). H-EX200.

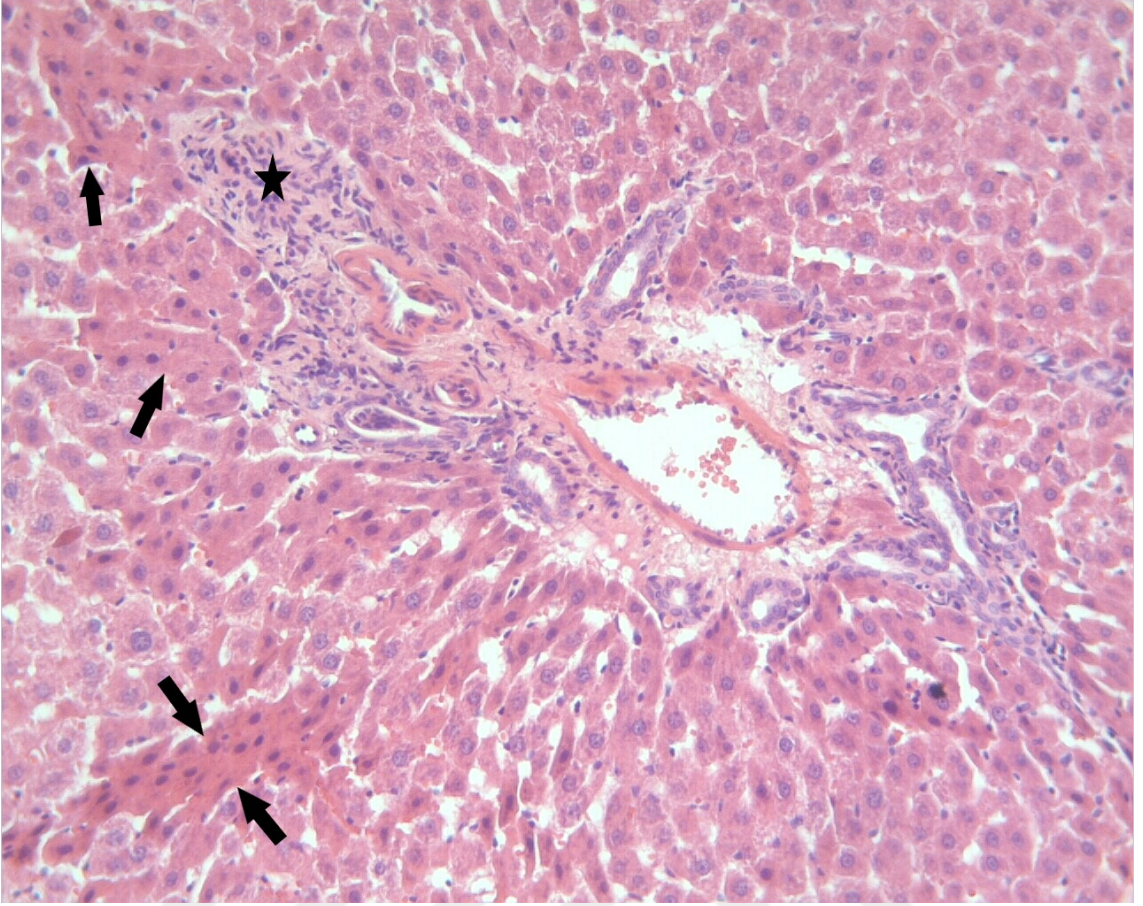
BPA Grubu

Hematoksilen-eozin boyama metodu uygulanmış kesitlerde, parankim içerisinde normal histolojik yapıdan farklı olarak görülen, sınırları düzensiz alanlar tespit edildi (Şekil 4.13). Bu inflamasyon alanları inflamatuvar hücre ve apoptotik hücreler içermektedir.



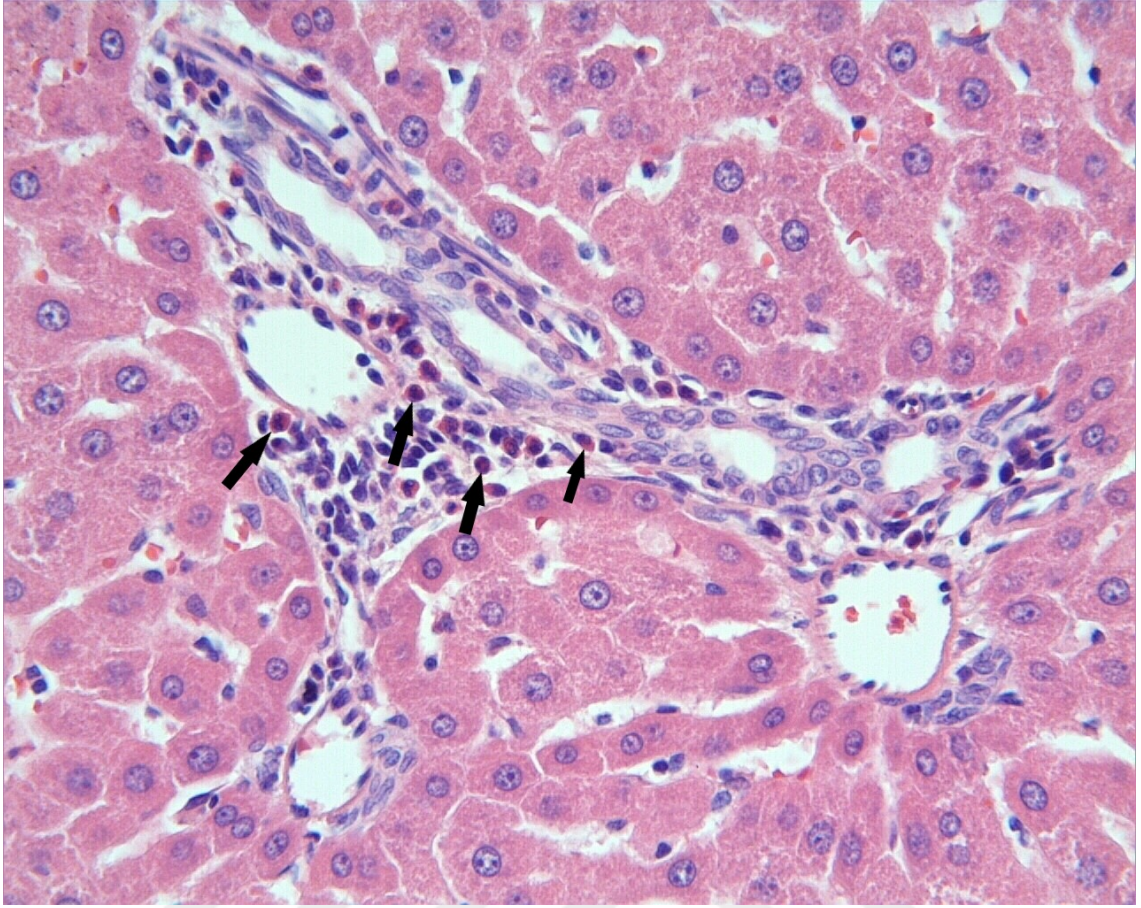
Şekil 4.13. BPA grubu, inflamatuvar hücreler (yıldız) ve apoptotik hücreler (oklar) içeren inflamasyon alanı. H-E; X400.

