



**CYCLOPHOSPHAMİDE İLE İNDÜKLENMİŞ
RATLARDA KARACİĞER ENZİMLERİ
(AST, ALT, ALP) ÜZERİNE NARİNGİNİN
PROTEKTİF ETKİLERİ**

Gözde YAMAN BÜLBÜL

Veterinerlik Fizyolojisi Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Prof. Dr. D. Ali ÇINAR

Yüksek Lisans Tezi-2017

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**CYCLOPHOSPHAMİDE İLE İNDÜKLENMİŞ
RATLARDA KARACİĞER ENZİMLERİ (AST, ALT, ALP)
ÜZERİNE NARİNGİNİN PROTEKTİF ETKİLERİ**

Gözde YAMAN BÜLBÜL

**Veterinerlik Fizyolojisi Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. D. Ali ÇINAR**

**ERZURUM
2017**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK FİZYOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**CYCLOPHOSPHAMİDE İLE İNDÜKLENMİŞ RATLARDA
KARACİĞER ENZİMLERİ (AST, ALT, ALP) ÜZERİNE
NARİNGİNİN PROTEKTİF ETKİLERİ**

Gözde YAMAN BÜLBÜL

Tez Savunma tarihi : 08 /06 / 2017

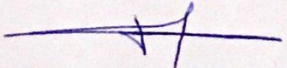
Tez Danışmanı : Prof. Dr. D. Ali ÇINAR

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Fikret ÇELEBİ

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Volkan GELEN

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Mehtap TAN
Enstitü Müdürü

**Yüksek Lisans Tezi
ERZURUM-2017**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Siklofosfamid (Cyclophosphamide)	3
2.2. Naringin	4
2.3. Karaciğer	6
2.3.1. Karaciğerin Görevleri	7
2.4. Enzimler	8
2.4.1. Enzimlerin genel özellikleri ve yapıları	8
2.5. Karaciğer Enzimleri	10
2.5.1. Aspartat Aminotransferaz (AST)	10
2.5.2. AST'nin etki mekanizması	11
2.5.3. Alanin Aminotransferaz (ALT)	11
2.5.4. ALT'nin etki mekanizması	12
2.5.5. Ratlarda ALT enzim düzeylerinin değiştiği durumlar	12
2.5.6. Alkalen Fosfataz (ALP)	13
2.5.7. ALP'nin etki mekanizması	13
2.5.8. Ratlarda AST ve ALP enzim düzeylerinin değiştiği durumlar	14

3. MATERYAL VE METOT	16
3.1. Materyal	16
3.1.1. Hayvan Materyali	16
3.2. Metot	17
3.2.1. Aspartat Aminotransferaz (AST) Tayini	17
3.2.2. Alanin Aminotransferaz (ALT) Tayini	17
3.2.3. Alkalen Fosfataz (ALP) Tayini	17
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	21
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	31
KAYNAKLAR	32
EKLER	44
EK 1. ÖZGEÇMİŞ	44
EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU	45

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitim ve öğretimim süresince, gerek ders gerekse tez çalışmamın her aşamasının planlanması, yürütülmesi, kontrol ve değerlendirilmesindeki yakın ilgi ve alaka, bilimsel teşvik, engin hoşgörü ve her türlü desteklerinden dolayı tez danışmanım çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. D. Ali ÇINAR'a teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen çok kıymetli hocalarım Sayın Prof. Dr. Fikret ÇELEBİ'ye, Sayın Doç. Dr. Devrim Sarıpınar AKSU' ya Sayın Yrd. Doç. Dr. Emin ŞENGÜL'e ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Leyla MİS' e teşekkürlerimi bir borç bilirim. Sevgi ve özverileriyle bugünlere gelmemi sağlayan sevgili babama, anneme, kardeşime ve eşime destek ve teşviklerinden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Gözde YAMAN BÜLBÜL

ÖZET

Cyclophosphamide İle İndüklenmiş Ratlarda Karaciğer Enzimleri (AST, ALT, ALP) Üzerine Naringinin Protektif Etkileri

Amaç: Cyclophosphamide (CYP) antineoplastik kemoterapik bir ajandır ve en sık kullanılan antikanser ve immunosuppresant bir ilaçtır. Antineoplastik kemoterapik ajanlar genellikle bir ya da daha fazla hedef dokuda sitotoksik etki oluşturmaktadırlar. Son zamanlarda antineoplastik ilaçların sitotoksik etkilerini en aza düşürmek amacı ile bitkisel kökenli bileşiklerin kullanıldığı çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Bu amaçla kullanılan bileşiklerden birisi de Naringin'dir. Naringin, bitkisel bir flavonoiddir. Bu çalışmada CYP uygulaması yapılan ratlarda karaciğer enzimleri (AST, ALT, ALP) üzerine Naringinin protektif etkilerinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Materyal ve Metot: Araştırmamızda yaklaşık 200-250 g ağırlığında, 40 adet erkek erişkin Sprague Dawley ırkı ratlar kullanıldı. Her bir grupta yeterli doku örneklerinin sağlanabilmesi için her bir grupta 8 rat kullanıldı ve 5 grup oluşturuldu. Tüm hayvanlar standart bakım ve beslenme şartlarına tabi tutuldu. Grup 1'e 10 gün boyunca intra gastrik (i.g.) olarak serum fizyolojik (1 ml) verildi. Grup 2'ye 10 gün boyunca i.g. serum fizyolojik verildi ve 10. Gün tek doz intra peritoneal CYP (200 mg/kg) verildi. Grup 3 ve 4'e 10 gün boyunca sırasıyla serum fizyolojikte çözündürülmüş 50 ve 100 mg/kg dozunda i.g. Naringin uygulandı ve 10. Gün Naringin enjeksiyonundan sonra tek doz i.p. CYP (200 mg/kg) uygulaması yapıldı. Grup 5' e ise 10 gün boyunca yalnızca serum fizyolojikte çözündürülmüş 100 mg/kg dozunda i.g. Naringin uygulandı. CYP uygulamasından 48 saat sonra yani deneyin 12. gününde deneysel uygulamalar sonunda tüm hayvanlar tiopental sodyum (20 mg/kg) ile anestezi altına alınarak intra kardiyak kan örnekleri alındı ve servikal dislokasyon metodu ile sakrifiye edildi. Ratlardan alınan kan örnekleri klot faktör bulunan jelli tüplere aktarılıp +4°C'de soğutmalı santrifüjde 3500-4000 rpm devirde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri alıquotlanarak analizler yapıldı. -80°C'lik derin dondurucuda muhafaza edildi. Karaciğer enzimlerinin analizleri oto analizörde ve spektrofotometrede yapıldı. Çalışmalar sonunda elde edilen kantitatif değerler SPSS 20.00 istatistik veri programında ikiden fazla bağımsız grupların istatistiksel analizinde kullanılan one-way ANOVA sonrası Duncan testi uygulanarak değerlendirildi.

Bulgular: CYP'nin ratlarda hepatotoksiteye yol açtığı ve karaciğer enzimlerini artırdığı görüldü. AST, ALT ve ALP değerleri Kontrol grubunda 58±11, 32±8, 38±6; CYP grubunda 237±42, 168±44, 74±11; Naringin 50 + CYP grubunda 223±33, 158±42, 62±9; Naringin 100 + CYP grubunda 117±25, 07±24, 48±8; Naringin 100 grubunda ise 54±9, 31±7, 36±6 sırasıyla olarak bulundu. Kontrol grubundan elde edilen değerlere göre CYP verilen gruplarda ki AST, ALT ve ALP değerlerinin tamamında p<0.001 düzeyinde artış söz konusudur. Naringin 50+CYP ve Naringin100+CYP verilen 2 grupta ki değerlerden bazıları yalnızca CYP verilen değerlere göre istatistiki bağlamda anlamlı olmak üzere azalmıştır (p<0.05).

Sonuç: Naringinin farklı dozlarının, CYP'nin olumsuz etkilerini ve hepatotoksiteyi baskılama etkisine sahip olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: CYP, Karaciğer Enzimleri (AST, ALT, ALP), Naringin, Rat.

ABSTRACT

Protective Effects of Naringin on Liver Enzymes (AST, ALT, ALP) in Cyclophosphamide-Induced Rats

Aim: Cyclophosphamide (CYP) is an antineoplastic chemotherapeutic agent and a widely used anticancer and immunosuppressant drug. Antineoplastic chemotherapeutic agents generally have done cytotoxic effects on one or more target tissues. Recently, the number of studies using plant-based compounds has been increasing in order to minimize the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. One of the compounds used for this purpose is Naringin. Naringine is a vegetable flavonoid. In this study, it is aimed to investigate the protective effects of Naringin on liver enzymes (AST, ALT, ALP) in CYP-induced rats.

Material and Methods: Forty male adult Sprague Dawley rats weighing approximately 200-250 g were used in our study. Eight rats were used in each group and 5 groups were formed. All animals were subjected to standard maintenance and feeding conditions. Group 1 received saline (1 ml) intragastric (i.g.) for 10 days. Group 2 received 10 days intragastric serum physiologic was given and intraperitoneal (i.p.) CYP (200 mg / kg) was given at the 10th day in a single dose. Groups 3 and 4 were treated for 10 days with 50 and 100 mg / kg, respectively, in saline solubilized Naringin was administered and a single dose of CYP (200 mg / kg, i.p.) was administered after 10 days of naringin injection. Group 5 received 100 mg / kg i.g. solubilized in saline only for 10 days Naringine was applied. Forty-eight hours after the CYP administration, on the 12th day of the experiment, intracardiac blood samples were taken under anesthesia with rats thiopental sodium (20 mg / kg) and sacrificed by cervical dislocation method. Blood samples from rats were transferred to gli tubes with clot factor and centrifuged at 3500-4000 rpm for 10 minutes in a refrigerated centrifuge at +4 °C. The resulting serum samples were aliquoted and stored at -80 ° C in freezer until analysis. Analyzes of liver enzymes were done in auto analyzer and spectrophotomete. The quantitative values obtained at the end of the studies were evaluated by applying the one-way ANOVA Duncan test used in statistical analysis of more than two independent groups in SPSS 20.00 statistical data program.