Diğer dikkat çeken bir bulgu ise inflamasyon alanlarının etrafına dağılmış farklı şekillerde eozinofilik sitoplazmalı ve piknotik nükleuslu nekrotik hücrelerdi (Şekil 4.14).



Şekil 4.14. BPA grubu, portal alanda inflamatuvar hücreler (yıldız) ve eozinofilik sitoplazmalı piknotik nükleuslu nekrotik hücreler (oklar). H-E; X200.

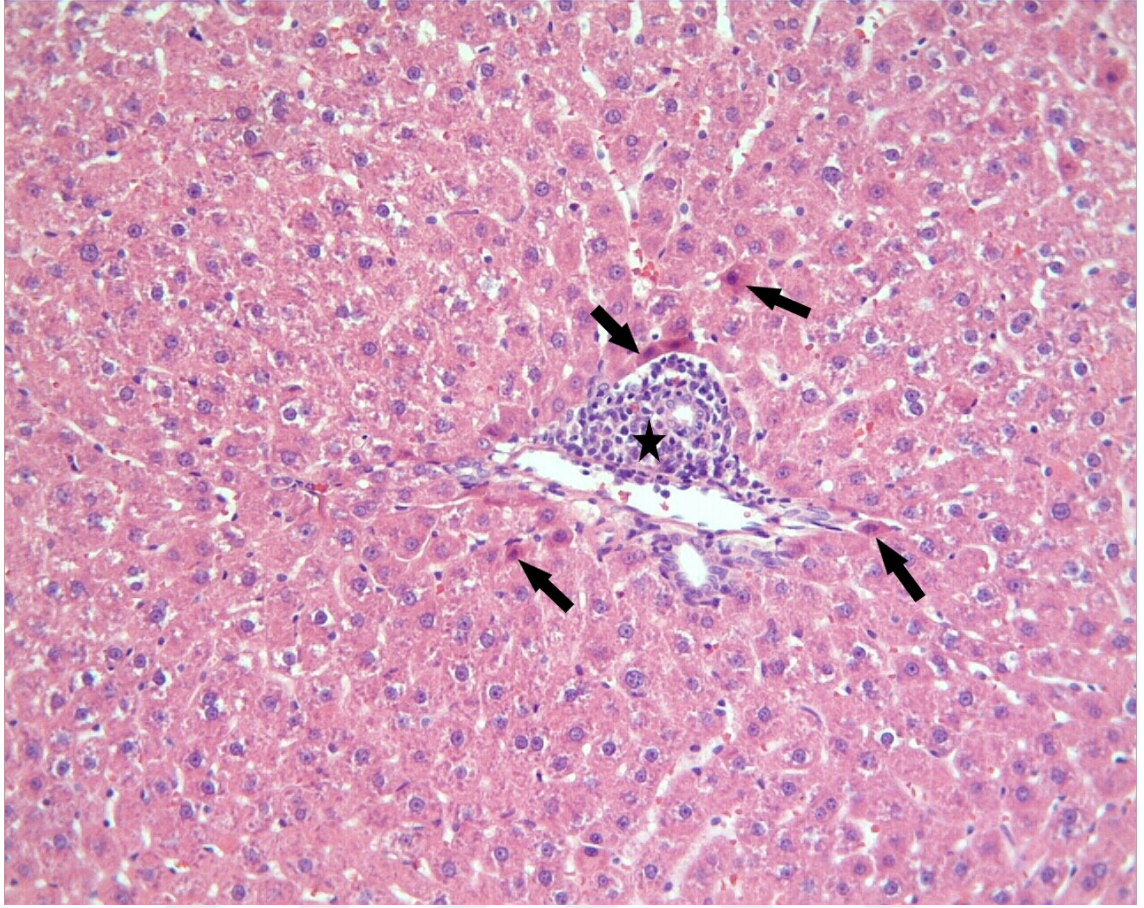
Ayrıca bu bölgelerde pembe renkte boyanmış sitoplazmaları olan çok sayıda eozinofil görüldü (Şekil 4.15).



Şekil 4.15. BPA grubu, pembe renkte boyanmış sitoplazmaları ile eozinofiller (oklar).
H-E; X400.

BPA+ LS Grubu

Hematoksilen-eozin boyama metodu uygulanan kesitlerde sınırları küçülmüş inflamasyon alanları ve etrafında az miktarda eozinofilik sitoplazmalı ve piknotik nükleuslu nekrotik hücreler tespit edildi (Şekil 4.16).



Şekil 4.16. BPA+ LS grubu, sınırları küçülmüş inflamasyon alanı (yıldız) ve etrafında eozinofilik sitoplazmalı ve piknotik nükleuslu nekrotik hücreler izlenmekte (oklar). H-E; X200.

Gruplar arası histopatolojik skorlar karşılaştırıldığında BPA grubunda Kontrol ve LS gruplarına göre anlamlı artış görülürken BPA+LS grubunda BPA grubuna göre skor anlamlı derecede azalmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Histopatolojik skor

Gruplar	Histopatolojik skor
Kontrol	0 (0-0)
LS	0 (0-0)
BPA	1 (0-3) ^a
BPA+LS	0 (0-1) ^b

^aKontrol ve LS grupları ile istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0.0001$)

^bBPA grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0.0001$)

5. TARTIŞMA

BPA çevremizde yaygın olarak bulunan endokrin bozucu bir kimyasaldır. Östrojenik özellikte olduğundan üreme sistemi üzerindeki toksik etkileri uzun zamandır bilinmekle birlikte karaciğer üzerine etkileri son on yılda çalışılmaya başlanmıştır (81, 95). Yapılan araştırmalar BPA'nın karaciğerde histopatolojik ve biyokimyasal değişikliklere neden olarak toksisiteye yol açtığını göstermiştir (96). Antioksidan özellikte olan LS geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılmasına rağmen tıbbi özellikleri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan bazıları LS'nin karaciğerde koruyucu etkisi olduğunu bildirilmiştir (21, 80). Yaptığımız literatür taramaları sonucunda, BPA ile oluşturulan herhangi bir organ hasarında LS kullanımına dair çalışma literatürlerde mevcut değildi. Literatürdeki bilgilerden yola çıkarak çalışmamızı gerçekleştirdik. Araştırmamızda 50 mg/kg/gün BPA maruziyetinde oluşan karaciğer toksisitesine karşı 50 mg/kg/gün LS'nin koruyucu etkisini inceledik.

BPA'nın oral maruziyetinde karaciğerde hasara neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca insanlarda cilt üzerinden de yüksek dozda BPA Emilimi karaciğer hasarına yol açmaktadır (17). Serumdaki ALT ve AST seviyelerinin normalin üzerinde artışı karaciğer hasarını göstermektedir (82). Selmi ve arkadaşları (21) malathion ile oluşturdukları karaciğer toksisitesinde farelere 50 mg/kg veya daha düşük dozlarda Karabaş otu uygulamıştır. Çalışmanın sonucunda toksik madde uygulanan grubun ALT ve AST değerlerinin yükseldiği, Karabaş otu uygulandığında ise bu değerlerin düştüğü görülmüştür. Çalışmamızda da AST düzeyi BPA grubunda kontrole kıyasla artış gösterdi. BPA maruziyeti ile yükselen AST değerinin BPA+LS grubunda anlamlı seviyede azaldığı tespit edildi. ALT değerinde ise gruplar arası herhangi bir anlamlı değişiklik görülmedi. AST enzimini karaciğer dışında diğer organlarda da bulunmaktadır. Bu nedenle sadece AST'deki artış BPA'nın karaciğer fonksiyon bozukluğunun yanı sıra başka hasarlanmaların da göstergesi olabilir (97). Anderson ve arkadaşları (98) AST'nin ALT'ye göre yüksek oranda artışının karaciğer histolojisinde bozulmalara yol açtığını ve siroz ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Ayrıca AST değerinin BPA+LS grubundaki anlamlı düşüşü Karabaş otu'nun karaciğer hasarına karşı koruyucu etkisini göstermektedir. Bilirubinin yüksek düzeyleri karaciğerdeki toksisiteyi göstermektedir (84). Poormosavi ve arkadaşları (99) 10 mg/kg BPA uyguladıkları ratlarda TB değerinin anlamlı şekilde arttığını bildirmiştir. Selmi ve arkadaşları (21) ise

malathion ile oluşturdukları karaciğer hasarında 50 mg/kg LS uyguladıkları farelerde TB değeri azaldığını belirtmiştir. Çalışmamızda Selmi ve arkadaşlarının bulgularına benzer olarak Karabaş otu, BPA ile oluşturduğumuz toksisiteye karşı TB düzeyini anlamlı düzeyde azalttı.

MDA değeri serbest radikallerin hasarı ile ilişkili çeşitli hastalıklarda artış göstermektedir (85). BPA maruziyetinde karaciğer dokusunda MDA değerlerinin anlamlı oranda arttığı literatürde bildirilmiştir (16, 54, 100). Ayrıca Lavanadula stoechas'ın veya diğer antioksidanların artan MDA düzeylerinde azalma sağladığı bilinmektedir (16, 99). Çalışmamızda benzer şekilde MDA düzeyi, kontrole kıyasla BPA uygulanan gruplarda anlamlı artış gösterdi. LS'nin ise MDA düzeyine belirgin bir etkisi tespit edilmedi. Bu durum ülkemizden toplanan karabaş otlarında daha fazla kafur maddesi bulunmasından kaynaklanabilir. Bu maddenin fazla alımında karaciğer toksisitesine yol açabileceği bilinmektedir (101). Bu da LS'nin önleyeceği lipid peroksidasyonu engellemiş olabilir.

BPA gibi toksik maddeler SOD aktivitelerinde bozulmaya ve bu değerlerin azalmasına neden olabilmektedir (81). Antioksidanlar SOD düzeylerini artırarak toksisiteye karşı koruyucu etki sağlamaktadır (102). Çalışmamızda SOD değeri kontrole kıyasla Karabaş otu verilen ratlarda önceki çalışmalara benzer şekilde anlamlı oranda artış gösterdi (100). Ayrıca BPA+LS uygulanan grupta sadece BPA verilen gruba kıyasla anlamlı oranda arttı. Dolayısıyla Karabaş otu'nun SOD enzimini artırması bu enzimin biyolojik savunma sistemlerindeki önemli rolü ile ilişkilendirilebilir (103). Karabaş otu, MDA düzeyine etki etmese de SOD gibi antioksidan enzimleri daha fazla oranda artırarak oksidan-antioksidan dengesini olumlu yönde değiştirmiş oksidatif stresi önlemiş olabilir.