Results: CYP was found to cause hepatotoxicity and showed increased liver enzymes in rats. AST, ALT and ALP values were 58 ± 11 , 32 ± 8 , 38 ± 6 in the control group; 237 ± 42 , 168 ± 44 , 74 ± 11 in the CYP group; 223 ± 33 , 158 ± 42 , 62 ± 9 in the Naringin 50 + CYP group; 117 ± 25 , 07 ± 24 , 48 ± 8 in naringin 100 + CYP group; 54 ± 9 , 31 ± 7 , 36 ± 6 in the group of naringin 100 were found respectively. According to the values obtained from the control group, there is an increase of $p < 0.001$ in all of the AST, ALT and ALP values in CYP-treated groups. Some of the values in the 2 groups given naringin 50 + CYP and Naringin 100 + CYP compared to values of only CYP groups were reduced significantly statistical ($p < 0.05$).

Conclusion: Different doses of naringin were detected to prevent of CYP adverse effects and suppression of hepatotoxicity.

Keywords: : CYP, Liver Enzymes (AST, ALT, ALP) , Naringin, Rat.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATADEM	: Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi
ATPaz	: Adenozin Trifosfataz
CYP	: Siklofosfamid
CK	: Kreatin Kinaz
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GSH	: Glutatyon
IU	: Internation Unit
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LH	: Lütein Hormonu
MDA	: Malondialdehit
MDH	: Malat Dehidrogenaz
Mg	: Magnezyum
Na/K	: Sodyum / Potasyum
NAD	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NADH	: İndirgenmiş NAD
RNA	: Ribonükleik Asit
SGOT	: Aspartat Aminotransferaz
SGPT	: Alanin Aminotransferaz

ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
TBARS	: Tiyoarbituirat Reaktif Maddeler
VAA	: Viscum Album Aglutinin
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No

Sayfa No

Şekil 2.1. Siklofosfamid'in Karaciğerde Aktive Edilmiş Görüntüsü	4
Şekil 2.2. Basit Flavoidlerin Görüntüsü	5
Şekil 4.1. Kontrol ve deneme gruplarındaki AST, ALT ve ALP düzeyleri	19



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 3.1. Deneyisel gruplar ve gruplardaki deney hayvanı sayıları..... 16

Tablo 4.1. Kontrol ve deneme gruplarında serum AST, ALT ve ALP enzim düzeyleri 19

Tablo 4.2. Kontrol ve deneme grubundaki ratlarda AST/ALT oranları 20



1. GİRİŞ

Günümüzde en yaygın hastalıklardan biri olan kanser, DNA hasarı sonucunda hücrelerin kontrolsüz büyümesi ve hızlı bir şekilde yayılımıdır. Bu hastalık somatik genetik hastalıkların en karmaşık ve yaygın olmasıyla da ayrı bir öneme sahiptir. Kanser hücrelerini normal hücrelerden farklı kılan nokta sınırsız bölünmeleri sonucunda toplanıp tümörleri oluşturmaları ve bu tümörlerin normal dokuları sıkıştırarak zarar vermeleridir. Kanserli hücreler bu tümörlerden ayrılırlarsa metastaz dediğimiz olayla yani kan ya da lenf yoluyla vücudun başka bölgelerine gidip, tekrar tümör oluşturarak büyümeye devam ederler.^{1,2}

Kanser hastalıklarının belirlenen değişik türlerine göre ayrı ayrı tedavi şekilleri uygulanmaktadır. Bu noktada ilk yapılması gereken kanserin türünün belirlenmesidir. En sık kullanılan tedaviler cerrahi yöntem, ilaçla tedavi (kemoterapi) ve ışınla tedavidir. Bu tedavilerin uygulama şekilleri ise neoplastik hücreler öncelikle cerrahi ya da radyasyon tedavisiyle azaltılır veya gelişimi yavaşlatılmaya çalışılır. Daha sonra kemoterapi, immunoterapi ya da bu iki tedavi şeklinin birlikte uygulanması ile süreç devam eder. Kemoterapinin uygulanmasının temel amacı, sağlıklı hücrelerin korunmasını sağlayarak kanserli hücrelerin oluşturduğu tümörlerin büyümesini yavaşlatmak ve hatta yok etmektir. Kanser ilaçla tedavisinde kullanılan bir ilaç türünde Siklofosfamid (Cyclophosphamide = CYP)'dir. Çok etkili ve sitotoksik özellik taşıyan bir ilaçtır. Klinik kullanımda geniş spektruma sahip olmasına rağmen, CYP' nin çoklu organ toksisitesine neden olduğu bilinmektedir.³ CYP, çocukların akut lenfositik lösemisi,⁴ meme kanseri, küçük hücreli olan veya olmayan akciğer kanseri,⁵ pediatrik solid tümörler,⁶ çocukların nefrotik sendromu,⁷ multitip myeloma, romatid artit tedavisinde ve kemik iliği nakillerinde sıkça kullanılmaktadır.

Bu tedavi yöntemleri uygulaması sırasında kullanılan ilaçların önemi kadar, bu

ilaçların etkilerinin artmasını ya da azalmasını sağlayan maddeleri bilmekte, bu tedavinin önemli bir parçasıdır. Son dönemlerde antineoplastik ilaçların sitotoksik etkilerini en az düzeye indirmek amacıyla bitkisel kökenli bileşiklerin kullanıldığı çalışmaların sayısı giderek artmaktadır.^{8,9} Bu amaçla kullanılan bileşiklerden birisi de Naringin'dir. Naringinin antiülser, aorta distilasyonu, süperoksit süpürücü ve antioksidan aktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir. Naringin maddesi, ilaç-ilaç etkileşimine neden olabilecek CYP3A4 ve CYP1A2 de dahil olmak üzere bazı ilaç metabolize sitokrom P450 enzimlerini inhibe etmektedir.

Kanser tedavi süreci ve etkilerinin daha iyi anlaşılması için birçok organ üzerinde araştırma yapılmıştır ve yapılmaktadır. Yapılan literatür çalışmalarında da ratlarda CYP ile karaciğer toksisitesi üzerine naringinin protektif etkilerini araştıran yeterli düzeyde bilimsel bilgiye de rastlanılamamıştır.

Bu çalışmada CYP uygulaması yapılan ratlarda karaciğer enzimleri (AST, ALT, ALP) üzerine Naringinin protektif etkilerinin araştırılması ve literatüre katkıda bulunması amaçlanmaktadır.

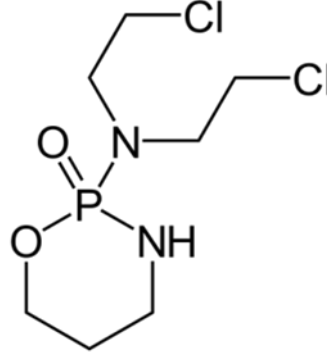
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Siklofosfamid (Cyclophosphamide)

Siklofosfamid(CYP) diğer adıyla Cytoxan, birçok hücreyi zehirleme anlamına geldiği için cytotoxic sınıfında yer almaktadır. CYP, bağışıklık sistemi hastalıklarında çok etkindir.¹⁰ Hücrelerin hızla büyümesinden kaynaklanan kanser hastalığının tedavisinde kullanılan, kemoterapi için geliştirilen en etkili ilaçlardandır. CYP, yüksek derecede etkili, alkilleyici sitotoksik bir ilaçtır.^{11,12} İlk olarak 1959'da Amerika Birleşik Devletleri'nde baş, boyun, meme, yumurtalık kanseri, Hodgkin ve non-Hodgin lenfoma, yumuşak deri sarkomu, akut ve kronik lösemi ve beyin kanseri gibi hastalıklarda tedavi için kullanılmaya başlanmıştır.¹³ Nadiren organ naklinden sonraki süreçte vücudun reddetmesi halinde de verilen tedavide kullanılmaktadır. CYP, 25 ve 50 mg'lık tabletler halinde veya intravenöz kullanım için değişik formlarda sıvı solüsyon halinde mevcuttur. Önerilen doz, hastanın yaşı, vücut ağırlığı, uygulama şekli ve hastalığın türüne göre belirlenmektedir.¹³

CYP'nin tedavi üzerindeki etkisinin yanında birçok yan etkisi de ortaya çıkabilmektedir. En yaygın görülenleri; saç dökülmesi, iştahsızlık, deri ve tırnak renk kaybı, ishal, bulantı, kemik iliği baskılanması ve sindirim sistemi bozukluklarıdır. İdrar kesesinde hemorajik sistite, erkeklerde spermatogenezde bozukluklara, vücutta bir zayıflık ve güç kaybı görünümüne sebep olabilmektedir. Bunun yanı sıra CYP, özellikle daha önce kemoterapi görmüş hastalarda lökopeniye neden olmaktadır.⁶ Bu konuda birçok bilim adamı çalışmalar yapmaktadır. Kemoterapi tedavisinde kullanılan CYP sonrasında organların durumlarını araştırmışlardır. Atalay ve ark.¹⁴ 2014 yılında yaptığı bir çalışmada, CYP kullanımı ve sonrasında kardiyotoksisite adlı raporunda, kardiyolojist ve hematolojistlerin birlikte çalışmaları gerektiği, tedavi sürecinde kalp hastalığının çok daha zor anlaşıldığı ve öncesinde yapılan tetkikler sonucunda CYP

uygulanmaya başlanması gerektiği sonucuna varmışlardır.¹⁵ Ek olarak Kanno ve ark.¹⁶ 2009'da, CYP'nin erkeklerde üreme sistemine etkilerini görmek için erkek fareler üzerinde deneyler yapmışlar ve etkilerini ortaya koymuşlardır.

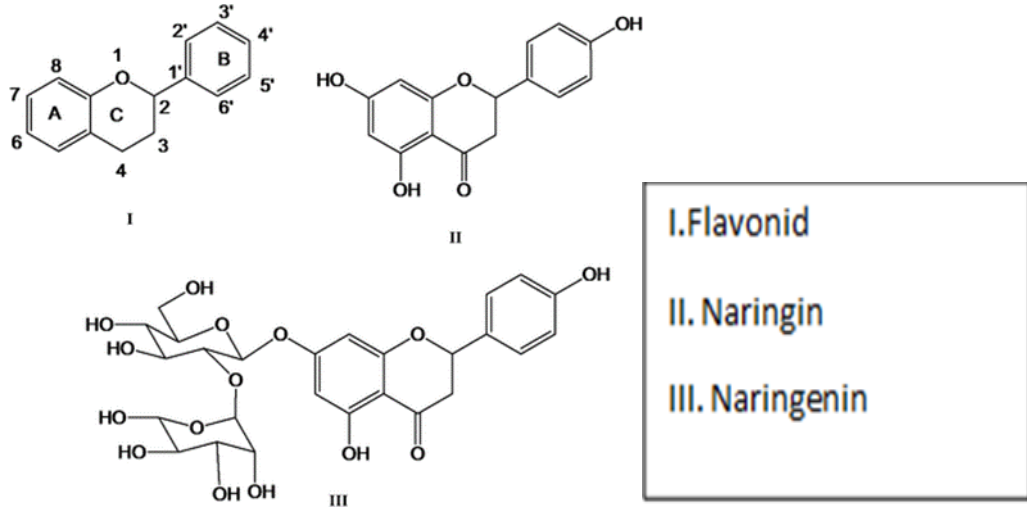


Şekil 2.1. Siklofosfamid'in Karaciğerde Aktive Edilmiş Görüntüsü¹¹

Bu çalışmada üzerinde durulan CYP'nin karaciğerdeki etkisi ile yapılan araştırmalarda Subramaniam ve ark.¹⁷ çalışmalarını düşük doz siklofosfamide bağlı hepatotoksisite olarak belirlemiş ve 48 yaşındaki Çinli bir erkekte bulgular incelenmiştir. Yapılan incelemelerde ilk olarak düşük doz CYP hastada geçici hepatit ve kemik iliği baskılanması gibi yaralanmalara sebep olmuştur. Dozlar tekrar denenerek karaciğerdeki enzimlerin ayrıntılı dökümleri verilmiş ve düşük dozda siklofosfamidin karaciğerde hepatotoksite yol açtığı ispatlanmıştır. Çalışmanın sonucuna göre bu tedavi sürecinde iyileşmede kullanılan CYP'nin, yan etkilerinin önemszenmesi tavsiye edilmiştir.¹⁷

2.2. Naringin

Kanser tedavi sürecindeki etkisi araştırılan naringin, özellikle bilim dünyasının incelediği bir çeşit antioksidan olarak ta tanımlayabildiğimiz bir çeşit flavonoidtir. Flavonoidler, yapısal olarak 15 karbon atomu, 3 tane karbon zinciri 2 tane benzen zinciriyle bağlanıp 3 zincir halinde bulunmaktadır.^{18,19}



Şekil 2.2. Basit Flavoidlerin Görüntüsü¹⁸

Şekil 2.2’de gördüğümüz basit flavoidler A zincirini oluşturmaktadır. Yapılarında asetat yol iziyle resorsinol ve floroglusinol sentezlemektedir. B zinciri şikimat yolundan yeniden oluşturulmuştur. Böylece radikal flavonoidler bağımsız davranarak benzer bitkilerde bir araya gelmişlerdir. Naringin, genellikle üzümde, domates kabuğunda, portakal ve greyfurt gibi turuncgillerde bulunmaktadır. Özellikle de naringenin meyvenin acı tadından sorumludur, bu yüzden greyfurtta bol miktarda bulunur. Greyfurt meyve suyu üretiminde naringin’in yarattığı acıyı kaldırmak için, naringinaz enzimi kullanılabilir.¹⁸⁻²²

Biyolojik etkilerinde, genel anlamda Tayvan’daki Çin Tıp Milli Araştırma Enstitüsü’nün araştırmalarına göre birçok ilaçta kullanılmaktadır. Fareler üzerinde yapılan deneylere göre hepatit C virüsüne sahip karaciğerde virüsün azalmasını sağlamış ve obezite, diyabet hastalıklarında şekere bağlı nöropatiyi azaltmış,¹⁸ hipertansiyonda faydalı olmuştur. Bağışıklık sisteminde de önemli rol oynayan naringin, yine fareler üzerinde bağımlı anti-depresan olarak kullanılabileceği ispatlanmıştır. Naringin, mitokondriyal disfonksiyonun hafifletilmesi yoluyla, Alzheimer hastalığının ICV-STZ kaynaklı deneysel paradigmasında bellek yetersizliğini iyileştirmiştir.¹⁹

Naringenin faydaları yanında dikkat gerektiren bazı bulgularda ortaya çıkmıştır.

İlaç-ilaç etkileşimine neden olabilecek CYP3A4 ve CYP1A2 de dahil olmak üzere bazı ilaç metabolize sitokrom P450 enzimlerini inhibe etmektedir.^{20,21} Naringin ve ilgili flavonoidlerin vücuda girmesi, bazı ilaçların bağırsak emilimini etkilemektedir. Bu durum dolaşımdaki ilaç seviyelerinde artış veya azalmalara yol açabilmektedir. İlaç absorpsiyonu ve metabolizma ile etkileşimden kaçınmak için, narenciye (özellikle greyfurt) ve diğer meyve sularının ilaçlarla tüketimi tavsiye edilmemektedir.²² Bunların yanı sıra naringin, anjiyogenezise neden olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımının bir inhibitörüdür.²³ Naringin, potasyum hidroksit veya başka bir kuvvetli baz ile muamele edildiğinde ve daha sonra katalitik olarak hidrojene edildiğinde, eşik konsantrasyonlarında şekerden 300-1800 kat daha tatlı olan bir naringin dihidrokalkona dönüştüğü de gözlemlenmiştir.

2.3. Karaciğer

Karaciğer, insan vücudunda en geniş ikinci organdır ve ortalama olarak 1500g ağırlığındadır. Diyaframın altında, mide ve bağırsakların üzerinde, karın boşluğunun sağ yukarı kısmında yer almaktadır. Karaciğer, iki kenar ve iki yüze sahiptir. Ön yüzü diyaframa, alt yüzü karın boşluğuna, arka yüzü ise karın arka duvarına bakmaktadır. Diyaframa yapışık, kubbe şeklindedir. Karaciğer dokusunun yüzü bağ doku ile kaplıdır ve bu bağ dokuya glisson kapsülü denilmektedir. Karaciğerin gelişiminde, loblar birbirinden farklı boyutta gelişirler. Yaklaşık olarak, sağ lobun sol loba oranı 6 katı kadardır. Rengi koyu kırmızı ya da kahverengi tonlarındadır.

Karaciğerin gelişimi ilk olarak embriyoda başlar.²⁴ Prenatal dönemde, karaciğerin önemli işlevlerinden biri hemopoezis'dir. Karaciğerde kan yapımı embriyonal hayatın 6. haftasında başlamakta ve doğuma doğru gittikçe azalmaktadır. Doğumda bu oran toplam vücut ağırlığının %5'ini oluşturmaktadır.²⁵

Karaciğer arteriyel ve venöz kanalla beslendiği için diğer organlardan

ayrılmaktadır. Portal ven ve hepatik arter, afferent kan akımını sağlamaktadır. Karaciğere gelen kanın %25'ini hepatik arter sağlarken %75'ini portal ven sağlamaktadır. Karaciğer vücudumuzun en büyük lenf kaynaklarından^{24,25}

Hepatositler; 30-40 mikron çapında olup, mikrovilluslar içermekte ve total karaciğerin %80-88'ini oluşturmaktadırlar. Bağırsaklardan emilen besin maddeleri hepatositlerde işlenmektedir. Hepatositlerin nükleusları büyüktür. Yaklaşık %25'i çift nükleusludur.²⁵ Hücrenin organelleri endoplazmik retikulum, mitokondri, lizozomlar, peroksizomlar ve Golgi aygıtıdır. Mitokondriler, oksidatif fosforilasyonda görevlidir. Golgi aygıtı, makromoleküllerin hücre sekresyonunda, paketlenmesinde görev almaktadır. Endoplazmik retikulum granüllü ve düz olmak üzere iki kısımdan oluşur. Hücrenin yapısal proteinleri ve plazma proteinleri granüllü endoplazmik retikulumda yapılırken; yağ asitleri, fosfolipidler ve trigliseridlerin metabolizmalarında düz endoplazmik retikulum rol oynamaktadır. Buna ilave olarak kolesterol ile safra asitleri de burada yapılmaktadır. Lizozomlar da çeşitli maddelerin katabolizma ve sindirimlerini sağlayan veziküllerdir. Peroksizomlar, hidrojen peroksiti (H_2O_2) oluştururlar.²⁶

2.3.1. Karaciğerin Görevleri

Kan yolu ile gelen bakteriler ortadan kaldırılır. Karaciğer; karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında, vitamin, mineral ve glikojen gibi maddelerin depolanmasında görev alır.²⁷ Böbrekten atılamayan zararlı ürünleri hepatositlerde oksidasyon ve konjugasyon yolu ile zararsız hale getirir.

Ayrıca karaciğer; glikoproteinler, albumin, lipoproteinler, protrombin, fibrinojen ve non-immun globülinler hepatositlerde üretilmektedir. Tiroksin, büyüme hormonu, insülin, glukagon gibi hormonların modifikasyonunun yapıldığı yerdir.²⁸

Fötal hayatta başlangıçta alyuvarlar karaciğerde yapılır. Plazma proteinlerinin

oluşumunda görev alır. Safraı üretir ve salgılar. Safra artık maddelerinde zararlı bakterilerin üremesine engel olur. Üre sentezini gerçekleştirir. Karaciğer hücreleri vücut savunmasına yardımcı olurlar.^{29,30}

2.4. Enzimler

Biyokimyasal reaksiyonların çoğu enzimler tarafından gerçekleştirilir. Enzimler kendilerinde bir değişiklik oluşturmada hücre içinde meydana gelen reaksiyonların hızına etki etmektedirler.³¹⁻³⁵

2.4.1. Enzimlerin genel özellikleri ve yapıları

Enzimler, biyolojik aktivitelerin sürdürülmesini sağlayan kimyasal tepkimelerin hemen hemen tamamını hızlandıran, tepkimede tüketilmeyen ve tepkime sonunda kendisinde bir değişim olmayan, dolayısıyla tekrar tekrar kullanılabilen biyolojik katalizörlerdir.^{32,33}