Oksidatif hasarda değerlendirilen oksidan ve antioksidan seviyeleri TAS ve TOS ölçümleri ile değerlendirilmektedir (90, 91). Literatürde 10 mg/kg ve 50 mg/kg BPA maruziyetinde ratlarda TAS değerinin azaldığı bildirilmiştir (99, 104). Ayrıca antioksidanların TOS düzeyini normal seviyeye getirdiğı, TAS düzeyini ise artırdığı bilinmektedir (105). Çalışmamızda karaciğer dokusunda TAS ve TOS değerlerinde gruplar arası anlamlı bir fark görülmedi. Bu iki değerin birbirlerine oran (TOS/TAS) ile belirlenen OSİ değeri ise BPA grubunda kontrole göre anlamlı şekilde arttı. Yapılan çalışmalarda oksidatif stres oluşması gereken durumlarda bazı oksidatif stres parametreleri artarken TAS ve TOS değerlerinin anlamlı olarak değişmediğı olmuştur. Bu nedenle OSİ değerlendirmenin daha uygun bir belirteç olabileceğı düşünülmektedir

(106). Çalışmamızda OSİ değerindeki artış BPA verilen grupta oksidatif stresin arttığını gösterdi.

Karaciğer dokusuna organel düzeyinde bakıldığında, 50 mg/kg BPA alımında izole rat hepatositlerinde mitokondriyal transmembran potansiyelinde azalma ve değişmiş hücresel oksidasyon redüksiyonu rapor edilmiştir (107). Yapılan deneysel bir çalışmada 10-20 mg/kg'lık düşük BPA maruziyetinin bile kan damar tıkanıklığı, sitoplazmik vakuolizasyon, nekroz, inflamatuvar hücresel infiltrasyon ve safra kanalı proliferasyonuna neden olduğu görülmüştür. Ayrıca vena centralis etrafında inflamatuvar lökosit artışı ve düzensiz alanlarda artış gözlemlenmiştir (108). Kazemi ve arkadaşları (54) çalışmalarında ratlara otuz beş gün boyunca 5, 25 ve 125 mg/kg dozlarında BPA uygulamıştır. BPA'nın 5 ve 25 mg/kg maruziyetinde artmış nükleus agregasyonu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve hücre nekrozu bildirirken 125 mg/kg dozunda bu bulguların daha belirgin hale geldiği gözlemlenmiştir. Günlük 50 mg/kg BPA maruziyetinin ise hepatik fibroz, hepatik steatoz, karaciğer tümörleri ve metabolik sendromlara neden olabildiği bilinmektedir (55). Çalışmamızda ratları her gün 50 mg/kg BPA'ya maruz bıraktık. Histolojik bulgularımızda önceki çalışmalara benzer olarak apoptotik hücrelerde artış, sınırları düzensiz alanlar ve portal alanda yoğunlaşmış inflamatuvar hücreler görüldü. Afaf ve arkadaşları (109) 100 mg/kg BPA'ya maruz bıraktıkları ratların karaciğerlerinde eozinofiller, piknotik nükleuslu hücreler, vaküolize şişmiş hepatositler, artmış sinuzoidal alanlar tespit edilmiştir. Çalışmamızda ise eozinofillere ve piknotik nükleuslu hücrelere rastlanırken sinuzoidal alan ve hepatositlerin boyutunda belirgin bir değişikliğe rastlanılmadı. Yapılan çalışmalarda BPA maruziyeti ile ortaya çıkan bulguların oksidatif stres kaynaklı olabileceği bildirilmiştir (54). Çalışmamızda oksidatif stresin histopatolojik bulgular ile doğru orantılı artması bu görüşü destekler niteliktedir.

Antioksidanların BPA'nın karaciğerde oluşturduğu toksisiteye karşı koruyucu etkisi olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (110-112). Yapılan deneysel bir çalışmada ratlara 100 ve 200 mg/kg LS uygulandığında karaciğerde vasküler konjesyon, hafif hepatik nekroz ve lenfosit hiperplazisi oluşmuştur (113). Bununla beraber Selmi ve arkadaşları (21) çalışmalarında farelere 50 mg/kg dozunda uygulanan LS'nin hepatoprotektif etkisi olduğunu bildirmiştir. Bu bilgilere rağmen lavanta türleri veya LS'nin karaciğer üzerine etkileri hakkındaki çalışmalar yetersiz sayıdadır. Çalışmamızı Selmi ve arkadaşlarının çalışmasını referans alarak gerçekleştirdik (21). Çalışmamızda bu çalışmaya benzer olarak LS'nin BPA verilen rat karaciğerlerinde inflamasyon

alanlarını küçülttüğü, eozinofilik sitoplazmalı ve piknotik nükleuslu hücreleri azalttığı gözlemlendi. Bu durum BPA toksisitesine karşı LS'nin karaciğerde koruyucu etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Yaptığımız histolojik ve biyokimyasal incelemeler sonucu LS'nin BPA ile oluşturulan karaciğer hasarına karşı koruyucu etkisinin olduğu tespit edildi.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Modern insanın sıklıkla maruz kaldığı BPA gibi toksik maddelere karşı çözüm bulunması önemlidir. Lavanta ve alt türlerinden olan Karabaş otu, geleneksel tıpta yaygın kullanılan bir bitki olsa da bu konuda literatürde sayılı çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda Karabaş otu'nun BPA'nın yol açtığı karaciğer hasarında oksidatif stresi önleyerek karaciğer dokusunu koruduğu gözlemlendi. Çalışmamız sonuçlarının literatüre katkı sağlayacağı ve yapılacak olan çalışmalara yol göstereceği kanaatindeyiz