Enzimler çok etkili ve spesifik katalizörlerdir. Enzimler substratları için oldukça spesifiktirler. Bazı enzimler benzer yapıda bir grup molekül üzerine etki ederken bazıları tek bir molekül türü üzerine etki etmektedir. Birçok enzim substratın sadece tek bir stereo izometri üzerine etki eder. Yakın zamanda nonprotein bir biyolojik katalizörün keşfedilmesine kadar bütün enzimlerin protein yapısında oldukları biliniyordu. Protein yapısında olmayan katalizör RNA molekülüdür. Bu istisna dışında diğer enzimler protein yapısında olup bu yapının genel özelliklerini taşımaktadır. Bazı proteinler tersiyer yapı kazandıktan sonra iki veya daha fazla polipeptid zinciri bir araya gelerek daha ileri bir yapısal organizasyona girmektedir. Bu ortak yapıda bulunan her bir protein birimine subütine veya monomer denir. Proteinlerin çoğu bu yapıyı kazandıktan sonra işlevsellik kazanmaktadır.³¹⁻³⁵

Enzim proteinlerinde de polipeptid, sekonder, tersiyer ve bazı hallerde kuaterner yapı gösterir. İki veya daha fazla monomerden veya subüniteden meydana gelmiş olan

enzim olan enzim moleküllerinin alt birimleri daha üst yapılar meydana getirmek üzere belli bir düzen dahilinde bir araya gelmektedir ve kuaterner yapıyı oluşturmaktadırlar. Enzim molekülleri genellikle bu formda bulunurlar. Tek bir polipeptid zincirinden meydana gelmiş enzim sayısı azdır. Enzimlerde protein kısmından başka protein olmayan ve kofaktör denilen bir kısım daha bulunur. Kofaktörler birçok enzimin katalitik aktivite gösterebilmesi için gerekli olan maddelerdir. Kofaktörler inaktif olan protein yapısındaki apo enzimlerin, aktif holo enzime çevrilmesi için gerekli kimyasal maddelerdir. Bunlar ikiye ayrılır.^{31,32,34,35}

1. Esansiyel iyonlar İkiye ayrılır:

- a. Aktivatör iyonlar: Enzime gevşek olarak bağlı olup, genellikle substratla bağlanmaya iştirak ederler.
- b. Metal iyonları veya metallo proteinler: Enzime sıkı olarak bağlıdırlar ve katalik reaksiyona direkt olarak iştirak ederler.

2. Organik bileşikler (Koenzimler). İkiye ayrılırlar:

- a. Kosubstratlar. Enzime gevşek olarak bağlıdırlar.
- b. Prostetik gruplar. Enzime sıkı olarak bağlıdırlar.

Enzimler hücre içindeki mitokondrilerde protein senteziyle sentezlenmektedirler. Her protein bir gen tarafından üretilir ve görevlendirilir. Buna bir gen bir enzim hipotezi denir. Dolayısıyla her enzimin aminoasit dizilimi farklıdır. Üretilen enzimlerin çoğu hücre içi amaçlar için kullanılır. Sentezlendikleri hücre içinde kalarak katalitik etkisini burada gösteren enzimlere endoenzimler denir. Ancak pepsin, kimotrisin, tripsin gibi bazı enzimler yapıldıkları hücrenin dışına salınır. Bu enzimlere ekzoenzimler denir. Hücrede yapıldıktan sonra dışarıya salınan sindirim enzimleri, yapıldıkları hücreye zarar vermemeleri için zimojen (proenzim) şeklinde bulunur ve sonra aktif hale dönüşürler.³²

2.5. Karaciğer Enzimleri

Karaciğer enzimleri; AST (aspartat aminotransferaz, eski terminolojide SGOT), ALT (alanin aminotransferaz, eski terminolojide SGPT) ve ALP (alkalen fosfataz)'dir. İlk iki enzim hepatositlerde sentezlenmektedir; sonuncusu ise safra kanalı epitel hücrelerinde sentezlenmektedir.³³ Bu enzimler kanda akut ve kronik akciğer hasarı sonucunda artmaktadır. Karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde hepatosellüler hasarın, hepatobilier tıkanmadan ayrılması oldukça önemlidir. Parankim hasarı ile görülen hastalıklarda AST ve ALT yarar sağlamaktadır. Karaciğerlerin akut inflamatuvar olaylarda ALT düzeyinde görülen artış, AST değerinden fazladır. Aşırı hücre hasarında mitokondrial AST salınımında artış olduğu için AST/ALT oranı yükselmektedir.³⁴

2.5.1. Aspartat Aminotransferaz (AST)

Önceleri serum glutamic oxalacetic – transaminase (SGO-T) olarakta bilinen³⁵ aspartat aminotransferaz (AST), klinik amaçla serumda sıkça bakılmaktadır. Ayrıca (AST), organ spesifiği olmayan bir enzimdir. Aspartat aminotransferaz (AST), L-aspartat ve α -ketoglutarat'ın oksaloasetat ve glutamata transaminasyonunu katalize etmektedir. B6 vitaminin aktif metaboliti olan Piridoksal 5'-fosfat, aspartat aminotransferaza sıkıca bağlanan bir kofaktördür ve enzimin aktivitesi için gereklidir. Bu vitaminin alımındaki eksiklik enzim aktivitesinde azalmaya sebep olmaktadır.³⁶ Karaciğerin hepatosit hücrelerinde, kalp kası hücresinde, iskelet kasları hücrelerinde, böbrek dokusu ve plasenta hücrelerinde bulunmaktadır. Bu dokuların nekrozu şekillendiğinde serum AST konsantrasyonunda artış görülmektedir. Hepatositlerin içinde bulunan AST nin % 60-80'i mitokondride bulunurken diğer bir kısmı çözünür formda sitoplazmada bulunmaktadır. AST nin mitokondriyel formunun salınımı için membran permeabilitesinde değişime neden olan harabiyetten daha şiddetli bir bozukluğun olması gerekmektedir. Sonuç olarak AST aktivitesindeki artış, ALT

artışından daha geç gerçekleşmektedir. AST nin konsantrasyonundaki artış en sık hepatoselüler hastalıklarda görülmektedir.^{37,38}

AST, karaciğer haricinde çizgili kaslarda, beyin, pankreas ve kan hücrelerinde bulunur.³⁹ AST hem sitozolik hem de mitokondriyal izoenzimdir. Aminotransferazlar, karaciğer hasarını ve nekrozunu belirlemede en fazla kullanılan enzimlerdir. Ardından, diğer karaciğer hastalıklarında da bu enzimin yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Sonraki çalışmalarda ise, AST ile birlikte ALT yüksekliği de belirlenmiştir. Bu testlerdeki yükseklik, birçok karaciğer hastalığında mevcuttur. Bu yüzden hastalıkların ayırıcı tanısında sınırlı bir değere sahiptir.⁴⁰

İlaçların, bitkilerin veya toksinlerin aminotransferaz artışına neden olduğu bilinmektedir. İlaç, bitki veya toksin kullanımı sonucu gelişen aminotransferaz artışı hafif derecede olabileceği gibi karaciğer yetmezliğine kadar da gidebilmektedir. İlaç, bitki veya toksin alımında genellikle 1-2 ay içerisinde aminotransferaz artışı meydana gelebilir.³⁹

2.5.2. AST'nin etki mekanizması

AST önemli bir transaminazdır. Sistemik ismi E.C.2.6.1.1, L-aspartat; 2-Oksoglutarat aminotransferazdır. Bu enzim L-aspartat'ın amino grubunun α -ketoglutarat'a taşınmasını katalizlemektedir. Bu tepkimenin sonucu olarak L-glutamat ve oksaloasetat oluşmaktadır.⁴¹

2.5.3. Alanin Aminotransferaz (ALT)

Hepatositler, enzim yönünden zengin hücrelerdir, bunun nedeni organizmanın en aktif ve çeşitlilik gösteren enzimatik aktivitesine sahip olmalarıdır. Hepatositlerin bir nedenle yaralanmaları ve nekroza uğramaları halinde bu enzimlerin sirkülasyondaki düzeyleri de artış göstermektedir. Bu enzimlerin en bilineni sitozolik fraksiyonda yer alan ALT'dir.³³

Önceleri glutamik piruvat transaminaz şeklinde bilinen ALT,⁴² glutamik asitten amino grubunu piruvat aside transfer ederek bir α -asit olan α -ketoglutarik asit ve alanin meydana getirmektedir. Bu reaksiyonda reverzibledir.

Glutamik asit + piruvik asit α -ketoglutarik asit + alanin³⁵

Alanin aminotransferaz diğer transaminazlarla beraber amino asit katabolizmasında ve organlar arası azot taşımada rol oynamaktadır.⁴³ ALT sitoplazmatik bir enzimdir. Hepatoselüler membran permeabilitesinin artışında hücre dışına salınımı artmaktadır. Yüksek serum ALT seviyesi hepatoselüler hasarın çok fazla olduğunu göstermektedir. ALT transferazlar grubunda yer almaktadır ve albumin metabolizmasında AST ile birlikte görev almaktadır.³³

ALT karaciğerde, kalp, iskelet kası ve böbrek te bulunur. ALT esas olarak bir karaciğer enzimi olup L-alanin ve glutamat arasında amino gruplarının transferini katalize eder.^{33,44} Piridoksal 5'-fosfat, ALT ve diğer aminotransferazlara sıkı şekilde bağlanan bir kofaktördür. AST de olduğu gibi B6 vitamininin alınımındaki yetersizlik enzim aktivitesinde azalmaya sebep olur.^{45,46} Serum ALT 1950'lerden beri hepatoselüler hasarın bir göstergesi olarak kabul edilmiştir.⁴⁷

AST ve ALT ölçümleri için serum numunesi laboratuvar ısısında 48 saat, buzdolabında 2 hafta dayanıklılığını korur. Kaynağının karaciğer olmasından dolayı karaciğer hastalıklarında ALT, kalp hastalıklarında AST daha önemlidir.⁴⁸

2.5.4. ALT'nin etki mekanizması

Alanin aminotransferaz enziminin sistematik ismi E.C.2.6.1.2., 2-Oksoglutarat aminotransferazdır. Bu transaminaz, L-alanin'in amino grubunu α -ketoglutarat'a aktarır, bir yandan glutamat, diğer yandan da piruvat meydana getirir.⁴¹

2.5.5. Ratlarda ALT enzim düzeylerinin değiştiği durumlar

Serum ALT 1950'lerden itibaren hepatoselüler hasarın bir göstergesi kabul

edilmiş ve tanı aracı olarak kullanımı yaygınlaşmıştır.⁴⁷ Çalışmaların sonucunda, karaciğer harabiyeti, kimyasal ajanlara bağlı zehirlenmeler, böbrek harabiyeti, kronik ve akut hepatitis, beslenme bozuklukları, yüksek ısı, stres ve açlık gibi durumların ratlarda serum ALT düzeyini değiştirdiği gözlenmiştir.^{49,50}

2.5.6. Alkalen Fosfataz (ALP)

ALP; bir hidroliz enzimidir. Nükleotitler, proteinler ve alkaloidler olmak üzere çeşitli moleküllerden fosfat gruplarının koparılmasını sağlarlar. Spesifik olmayan enzimlerin bir izoform grubudur. ATP'nin defosforilasyonunu katalize etmektedir. Alkalen fosfataz vücutta yaygın bir şekilde bulunur. Kemik doku hücrelerinden osteoblastlarda, bağırsak mukoza hücrelerinde, böbrek tübüler hücrelerinde, karaciğerde safra kanalı epiteliyal hücrelerinde, hepatositlerde ve plasentada yüksek konsantrasyon da bulunur. Her doku farklı Alkalen fosfataz izoenzimine sahiptir.⁵¹ Fosfat gruplarının transferinde gerekli izoenzimler grubundan oluşan Alkalen fosfataz, karaciğer, kemik, plasenta, barsak, böbrek ve lökositlerde bulunmasına karşın %80'den fazlası karaciğer ve kemik kaynaklı olarak bulunmaktadır.^{33,35, 52}

Bu enzim kemik, karaciğer, bağırsak ve plasenta tarafından oluşturulur ve safra yoluyla itrah edilir. Serumda alkalın fosfataz aktivitesi; karaciğer ve safra yolları ile kemik hastalıklarında anlamlı olarak değiştiğinden klinikte bu enzimin değeri önem taşır. Karaciğer hasarı, safra yollarının tıkanıklığı gibi patolojilerde ve kemik tümörlerinde bu enzimin seviyesi artar.^{33,35, 52}

2.5.7. ALP'nin etki mekanizması

Alkalen fosfataz enziminin sistematik ismi E.C.3.1.3.1.'dir. Fosforilasyon ve defosforilasyon metabolizmalarında önemli işlevleri olan ALP, Mg⁺⁺ varlığında p-nitrofenil ve inorganik fosfatın hidrolizini katalizlemektedir. Sonuçta p-nitrofenol ve inorganik fosfor oluşmaktadır.^{35,41}

2.5.8. Ratlarda AST ve ALP enzim düzeylerinin değiştiği durumlar

Yapılan çalışmalarda özellikle karaciğer ve böbrek harabiyetlerinde, hepatitis, yüksek ısı, açlık, stres ve kimyasal ajanlarla olan zehirlenmelerde beslenme bozukluklarında ve büyüme çağında serum AST ve ALP düzeyinin değiştiğini göstermektedir.^{49,50}

Ratlarda karaciğer hasarının belirlenmesinde AST ve ALP enzimleri dikkate alınmaktadır. AST karaciğer, kalp, kas, beyin, pankreas, böbrek, akciğer gibi pek çok organ ile akyuvar ve alyuvarlarda de yoğun olarak bulunmaktadır. Buna karşılık ALT ise yalnızca yoğun olarak karaciğerde bulunur.⁵³⁻⁵⁵ Karaciğer hastalıklarında sağlıklı bireylere göre AST ve ALT seviyeleri oldukça fazla artış gösterir. Ağır ve orta şiddette ki alkolik karaciğer harabiyetinde de bu enzimlerin miktarlarında yükselme olur. Ama bu yükseliş alkolik olmayanlara nisbeten oldukça azdır. Kronik hepatitlerin ve akut viral hepatitlerinin hafif vakalarında ve ilaca bağlı hepatitlerde serum aminotransferazları orta derecede artmaktadır.^{53,56}

Bazı karaciğer hastalıklarında AST/ALT oranı tanıya yardımcı olabilir. Alkolik karaciğer hasarında AST/ALT oranı artarken, alkolik olmayan karaciğer hastalıklarında bu oranın azaldığı ifade edilmektedir. Pridoksal-5-fosfat eksikliği alkolik karaciğer hastalıklarında meydana gelmektedir. Pridoksal-5-fosfat her iki aminotransferazın yapımı için de elzemdir, bu vitamin hepatik ALT'yi daha çok düşürerek bu oranın yükselmesini sağlamaktadır.^{53,56,57}

AST/ALT oranının kullanılması alkole bağlı olmayan karaciğer hastalıklarını alkole bağlı olan karaciğer hastalıklarından ayırmak için bazı araştırmacılar tarafından önerilmektedir. AST'nin ALT'ye oranı alkole bağlı karaciğer hastalıklarında biraz daha artmaktadır. AST/ALT oranı 1.5'ten büyük ise hasarın alkole bağlı olduğu, 1'den küçük ise alkole bağlı olmadığı hatıra getirmektedir.^{54,56,57} Alkolik hepatiti diğer karaciğer

hastalıklarından ayırmada mitokondrial AST / Total AST oranı kullanılabilir. AST nin ALT ye oranına DeRitis oranı denir. Bu oran normalde AST/ALT=1 dir. Bazen hafif yüksek çıkabilir. DeRitis oranı alkolik karaciğer hastalığında tanı amaçlı kullanılabilir. ALT normal iken veya normale yakın iken oranın 3 ile 1 arasında olması diagnostiktir. AST ve ALT oranında alkolik hepatitte ılımlı bir artış görüldüğü bildirilmektedir.^{53,54,57,58}

Karaciğer enzimleri üzerine CYP nin de olumsuz etkileri bulunmakta olup son yapılan çalışmalarda CYP'nin 100 mg/kg dozunun Swiss farelerinin karaciğer dokularında malondialdehyde (MDA) seviyelerini artırarak ve antioksidan savunmasını azaltarak karaciğerde oksidatif strese neden olduğu, karaciğer enzimleri ile bilirubinin seviyelerini artırdığı da ifade edilmektedir.⁵⁹⁻⁶⁴

3. MATERİYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Hayvan Materyali

Bu çalışmanın hayvan materyali Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edildi. Hayvanlara çalışma süresince uygun koşullarda bu merkezde bakıldı ve canlı materyal üzerindeki işlemlerin tamamı bu merkezde gerçekleştirildi. Çalışma Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 30.06.2016 tarih ve 75296309-050.01.04-E.1600158878 sayılı yazısında belirtilen Etik Kurul Raporunun 121 nolu kararı ile onaylandı. Araştırmada deney hayvanı olarak yaklaşık 200-250 g ağırlığında, 40 adet erişkin Sprague Dawley ırkı erkek ratlar kullanıldı. Gruplarda yeterli örneğin sağlanabilmesi için her bir grupta 8 rat kullanıldı ve 5 grup oluşturuldu (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Deneysel gruplar ve gruplardaki deney hayvanı sayıları

Gruplar sayısı	Grup isimleri	Hayvan sayısı
Grup 1	Sağlıklı (Kontrol)	8
Grup 2	CYP (200 mg/kg)	8
Grup 3	50 mg/kg Naringin+CYP	8
Grup 4	100 mg/kg Naringin+CYP	8
Grup 5	100 mg/kg Naringin	8

Tüm hayvanlar standart bakım ve besleme şartlarına tabi tutuldu. Grup 1'e 10 gün boyunca intra gastrik (i.g.) olarak serum fizyolojik (1ml) verildi. Grup 2'ye 10 gün boyunca i.g. serum fizyolojik verildi ve 10.gün tek doz intra peritoneal (i.p.) CYP (200 mg/kg) verildi. Grup 3 ve 4'e 10 gün boyunca sırasıyla serum fizyolojikte çözündürülmüş 50 ve 100 mg/kg dozunda i.g. Naringin uygulandı ve 10. gün Naringin enjeksiyonundan sonra tek doz CYP (200 mg/kg, i.p.) uygulaması yapıldı. Grup 5'e ise 10 gün boyunca

yalnızca serum fizyolojikte çözdürölmüş 100 mg/kg dozunda i.g. Naringin uygulandı. CYP uygulamasından 48 saat sonra yani deneyin 12. gününde ratlar tiopental sodyum (20 mg/kg) ile anestezi altına alınarak intra kardiyak kan örnekleri alındı ve servikal dislokasyon metodu ile sakrifiye edildi. Elde edilen kan ve serum örneklerinde karaciğer enzimlerinin analizleri yapıldı.

Çalışmalar sonunda elde edilen kantitatif değerler SPSS 20.00 istatistik veri programında ikiden fazla bağımsız grupların istatistiksel analizinde kullanılan one-way ANOVA sonrası Duncan testi uygulanarak değerlendirildi.

3.2. Metot

3.2.1. Aspartat Aminotransferaz (AST) Tayini

Serumlarda aspartat aminotransferaz (AST) değerleri enzimatik-kinetik olarak Abbott marka kit (AST, 8L91-20 ve 8L91-40 30- 4255/R3)) kullanılarak otoanalizöründe tayin edildi.

3.2.2. Alanin Aminotransferaz (ALT) Tayini

Serumlarda alanin aminotransferaz (ALT) değerleri enzimatik-kinetik olarak Abbott marka kit (ALT, 8L92-20 ve 8L92-40 30-4106/R2) kullanılarak otoanalizöründe tayin edildi.

3.2.3. Alkalen Fosfataz (ALP) Tayini

Alkalen fosfataz (ALP) tayini ise kolorimetrik yöntemle yapıldı. Serum alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri kolorimetrik yöntemle Shimadzu UV 120 spektrofotometrede 405 nm dalga boyunda Alkaline Phosphatase Assay Kit (Colorimetric) (ab83369) kullanılarak ölçöldü (Alkalen fosfataz (ALP)).

4. BULGULAR

Çalışma sırasında intra peritoneal CYP ve serum fizyolojik uygulanırken ratların huzursuz, gergin, saldırgan ve korku içinde oldukları görüldü. Huzursuzluğa bağlı olarak ratlarda dışkı ve idrar kaçırmalarından dolayı rectal bölgelerinin kirlendiği saptandı. Kontrol grubundaki ratların davranışları, serum fizyolojik uygulanmasının ardından normale döndü. Deneme gruplarında ki ratlarda CYP uygulanmasının ardından hipoaktif, depresif bir davranış sergiledikleri tespit edildi. Ratların hareketsiz kaldığı, ayaklarını karın bölgesine doğru çektikleri ve kuyruklarını bacak aralarına ve vücutlarına yapıştırdıkları görüldü.