KAYNAKLAR

1. Rahman MS, Adegoke EO, Pang M-G. Drivers of owning more BPA. *J Hazard Mater* 2021, 417: 126076.
2. Almeida S, Raposo A, Almeida-González M, Carrascosa C. Bisphenol A: Food exposure and impact on human health. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2018, 17: 1503-17.
3. Lopes-Rocha L, Ribeiro-Gonçalves L, Henriques B, Özcan M, Tiritan ME, Souza JC. An integrative review on the toxicity of Bisphenol A (BPA) released from resin composites used in dentistry. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2021, 109: 1942-52.
4. Ma Y, Liu H, Wu J, Yuan L, Wang Y, Du X, Wang R, Wegesa Marwa P, Petrulu P, Chen X, Zhang. The adverse health effects of bisphenol A and related toxicity mechanisms. *Environ Res* 2019, 176: 108575.
5. Moon S, Yu SH, Lee CB, Park YJ, Yoo HJ, Kim DS. Effects of bisphenol A on cardiovascular disease: An epidemiological study using National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2016 and meta-analysis. *Sci Total Environ* 2021, 763: 142941.
6. Haq MEU, Akash MSH, Sabir S, Mahmood MH, Rehman K. Human exposure to bisphenol A through dietary sources and development of diabetes mellitus: a cross-sectional study in Pakistani population. *Environ Sci Pollut Res* 2020, 27: 26262-75.
7. Liu G, Cai W, Liu H, Jiang H, Bi Y, Wang H. The association of bisphenol A and phthalates with risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2021, 18: 2375.
8. Verstraete SG, Wojcicki JM, Perito ER, Rosenthal P. Bisphenol a increases risk for presumed non-alcoholic fatty liver disease in Hispanic adolescents in NHANES 2003–2010. *Environ Health* 2018, 17: 1-8.
9. Vom Saal FS, Vandenberg LN. Update on the health effects of bisphenol A: Overwhelming evidence of harm. *Endocrinology* 2021, 162: 1-25.

10. Jakubczyk K, Dec K, Kałduńska J, Kawczuga D, Kochman J, Janda K. Reactive oxygen species-sources, functions, oxidative damage. *Pol Merkur Lekarski* 2020, 48: 124-7.
11. He L, Cui X, Li Z, Teng Y, Barkjohn KK, Norris C, Fang L, Lin L, Wang Q, Zhao X, Hong J, Li F, Zhang Y, J Schauer J, Black M, H Bergin M, Jim Zhang J. Malondialdehyde in nasal fluid: a biomarker for monitoring asthma control in relation to air pollution exposure. *Environ Sci Technol* 2020, 54: 11405-13.
12. Case AJ. On the origin of superoxide dismutase: an evolutionary perspective of superoxide-mediated redox signaling. *Antioxidants* 2017, 6: 82.
13. Karademirci M, Kutlu R, Kilinc I. Relationship between smoking and total antioxidant status, total oxidant status, oxidative stress index, vit C, vit E. *Clin Respir Journal* 2018, 12: 2006-12.
14. Goorden S, Buffart TE, Bakker A, Buijs MM. Liver disorders in adults: ALT and AST. *Ned Tijdschr Geneeskde* 2013,157: A6443-A.
15. Belhadj Benziane A, Dilmi Bouras A, Mezaini A, Belhadri A, Benali M. Effect of oral exposure to acrylamide on biochemical and hematologic parameters in Wistar rats. *Drug Chem Toxicol* 2019, 42: 157-66.
16. Mahdavinia M, Alizadeh S, Vanani AR, Dehghani MA, Shirani M, Alipour M, Shahmohammadi HA, Rafiei Asl. Effects of quercetin on bisphenol A-induced mitochondrial toxicity in rat liver. *Iran J Basic Med Sci* 2019, 22: 499.
17. Mourad IM, Khadrawy YA. The sensitivity of liver, kidney and testis of rats to oxidative stress induced by different doses of bisphenol A. *Int J Life Sci Pharma Res* 2012, 2: 19-28.
18. Mohamed HZ, Bastwrous AE. A Histological Study on The Effects of Bisphenol an Administration on The Liver, Spleen and Pancreas of Adult Male Albino Rats and The Possible Protective Role of Lycopene. *Egypt Acad J Biol Sci, D Histol Histochem* 2021, 13: 43-61.
19. Bousta D, Farah A. A Phytopharmacological review of a Mediterranean plant: *Lavandula stoechas* L. *Clinical Phytoscience* 2020, 6: 1-9.

20. Mahmoudi R, Aghaei S, Salehpour Z, Mousavizadeh A, Khoramrooz SS, Taheripour Sisakht M, Christiansen G, Baneshi M, Karimi B, Bardania H. Antibacterial and antioxidant properties of phyto-synthesized silver nanoparticles using *Lavandula stoechas* extract. *Appl Organomet Chem* 2020, 34: e5394.
21. Selmi S, Jallouli M, Gharbi N, Marzouki L. Hepatoprotective and renoprotective effects of lavender (*Lavandula stoechas* L.) essential oils against malathion-induced oxidative stress in young male mice. *J Med Food* 2015, 18: 1103-11.
22. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol* 2007, 24: 139-77.
23. Mustieles V, d'Cruz SC, Couderq S, Rodríguez-Carrillo A, Fini J-B, Hofer T, Steffensen IL, Dirven H, Barouki R, Olea N, Fernandez MF, David A. Bisphenol A and its analogues: a comprehensive review to identify and prioritize effect biomarkers for human biomonitoring. *Environ Int* 2020, 144: 105811.
24. Freire C, Molina-Molina J-M, Iribarne-Durán LM, Jiménez-Díaz I, Vela-Soria F, Mustieles V, Arrebola JP, Fernandez MF, Artacho Cordon F, Olea N. Concentrations of bisphenol A and parabens in socks for infants and young children in Spain and their hormone-like activities. *Environ Int* 2019, 127: 592-600.
25. Prins GS, Patisaul HB, Belcher SM, Vandenberg LN. CLARITY-BPA academic laboratory studies identify consistent low-dose Bisphenol A effects on multiple organ systems. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019, 125:14-31.
26. Schrager S, Potter B. Diethylstilbestrol exposure. *Am Fam Physician* 2004, 69: 2395-400.
27. Doherty LF, Bromer JG, Zhou Y, Aldad TS, Taylor HS. In utero exposure to diethylstilbestrol (DES) or bisphenol-A (BPA) increases EZH2 expression in the mammary gland: an epigenetic mechanism linking endocrine disruptors to breast cancer. *Horm Cancer* 2010, 1: 146-55.
28. Cao Y, Calafat AM, Doerge DR, Umbach DM, Bernbaum JC, Twaddle NC, Ye X, Rogan WJ. Isoflavones in urine, saliva, and blood of infants: data from a pilot study on the estrogenic activity of soy formula. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2009, 19: 223-34.