Çalışmadan elde edilen karaciğer enzim değerleri aşağıdaki tablolarda ve şekillerde verilmektedir. Tablo 4.1 ve Şekil 4.1’de görüldüğü gibi AST, ALT ve ALP değerleri Kontrol grubunda 58 ± 11 , 32 ± 8 , 38 ± 6 ; CYP grubunda 237 ± 42 , 168 ± 44 , 74 ± 11 ; Naringin 50 + CYP grubunda 223 ± 33 , 158 ± 42 , 62 ± 9 ; Naringin 100 + CYP grubunda 117 ± 25 , 07 ± 24 , 48 ± 8 ; Naringin 100 grubunda ise 54 ± 9 , 31 ± 7 , 36 ± 6 sırasıyla olarak bulundu. Kontrol grubundan elde edilen değerlere göre CYP verilen gruplarda ki AST, ALT ve ALP değerlerinin tamamında $p<0.001$ düzeyinde artış söz konusudur. Naringin 50+CYP ve Naringin100+CYP verilen 2 grupta ki değerlerden bazıları yalnızca CYP verilen değerlere göre istatistiki bağlamda anlamlı olmak üzere çok azalmıştır ($p<0.05$). Naringin 100 grubundan elde edilen veriler Kontrol grubu değerleri ile birbirine çok yakın ve istatistiki bağlamda da anlamsızdır.

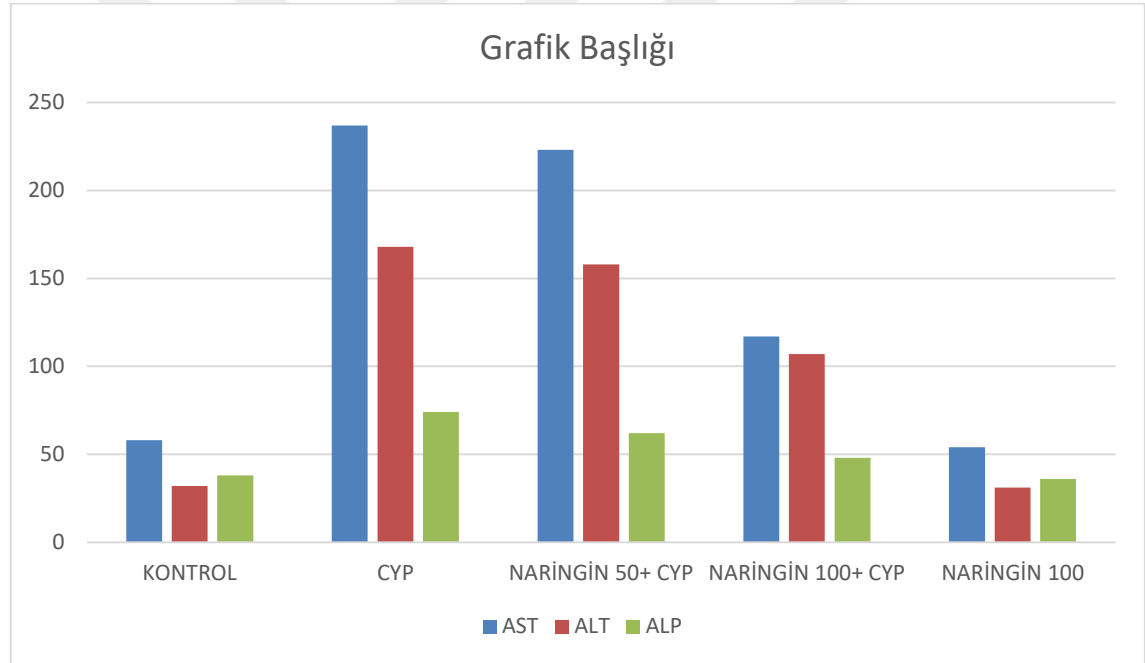
Tablo 4.1. Kontrol ve deneme gruplarında serum AST, ALT ve ALP enzim düzeyleri (X±SD,)

Gruplar	Aspartat Aminotransferaz (AST) (U/L) Ortalama ± St. Sapma	Alanin Aminotransferaz (ALT) (U/L) Ortalama ± St. Sapma	Alkalen Fosfataz (ALP) (U/L) Ortalama ± St. Sapma
Kontrol	58±11 ^a	32±8 ^a	38± 6 ^a
CYP	237±42 ^b	168±44 ^b	74± 11 ^b
Naringin50+ CYP	223±33 ^b	158±42 ^b	62± 9 ^b
Naringin 100+CYP	117±25 ^c	107±24 ^b	48± 8 ^c
Naringin 100	54±9 ^a	31±7 ^a	36± 6 ^a

Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arası fark istatistik olarak önemlidir

^{a,c} : p<0.05

^{a,b; b,c} : p<0.001



Şekil 4.1. Kontrol ve deneme gruplarındaki AST, ALT ve ALP düzeyleri

Şekil 4.1’de de görüldüğü CYP nin etkisiyle AST, ALT ve ALP enzim değerlerinin önemli ölçüde yükseldiği, istatistiki bağlamda bazı değerlerde p<0.05 bazı değerlerde ise p<0.01 düzeyinde anlamlı çıktığı görülmektedir.

Tablo 4.2. Kontrol ve deneme grubundaki ratlarda AST/ALT oranları

Gruplar	Aspartat Aminotransferaz (AST) (U/L) Ortalama $\pm$ St. Sapma	Alanin Aminotransferaz (ALT) (U/L) Ortalama $\pm$ St. Sapma	AST/ALT
Kontrol	58 $\pm$ 11 ^a	32 $\pm$ 8 ^a	1.81
CYP	237 $\pm$ 42 ^b	168 $\pm$ 44 ^b	1.41
Naringin50+ CYP	223 $\pm$ 33 ^b	158 $\pm$ 42 ^b	1.41
Naringin 100+CYP	117 $\pm$ 25 ^c	107 $\pm$ 24 ^b	1.09
Naringin 100	54 $\pm$ 9 ^a	31 $\pm$ 7 ^a	1.74

Tablo 4.2’de de görüldüğü gibi AST/ALT oranı Kontrol Grubunda 1.81; CYP grubunda 1.41; Naringin50+CYP grubunda 1.41; Naringin 100+CYP grubunda 1.09; Naringin 100 grubunda ise 1.74 sırasıyla olarak bulundu.

5. TARTIŞMA

Çağımızın hastalığı olarak tanımlanan kanser canlılarda pek çok sistemi etkilemekte ve davranışsal değişikliklere neden olmaktadır. Kanser tedavisinde en sık kullanılan yöntem cerrahi müdahale, ilaçla (kemoterapi) ve ışınlı tedavidir. Bu tedavilerin uygulama şekilleri ise neoplastik hücreler öncelikle cerrahi ya da radyasyon tedavisiyle azaltılıyor veya gelişimi yavaşlatılmaya çalışılıyor olmasıdır. Daha sonra kemoterapi, immunoterapi ya da bu iki tedavi şeklinin birlikte uygulanması ile süreç devam eder. Kemoterapinin uygulanmasının temel amacı, sağlıklı hücrelerin korunmasını sağlayarak kanserli hücrelerin oluşturduğu tümörlerin büyümesini yavaşlatmak ve hatta yok etmektir. Kanser tedavisinde CYP en yaygın olarak kullanılan antikanser ajanlardan birisidir. Vücudumuzda pek çok organda fonksiyon bozukluğuna yol açan kanserin karaciğerin fonksiyonları ve karaciğer enzimleri üzerine de önemli etkiler yapmaktadır.⁶⁵ Siklofosamid uygulanan ratlarda naringinin karaciğer enzimlerinden AST, ALT ve ALP üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalara çok fazla rastlanılmamaktadır.⁶⁶⁻⁶⁹

Antikanserojen ajan olan CYP bir ön ilaç olduğundan in vitro şartlarda etkili değildir.⁶⁶ Ancak karaciğerde mikrozomal oksidaz sisteminin etkisiyle (sitokrom P-450) 4-hydroxycyclophosphamide dönüşür ve sonrasında periferik doku ve tümör hücrelerinde aldophosphamide ve daha sonra da acrolein ile phosphamide hardalına dönüşmektedir. Acrolein hücrede reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve nitrik oksitin üretimini aktive etmektedir.⁶⁷ Bu iki bileşiğin oluşması da peroksinitrit oluşumuna neden olmaktadır. Peroksinitrit ise hücredeki DNA, proteinler ve lipitler için son derece hasar verici bir bileşiktir.⁶⁸ Artrit, sistemik lupus eritematoz, skleroderma,

glomerulonefritis, kronik intersitisyel pnömoni, multiple sklerozis ve organ nakli gibi diğer nonmalignant hastalıklar da CYP'nin kullanım alanlarıdır.^{68,69}

CYP'nin kusma, bulantı, deride lezyonlar, ağız yaraları, sistit, adet siklusunun olmaması gibi yan etkileri bulunmaktadır.⁶⁹ CYP ayrıca gonadal toksisiteye neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar neticesinde CYP ile tedavi edilen hastalarda oligospermi ve azospermi insidensinde artma olduğu görülmüştür.⁷⁰ CYP toksikasyonu kan tablosunda da değişimlere neden olup, CYP toksikasyonu neticesinde anemi ve nötropeni tablosu görülmektedir.⁷¹ Yüksek dozlarda CYP ölümcül kardiyomiyopati ile birlikte kardiyak dekompenzasyon gibi akut kardiyotoksisiteye neden olmaktadır. Ayrıca, CYP'nin kemoterapi ve kök hücre naklinden sonra kullanımının kardiyak ve vasküler toksisiteye neden olduğu belirtilmiştir.⁷²⁻⁷⁵ Akut kardiyotoksisite durumunda ise kalbin sistolik fonksiyonlarında bir azalma meydana geldiği belirlenmiştir.^{76,77} Nefrotoksisite, CYP'nin en sık karşılaşılan yan etkilerinden birisidir.^{78,79} CYP uygulaması yapılan hastalarda glomerular filtrasyon hızının azalması ile birlikte glomerular toksisite %10 oranında görülmektedir.⁸⁰ Ayrıca CYP uygulaması sonrasında glikoz, fosfat, bikarbonat ve amino asitlerin aşırı üriner sekresyonunun olduğu da belirlenmiştir.⁸¹ CYP'nin karaciğer üzerine de olumsuz etkileri bulunmakta olup son yapılan çalışmalarda CYP'nin 100 mg/kg dozunun Swiss farelerinin karaciğer dokularında malondialdehyde (MDA) seviyelerini artırarak ve antioksidan savunmasını azaltarak karaciğerde oksidatif strese neden olduğu belirlenmiştir.⁸² Antikanser ilaçların olası yan etkilerini ve oluşabilecek oksidatif stresi azaltmak için bazı antioksidatif ajanlar kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda CYP ile indüklenen hasar üzerine bazı antioksidanların etkileri rapor edilmiştir.⁸³⁻⁸⁶ Çelebi ve ark.⁸⁷ 2014'te idrar kesesi üzerine CYP'nin etkilerini araştırmışlardır. Şengül ve ark.⁸⁸ 2016'da ise CYP ile akciğer toksisitesi oluşturmuş ve quercitinin protektif etkilerini incelemişlerdir. Benzer bir

çalışmada ise Gelen ve ark.⁸⁹ 2016'da CYP ile oluşturulan kardiyotoksisite üzerine quercitinin koruyucu etkilerine bakmışlardır. Tüm bu literatür bilgileri ışığında ratlarda CYP uygulaması ile karaciğer enzimleri üzerine Naringinin etkileri ile alakalı yeterince literatür bilgiye de rastlanılmamıştır. Bu çalışmada CYP uygulaması yapılan ratlarda karaciğer enzimleri üzerine, alternatif tıpta yaygın olarak kullanılan, anti- apoptotik, anti-osteoporosis, anti-ülser, anti-oksidan, anti- inflamatuvar ve anti-karsinojenik etkilere sahip Naringin'in^{90,91} AST, ALT ve ALP üzerine etkilerini tespitini araştırarak literatüre katkıda bulunulması hedeflendi.

Ratlarda ki AST, ALT ve ALP düzeyleri ve karaciğer hasarları üzerine bazı araştırmalar yapılmıştır.⁹²⁻⁹⁴ Bu araştırmacılardan Agrawal ve Gupta⁹² (2013a), ısı ve ACTH stresinin karaciğer hasarı üzerine farklı çalışmalarda etkisini, yine benzer şekilde Gencer ve Çınar⁹⁵ ACTH kullanılarak oluşturulan stresin karaciğer enzimleri üzerine etkilerine bakmışlardır. Diğer araştırmacılar ise alkolün karaciğer hasarına etkisine ve AST, ALT ve ALP üzerine etkilerini araştırmışlardır.^{55,56,96-100}

Wistar cinsi yetişkin erkek ratlarda tekrarlanan ısı stresine bağlı karaciğer hasarında karaciğerin kendini yenileme yeteneği Agrawal ve Gupta⁹² (2013a) tarafından araştırılmıştır. Bu çalışma sonunda Kontrol grubunda ki ratlarda AST değerleri 111.67 ± 10.95 (U/I), ALT değerleri 43.8 ± 4.79 (U/I), ALP değerleri 203.1 ± 6.12 (U/I) olarak bulmuşlardır. Stres grubunda 2. gündeki alınan kandaki AST değerleri 123.00 ± 8.28 (U/I), ALT değerleri 52.8 ± 2.92 (U/I), ALP değerleri 232.1 ± 6.89 (U/I) olarak tespit etmişlerdir. Çalışmanın 5. Gününde serum AST değerleri 189.67 ± 14.38 (U/I), ALT değerleri 82.8 ± 2.92 (U/I), ALP değerleri 446.3 ± 25.53 (U/I) olarak saptamışlardır.

Agrawal ve Gupta⁹³ (2013b) bir başka çalışmalarında ise erkek ratlarda tekrarlanan orta dereceli ısı stresinin davranış değişiklikleri üzerine etkilerini incelemiş, 4'er saat ısı stresine maruz bıraktıkları ratlarda huzursuzluk, kafes içerisinde aşırı koşma hareketlerinin olduğunu saptamışlardır. Isı stresine maruz kalan ratlarda idrar yapma ve salya akıtma olgularının fazla olduğunu gözlemlemişlerdir. Yine bu ratlarda uyuşukluk, hipoaktivite, depresyon gözlediklerini ifade etmişlerdir. Araştırmamızda CYP uygulanan gruplarda ki ratlarda da benzer davranış hareketleri gözlenmişti. Bu bulgularımız da Agrawal ve Gupta⁹³ (2013b) nın araştırma bulgularıyla benzerlik göstermektedir.

Agrawal ve Gupta⁹⁴ 2014 yılında, önceki çalışmasına benzer olarak yaptıkları bir başka çalışmalarında da 4'er saat orta dereceli ısı stresinin karaciğer enzimleri üzerine etkilerini ve karaciğerin kendini yenileme yeteneğini ratlarda araştırmışlardır. Kontrol grubu AST, ALT ve ALP değerlerinin bir önceki çalışmadan elde ettikleri sonuçlarla çok yakın olduğu görülmektedir. Agrawal ve Gupta⁹⁴ 2014 de orta dereceli uzun süreli ısı stresiyile elde edilen sonucun bir defa da 50 IU (i.p.) ACTH uygulamasının ratlarda elde edilebileceğini ifade etmektedirler. Yine aynı araştırmacılar 2., 5. ve 10 günde oluşturulan ısı stresinin ve stresin süresi arttıkça organizmaya verdiği hasarın da arttığını belirtmektedirler.

Gencer ve ark.⁹⁵ 2015'te ACTH ile oluşturulan stresin ratlarda karaciğer enzimlerinden AST, ALT ve ALP değerleri üzerine etkilerine bakmışlardır. Araştırmacılar kontrol grubuna 0.5 ml izotonik serum verirken deneme grubuna 50 IU ACTH (Synacthen Depot) intraperitoneal (i.p.) olarak uygulamışlardır. Bu uygulamadan 3 saat sonra kan örneklerini almışlardır. Kontrol grubunda serum AST değerini 43 ± 8 (U/I), serum ALT değerini 25 ± 5 (U/I), serum ALP değerini 200 ± 34 (U/I)

olarak saptamışlardır. Stres oluşturulmuş Deneme grubunda ise serum AST değerini 129 ± 22 (U/I), serum ALT değerini 172 ± 15 (U/I) ve serum ALP değerini 452 ± 49 (U/I) olarak bulmuşlardır. ACTH uygulamasıyla oluşturulan stresin karaciğer enzim değerlerini önemli ölçüde yükselttiğini ve istatistiksel olarak ($p < 0.05$) düzeyinde anlamlı olduğunu ifade etmişlerdir. Sonuç olarak stresin hayati organlar üzerine olumsuz etkilerinin olduğunu ve stresin zamanında ortadan kaldırılmadığı takdirde vücutta geriye dönüşümsüz hasarlar meydana getirebildiğini belirtmişlerdir. Ratlarda yapılan bir başka çalışmada ise Zaidi ve ark.¹⁰¹ 2005'te strese A, E ve C vitamininin etkilerini araştırmışlar ve karaciğer üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Karaciğer enzimlerinden AST de artış olduğunu saptamışlardır.

Alkolün karaciğer enzimleri üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda; Nishimura ve Teschke⁹⁶ 1982' de, yine Teschke ve ark.⁹⁷ 1983'te serum AST ve ALT aktivitesindeki artışı, Glinsukon ve ark.⁹⁸ 1997'de serum ALT aktivitesinde artışı, serum AST aktivitesinde azalmayı bildirmiştir. Ayrıca Ishii ve ark.⁹⁹ 1998'de ise serum ALT aktivitesinde bir değişikliğin olmadığını belirtmiştir. Araştırmacıların farklı bildirimlerine karşın artık günümüzde AST ve ALT'nin kandaki seviyesinin karaciğer hücre harabiyetinin bir göstergesi olarak kabul gördüğü Samir ve ark.⁵⁶ tarafından kesinleştirilmiştir. Orta şiddette ve ağır alkoliklerin karaciğer hasarında bu enzim miktarlarında bir yükselişin olduğu, fakat bu yükselişin nonalkoliğe göre daha az olduğu yüksek kabul görmektedir.⁵⁶ Alkolik olmayan karaciğer hastalıklarında AST/ALT oranının azaldığı görülürken alkolik karaciğer hasarında AST/ALT oranı artmaktadır. Alkolik karaciğer hastalıklarında pridoksal-5-fosfat eksikliği olmaktadır. Bu enzim her iki aminotransferazın yapımı için de gereklidir, fakat karaciğerdeki

lokalizasyonu daha fazla olduğu için hepatik ALT'i daha çok düşürerek bu oranın yükselmesine neden olmaktadır.^{56,100}

Bir başka çalışmada ise Aşcıoğlu⁵⁵ 2005'de, kronik alkolik hale getirilen sıçanlarda likopenin etkisini araştırmıştır. Araştırma sonucunda kronik alkolik hale getirilen sıçanlarda serum AST ve ALT ativitelerinde bir artış belirlemiştir. ($p<0.05$). AST/ALT oranı alkolik karaciğer hastalığının iyi bir göstergesidir. Alkol verilen hayvanlarda, aminotransferazların tek tek artışından daha fazla, AST/ALT oranındaki artış dikkat çekicidir ($p<0.05$). Serum AST, ALT düzeyleri ve karaciğer doku örnekleri göz önüne alındığında likopenin, alkolle oluşan oksidatif stresi önleyici etkisi olduğu Aşcıoğlu⁵⁵ tarafından ifade edilmektedir.

Kanıt¹⁰² 1991'de 3-4 aylık 145 adet Spraque Dawley cinsi sıçanda yaptığı çalışmada hayvanları; kontrol erkek ($n=35$), kontrol dişi ($n=60$), stres erkek ($n=25$), stres dişi ($n=25$) olmak üzere 4 gruba ayırmış, kronik stresin çeşitli etkilerini araştırmıştır. Araştırmacı 4. haftadan itibaren 12-14 hafta süresince, haftada 5 gün, günde 3 kez 45 dakikalık sürelerle 6 cm çapında 12 cm yüksekliğinde cam silindirler içinde 4 adet ışıldak (100'er watt) ile aydınlatılan bir ortamda immobilizasyon ve ışık stresi uygulamış ve sonucunda kronik stresin erkekte ve dişide korteks ($p<0.022$), serebellum ($p<0.006$) ve hipokampus ($p<0.006$) bölgelerinde istatistik olarak anlamlı artışına neden olduğunu belirtmiştir. Kronik stresin, dişi sıçanlardaki siklus ve siklus içindeki östrus dönemi süresinin kısılmasına neden olduğunu ve bununda alınan kan örneklerindeki LH seviyelerinin yüksek olmasından kaynaklandığını belirtmiştir. Yukarıdaki çalışmada stres 100'er watt'lık projektörlerden elde edilen ışıkla sağlanmaktadır. Yapılan çalışmada stres, intraperitoneal olarak 50 IU ACTH verilerek belirlenmiştir. Stres nasıl oluşturulursa oluşturulsun her şekilde beyin fonksiyonları,

karaciğer, üreme fonksiyonları ve diğer hayati fonksiyonların üzerine etkileri kaçınılmazdır.