29. Dianin A. Condensation of ketones with phenols. *Zhurnal Russkogo Fiziko-Khimicheskogo Obshchestva J Russ Phys Chem Soc St Petersburg* 1891, 23: 601-11.
30. Dodds EC, Greenwood A, Allan H, Gallimore EJ. Properties of the comb-growth-promoting substance obtained from testes and urine. *Biochem J* 1930, 24: 1031.
31. Rotimi OA, Olawole TD, De Campos OC, Adelani IB, Rotimi SO. Bisphenol A in Africa: A review of environmental and biological levels. *Sci Total Environ* 2021, 764: 142854.
32. Muhamad MS, Salim MR, Lau WJ, Yusop Z. A review on bisphenol A occurrences, health effects and treatment process via membrane technology for drinking water. *Environ Sci Pollut Res* 2016, 23: 11549-67.
33. Liu X, Shi H, Xie B, Dionysiou DD, Zhao Y. Microplastics as both a sink and a source of bisphenol A in the marine environment. *Environ sci technol* 2019, 53: 10188-96.
34. Qiu W, Zhan H, Hu J, Zhang T, Xu H, Wong M, Xu B, Zheng C. The occurrence, potential toxicity, and toxicity mechanism of bisphenol S, a substitute of bisphenol A: a critical review of recent progress. *Ecotoxicol Environ Saf* 2019, 173: 192-202.
35. Abraham A, Chakraborty P. A review on sources and health impacts of bisphenol A. *Rev Environ Health* 2020, 35: 201-10.
36. Liguori F, Moreno-Marrodan C, Barbaro P. Biomass-derived chemical substitutes for bisphenol A: recent advancements in catalytic synthesis. *Chem Soc Rev* 2020, 49: 6329-63.
37. Kang J-H, Kondo F, Katayama Y. Human exposure to bisphenol A. *Toxicology* 2006, 226: 79-89.
38. Thayer KA, Doerge DR, Hunt D, Schurman SH, Twaddle NC, Churchwell MI, Garantzotis S, Kissling GE, Easterling MR, Bucher JR, Birnbaum LS. Pharmacokinetics of bisphenol A in humans following a single oral administration. *Environ Int* 2015, 83: 107-15.
39. Viñas R, Goldblum RM, Watson CS. Rapid estrogenic signaling activities of the modified (chlorinated, sulfonated, and glucuronidated) endocrine disruptor bisphenol A. *Endocr Disruptors* 2013, 1: e25411.

40. Mandrup K, Boberg J, Isling LK, Christiansen S, Hass U. Low-dose effects of bisphenol A on mammary gland development in rats. *Andrology* 2016, 4: 673-83.
41. Dodds EC, Goldberg L, Lawson W, Robinson R. Oestrogenic activity of certain synthetic compounds. *Nature* 1938, 141: 247-8.
42. Pivonello C, Muscogiuri G, Nardone A, Garifalos F, Provisiero DP, Verde N, De Angelis C, Conforti A, Piscopo M, Auriemma RS, Colao A, Pivonello R. Bisphenol A: an emerging threat to female fertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2020, 18: 1-33.
43. Meli R, Monnolo A, Annunziata C, Pirozzi C, Ferrante MC. Oxidative stress and BPA toxicity: An antioxidant approach for male and female reproductive dysfunction. *Antioxidants* 2020, 9: 405.
44. Erler C, Novak J. Bisphenol a exposure: human risk and health policy. *J Pediatr Nurs* 2010, 25: 400-7.
45. Akash MSH, Sabir S, Rehman K. Bisphenol A-induced metabolic disorders: From exposure to mechanism of action. *Environ Toxicol Pharmacol* 2020, 77: 103373.
46. Mahadevan V. Anatomy of the liver, *Surgery (Oxford)* 2020, 38: 427-31.
47. Moore KL, Dalley AF. *Clinically oriented anatomy*, 4th ed. India, Wolters kluwer, 2018: 265-79.
48. Ross MH, Pawlina W, *Histology A. A text and Atlas*, 6th ed. China, Williams and Wilkins, 1989: 576-91.
49. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol* 2017, 27: 1147-51.
50. Higuchi H, Gores GJ. Mechanisms of liver injury: an overview. *Curr Mol Med* 2003, 3: 483-90.
51. Hardisty JF, Brix AE. Comparative hepatic toxicity: prechronic/chronic liver toxicity in rodents. *Toxicol Pathol* 2005, 33: 35-40.
52. Wu Z, Han M, Chen T, Yan W, Ning Q. Acute liver failure: mechanisms of immune-mediated liver injury. *Liver Int* 2010, 30: 782-94.
53. Malhi H, Gores GJ. Cellular and molecular mechanisms of liver injury. *Gastroenterology* 2008, 134: 1641-54.

54. Kazemi S, Kani SNM, Rezazadeh L, Pouramir M, Ghasemi-Kasman M, Moghadamnia AA. Low dose administration of Bisphenol A induces liver toxicity in adult rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2017, 494: 107-12.
55. Sun Y, Wang X, Zhou Y, Zhang J, Cui W, Wang E, Du J, Wei B, Xu X. Protective effect of metformin on BPA-induced liver toxicity in rats through upregulation of cystathionine β synthase and cystathionine γ lyase expression. *Sci Total Environ* 2021, 750: 141685.
56. Zaulet M, Kevorkian SEM, Dinescu S, Cotoraci C, Suciu M, Herman H, Buburuzan L, Badulescu L, Ardelean A, Hermenean A. Protective effects of silymarin against bisphenol A-induced hepatotoxicity in mouse liver. *Exp Ther Med* 2017, 13: 821-8.
57. Pritchett J, Kuester R, Sipes I. Metabolism of bisphenol A in primary cultured hepatocytes from mice, rats, and humans. *Drug Metab Dispos* 2002, 30: 1180-5.
58. Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, Hinson JA, Pessayre D, Lemasters JJ. Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicol Sci* 2002, 65: 166-76.
59. Ramachandran A, Jaeschke H. Acetaminophen hepatotoxicity: a mitochondrial perspective. *Adv Pharmacol* 2019, 85: 195-219.
60. Ramachandran A, Visschers RG, Duan L, Akakpo JY, Jaeschke H. Mitochondrial dysfunction as a mechanism of drug-induced hepatotoxicity: current understanding and future perspectives. *J Clin Transl Res* 2018, 4: 75.
61. Khan S, Beigh S, Chaudhari BP, Sharma S, Aliul Hasan Abdi S, Ahmad S, Ahmad F, Parvez S, Raisuddin S. Mitochondrial dysfunction induced by Bisphenol A is a factor of its hepatotoxicity in rats. *Environ Toxicol* 2016, 31: 1922-34.
62. Mi K, Chen X, Lu K, Zhu Y, Zhang M, Yang H, Wei W, Zhang Y. Bisphenol A induces hepatic triglyceride level in adult male rare minnow *Gobiocypris rarus*. *Ecotoxicol Environ Saf* 2021, 213: 112050.
63. Morris A. Does BPA disrupt autophagy in the liver? *Nat Rev Endocrinol* 2017, 13: 250.
64. Ifeanyi OE. A review on free radicals and antioxidants. *Int J Curr Res Med Sci* 2018, 4: 123-33.

65. Ramos-Tovar E, Muriel P. Free radicals, antioxidants, nuclear factor-E2-related factor-2 and liver damage. *J Appl Toxicol* 2020, 40: 151-68.
66. Gulcin I. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Arch Toxicol* 2020, 94: 651-715.
67. Harris IS, DeNicola GM. The Complex Interplay between Antioxidants and ROS in Cancer. *Trends Cell Biol* 2020, 30: 440-51.
68. Liu Z, Ren Z, Zhang J, Chuang C-C, Kandaswamy E, Zhou T, Zuo L. Role of ROS and nutritional antioxidants in human diseases. *Front physiol* 2018, 9: 477.
69. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, Gargiulo G, Testa G, Cacciatore F, Bonaduce D, Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging* 2018, 13: 757.
70. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2021, 20: 689-709.
71. Sies H. Biochemistry of oxidative stress. *Angew Chem Int Ed Engl* 1986, 25: 1058-71.
72. Shahidi F. Antioxidants in food and food antioxidants. *Food/nahrung* 2000, 44: 158-63.
73. Neha K, Haider MR, Pathak A, Yar MS. Medicinal prospects of antioxidants: A review. *Eur J Med Chem* 2019, 178: 687-704.
74. Lourenço SC, Moldão-Martins M, Alves VD. Antioxidants of natural plant origins: From sources to food industry applications. *Molecules* 2019, 24: 4132.
75. Mardani A, Maleki M, Hanifi N, Borghei Y, Vaismoradi M. A systematic review of the effect of lavender on cancer complications. *Complement Ther Med* 2022, 67: 102836.
76. Insawang S, Pripdeevech P, Tanapichatsakul C, Khruengsai S, Monggoot S, Nakham T, Artrod A, D'Souza PE, Panuwet P. Essential oil compositions and antibacterial and antioxidant activities of five *Lavandula stoechas* cultivars grown in Thailand. *Chem Biodivers* 2019, 16: e1900371.

77. Canlı K, Yetgin A, Benek A, Bozyel ME, Murat Altuner E. In vitro antimicrobial activity screening of ethanol extract of *Lavandula stoechas* and investigation of its biochemical composition. *Adv Pharmacol Sci* 2019, 2019: 1-6.
78. Kazeminia M, Abdi A, Vaisi-Raygani A, Jalali R, Shohaimi S, Daneshkhah A, Salari N, Mohaammadi M. The Effect of Lavender (*Lavandula stoechas* L.) on Reducing Labor Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020, 2020: 4384350.
79. Arslan AK, Yaşar Ş, Çolak C, Yoloğlu S. WSSPAS: an interactive web application for sample size and power analysis with R using shiny. *Türkiye Klinikleri Biyoistatistik* 2018, 10: 224-46.
80. Sebai H, Selmi S, Rtibi K, Souli A, Gharbi N, Sakly M. Lavender (*Lavandula stoechas* L.) essential oils attenuate hyperglycemia and protect against oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *Lipids Health Dis* 2013, 12: 1-9.
81. Hassan ZK, Elobeid MA, Virk P, Omer SA, ElAmin M, Daghestani MH, Alolayan EM. Bisphenol A induces hepatotoxicity through oxidative stress in rat model. *Oxid Med Cell Longev* 2012, 2012: 1-6.
82. Chhavi N, Ojha S, Awasthi A, Goel A. Serum Level of Alanine-and Aspartate-Aminotransferase Levels in Newborns in India. *J Clin Exp Hepatol* 2022, 12: 306-11.
83. Tsai M-T, Tarng D-C. Beyond a measure of liver function—bilirubin acts as a potential cardiovascular protector in chronic kidney disease patients. *Int J Mol Sci* 2018, 20: 117.
84. Hamoud A-R, Weaver L, Stec DE, Hinds Jr TD. Bilirubin in the liver–gut signaling axis. *Trends Endocrinol Metab* 2018, 29: 140-50.
85. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005, 15: 316-28.
86. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol* 1990, 186: 407-21.

87. Islam MN, Rauf A, Fahad FI, Emran TB, Mitra S, Olatunde A, Shariati MA, Rebezov M, Rengasamy KRR, Mubarak MS. Superoxide dismutase: an updated review on its health benefits and industrial applications. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2021, 62: 1-19.
88. Younus H. Therapeutic potentials of superoxide dismutase. *Int J Health Sci* 2018, 12: 88.
89. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988, 34: 497-500.
90. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004, 37: 277-85.
91. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005, 38: 1103-11.
92. Engvall E, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) quantitative assay of immunoglobulin G. *Immunochemistry* 1971, 8: 871-4.
93. Kim HJ, Kim SY, Shin SP, Yang YJ, Bang CS, Baik GH, Kim DJ, Ham YL, Choi EY, Suk KT. Immunological measurement of aspartate/alanine aminotransferase in predicting liver fibrosis and inflammation. *Korean J Intern Med* 2020, 35: 320.
94. Macinnes J. *An introduction to secondary data analysis with IBM SPSS statistics*. United Kingdom, Sage, 2016: 67-193
95. Kazmi STB, Majid M, Maryam S, Rahat A, Ahmed M, Khan MR, Haq IU. Quercus dilatata Lindl. ex Royle ameliorates BPA induced hepatotoxicity in Sprague Dawley rats. *Biomed Pharmacother* 2018, 102: 728-38.
96. Meng Z, Tian S, Yan J, Jia M, Yan S, Li R, Zhang R, Zhu W, Zhou Z. Effects of perinatal exposure to BPA, BPF and BPAF on liver function in male mouse offspring involving in oxidative damage and metabolic disorder. *Environ Pollut* 2019, 247: 935-43.
97. Wang J, Li J, Ren Y, Shi H, Rong X, Zhang X, et al. Association between alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase ratio (AST/ALT Ratio) and coronary artery injury in children with Kawasaki disease. *Cardiol Res Pract* 2020, 2020: 1-7.

98. Anderson FH, Zeng L, Rock NR, Yoshida EM. An assessment of the clinical utility of serum ALT and AST in chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2000, 18: 63-71.
99. Poormoosavi SM, Najafzadehvarzi H, Behmanesh MA, Amirgholami R. Protective effects of *Asparagus officinalis* extract against Bisphenol A-induced toxicity in Wistar rats. *Toxicol Rep* 2018, 5: 427-33.
100. Sangai NP, Verma RJ, Trivedi MH. Testing the efficacy of quercetin in mitigating bisphenol A toxicity in liver and kidney of mice. *Toxicol Ind Health* 2014, 30: 581-97.
101. Şahinler SŞ, Yılmaz BS, Sarıkürkcü C, Bektaş T. The importance of *Lavandula stoechas* L. in pharmacognosy and phytotherapy. *Int J Second Metab* 2022, 9: 360-76.
102. Olsvik P, Kristensen T, Waagbø R, Rosseland B, Tollefsen K-E, Baeverfjord G, Berntssen MHG. mRNA expression of antioxidant enzymes (SOD, CAT and GSH-Px) and lipid peroxidative stress in liver of Atlantic salmon (*Salmo salar*) exposed to hyperoxic water during smoltification. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2005, 141: 314-23.
103. Hussain T, Shukla GS, Chandra S. Effects of cadmium on superoxide dismutase and lipid peroxidation in liver and kidney of growing rats: in vivo and in vitro studies. *Pharmacol Toxicol* 1987, 60: 355-8.
104. Wang K, Zhao Z, Ji W. Bisphenol A induces apoptosis, oxidative stress and inflammatory response in colon and liver of mice in a mitochondria-dependent manner. *Biomed Pharmacother* 2019, 117: 109182.
105. Aydin S, Ogeturk M, Kuloglu T, Kavakli A, Aydin S. Effect of carnosine supplementation on apoptosis and irisin, total oxidant and antioxidants levels in the serum, liver and lung tissues in rats exposed to formaldehyde inhalation. *Peptides* 2015, 64: 14-23.
106. Abuelo A, Hernández J, Benedito JL, Castillo C. Oxidative stress index (OSi) as a new tool to assess redox status in dairy cattle during the transition period. *Animal* 2013, 7: 1374-8.

107. Xia W, Jiang Y, Li Y, Wan Y, Liu J, Ma Y, Mao Z, Chang H, Li G, Xu B, Chen X, Xu S. Early-life exposure to bisphenol a induces liver injury in rats involvement of mitochondria-mediated apoptosis. *PloS one* 2014, 9: e90443.
108. Abdel Samie HA, Nassar SA, Hussein Y. Ameliorative potential of selenium against bisphenol A-induced hepatotoxicity in rats. *Egypt J Hosp Med* 2018, 67: 444-54.
109. Kamel AH, Foad MA, Moussa HM. The adverse effects of bisphenol A on male albino rats. *J Basic Appl Zool* 2018, 79: 1-9
110. Elhamalawy OH, Eissa FI, El Makawy AI, EL-Bamby MM. Bisphenol-A Hepatotoxicity and the Protective Role of Sesame Oil in Male Mice. *Jordan J Biol Sci* 2018, 11: 461-7
111. Maryam S, Khan MR, Shah SA, Zahra Z, Majid M, Sajid M, Ali S. In vitro antioxidant efficacy and the therapeutic potential of Wendlandia heynei (Schult.) Santapau & Merchant against bisphenol A-induced hepatotoxicity in rats. *Toxicol Res* 2018, 7: 1173-90.
112. Abd-Elnaby YA, ElSayed IE, AbdEldaim MA, Badr EA, Abdelhafez MM, Elmadbouh I. Anti-inflammatory and antioxidant effect of Moringa oleifera against bisphenol-A-induced hepatotoxicity. *Egypt Liver J* 2022, 12: 1-8.
113. Builders Iretiola M, Joseph Oyepata S, Joseph Opeyemi T. Toxicological Study of Ethanol Extract of Lavandula Stoechas on Kidney of Wistar Rat. *Int J Res Public Rev* 2022, 3: 1290-8.

EKLER

EK-1. Özgeçmiş



EK-2. Etik Kurul Kararı