Başka bir çalışmada da, Yarcı¹⁰³ 2011' de 30 adet Wistar albino sıçanını üç gruba (kontrol, stres ve stres + agmatin) ayırarak, kronik strese maruz kalan hayvanlardaki davranışsal, biyokimyasal ve beyinde yapısal değişiklikler üzerine agmatin'in etkileri araştırılmıştır. Kontrol grubuna mevcut çalışmadaki metoda benzer şekilde bir stres oluşturunca uygulamadan yalnız serum fizyolojik enjekte edilmiş, stres grubuna kronik ön görülmeyen stres modelinde yer alan stresör uygulamış ve tedavi süresince serum fizyolojik enjekte edilmiş, stres + agmatin grubuna ise stres grubunun uygulamasından farklı tedavi olarak kronik stres uygulamasının beşinci haftasında günde iki defa 40mg/kg agmatin (i.p.) enjeksiyonu yapılmıştır. Çalışmanın sonunda stresin hayvanların kilo almasını anlamlı bir biçimde baskıladığını ($p<0.001$), stres grubunda kontrol grubuna oranla 3. haftadan itibaren azaldığını, zorunlu yüzdürme testinde hareketsiz kalma sürelerinin stres grubunda istatistiksel olarak ileri derecede arttığını ($p<0.001$), yükseltilmiş artı labirent testinde stres uygulanan grubun açık kolda kümülatif zamanın istatistiksel olarak ileri derecede azaldığını ($p<0.001$), beyin dokusundaki GSH düzeylerinin stres grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğünü ($p<0.001$), yine beyin dokusundaki MDA düzeyini stres uygulanan grupta diğer gruplara göre arttığını ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ($p<0.001$), myeloperoksidaz aktivitesinde stres uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde bir artış meydana geldiğini ($p<0.001$) tespit etmiştir. Ayrıca agmatin tedavisinin davranışsal, biyokimyasal ve yapısal değişiklikler üzerinde anlamlı bir düzelme sağladığı ve agmatinin stres yanıtının düzenlenmesinde önemli rolü olabileceği belirtmiştir. Yukarıdaki çalışmada diğer doku ve organlardaki stresin etkisine bakılırken

mevcut çalışmada karaciğer enzimlerindeki değişiklikler araştırılmıştır. Stresin sadece karaciğer üzerinde etkili olmayıp, birçok hayati fonksiyonu da etkilediği belirtilmiştir.

Topçu¹⁰⁴ 2009'da, 10–14 aylık Yeni Zelanda ırkı 7 gruptan oluşan 42 tavşan üzerinde yaptığı çalışmada ACTH'nin ve dekzametazon'un meydana getirdiği kardiyovasküler değişikliklere karşılık L-Karnitin'in koruyucu etkilerini araştırmıştır. Kontrol grubuna 14 gün boyunca günde iki defa 0,5 ml serum fizyolojik, ACTH grubuna ise bir günde iki kez 0.5 mg ACTH enjekte etmiştir. ACTH enjekte edilen gruplarda hırıltılı solunum, kilo kaybı, vücutta özellikle yüz ve karın bölgelerinde yağ birikmesi gibi klinik bulgulara rastlamış, ACTH uygulanan grupların diğer gruplara göre kalp atım sayıları açısından yüksek değerler gösterdiği, ayrıca CK-MB ve troponin değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğunu belirtmiştir. Yukardaki çalışmaya paralel olarak mevcut çalışmada da ACTH verilerek oluşturulan stresin karaciğer enzim seviyelerinin artmasının yanı sıra hırıltılı solunum, vücutta tüylerin idrarla ıslatıldığı ve hayvanlarda depresif bir durumun gözlemlendiği tespit edilmiştir.

Yaraş¹⁰⁵ 2000'de 3 aylık 120 adet dişi albino sıçanını 12 gruba eşit olarak bölüp değişik deneysel stres modellerinin görsel uyarılma potansiyelleri üzerine etkileri ve mekanizmasını araştırmak üzere bir çalışma planlamıştır. Çalışmada kullandığı sıçanları soğuk stresine (15 gün boyunca günde 15 dakika 5°C'lik soğuk odada bırakmış), hareketsizlik stresine (15 gün boyunca örgü tel yardımı ile günde 3 saat hareketsiz bırakmış), hareketsizlik ve soğuk stresine (15 gün boyunca soğuk stres 3 saatlik hareketsizlik stresinin son 15 dakikasında uygulamış) tabi tutmuştur. Çalışmada K (Kontrol grubu), S (Soğuk strese maruz bırakılan grup), H (Hareketsizlik stresine maruz bırakılan grup) ve HS (Hareketsizlik ve soğuk stresine maruz bırakılan grup) gruplarına serum fizyolojik enjekte etmiştir. Ayrıca S, H ve HS gruplarındaki plazma kortikosteron

($p<0.005$), beyin nitrit ve retina nitrit ($p<0.01$), beyin ve retina TBARS değerlerinin ($p<0.002$) kontrol grubuna oranla yükseldiğini belirlemiştir. Bu çalışmada strese maruz bırakılan sıçanların gergin, aşırı hareketli olmaları çalışmadaki bulgularla paralellik göstermektedir.

Ünal¹⁰⁶ 2010 yılında yaptığı bir çalışmada 24 haftalık 200-220 gr ağırlığındaki 48 (24 erkek, 24 dişi) adet Sprague Dawley ırkı ratları kontrol ve stres grubu olarak iki gruba ayırmıştır, stres grubunu 2 saat 4-6°C soğuk stresine maruz bırakmıştır. Kontrol grubuna göre soğuk stresinin Trioid bezine etkilerine bakmıştır. Stres grubunda T_3 ve T_4 değerinde düşüş olduğunu ancak yalnızca T_4 değerindeki düşüşün istatistiksel olarak ($p<0.05$) anlamlı olduğunu, trioid foliküllerinde hücre çapının strese bağlı olarak kontrol grubuna göre belirgin seviyede düşük olduğunu ve istatistiksel bakımdan anlamlı ($p<0.01$) olduğunu belirtmiştir. Stresin yapılan çalışmadaki karaciğer enzimlerini yükseltmesine karşılık yukarıdaki çalışmada tiroid foliküllerini baskılayıp, T_3 ve T_4 değerlerini düşürmesi de ne kadar geniş bir alana sahip olduğunu göstermektedir.

Öztabak ve Mengi¹⁰⁷ tarafından 80 adet BALB/c erkek fare kullanılarak yapılan bir araştırmada, Viscum album Agglutinin (VAA)'nın doz aşımı uygulamalarının serum, karaciğer ve böbrek aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), gamaglutamiltransferaz(GGT), alkalin fosfataz (ALP) ve kreatin kinaz (CK) enzim aktiviteleri üzerine olan etkisi incelenmiştir. Farelerden çalışmanın 2., 7. ve 15. günlerde kan ve otopsi çalışmaları yapılmıştır. Yapılan analizler sonucunda, kontrol gruplarına göre lektin deneme grubunda serum AST, ALT, GGT, ALP ve CK aktivitelerinde yükselme saptanmıştır. Araştırmacılar bu yükselmelerin VAA'nın toksik

etkisinden kaynaklanıyor olabileceğini ifade etmeleri bizim bulgularımızla örtüşmektedir.

Bu çalışmada ise AST, ALT ve ALP değerleri Kontrol grubunda 58 ± 11 , 32 ± 8 , 38 ± 6 ; CYP grubunda 237 ± 42 , 168 ± 44 , 74 ± 11 ; Naringin50+CYP grubunda 223 ± 33 , 158 ± 42 , 62 ± 9 ; Naringin 100+CYP grubunda 117 ± 25 , 07 ± 24 , 48 ± 8 ; Naringin 100 grubunda ise 54 ± 9 , 31 ± 7 , 36 ± 6 olarak bulundu. Kontrol grubundan elde edilen değerlere göre CYP verilen gruplarda ki AST, ALT ve ALP değerlerinin tamamında $p<0.001$ düzeyinde artış söz konusudur. Bazı araştırmacılar^{59-64,108-114} CYP'nin karaciğer enzimleri ve bilirubin seviyelerini arttırdığını da ifade etmektedirler. Bu bildirimler bizim bulgularımızla uygunluk göstermektedir. Naringin 50+CYP ve Naringin 100+CYP verilen 2 grupta ki değerlerden bazıları yalnızca CYP verilen değerlere göre istatistiki bağlamda anlamlı olmak üzere azalmıştır ($p<0.05$). Naringin 100 grubundan elde edilen veriler Kontrol grubu değerleri ile birbirine çok yakın ve istatistiki bağlamda da anlamsızdır. Elde edilen bu veriler literatürle paralellik göstermektedir.^{55,95} Naringinin CYP nin yan etkilerinin azaltılmasında alternatif bir flavonid olarak düşünülebileceğini akla getirmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak CYP uygulaması yapılan ratlarda karaciğer enzimleri üzerine, alternatif tıpta yaygın olarak kullanılan, anti-apoptotik, anti-osteoporosis, anti-ülser, anti-oksidan, anti- inflamatuvar etkilere sahip Naringin'in AST, ALT ve ALP düzeylerini azalttığını ifade edebiliriz. Bazı kanser türlerinin tedavisinde kullanılan CYP nin yan etkilerinin ortadan kaldırılmasında yararlı olabileceği kanısını taşımaktayız.

Cyclophosphamide ile indüklenmiş ratlarda diğer sistemler üzerine de naringinin protektif etkilerinin incelenmesinde ve bundan sonra yapılacak olan bilimsel çalışmalarda yararlı olabileceğini ümid etmekteyiz. Ayrıca intoksikasyonda karaciğerin histopatolojisine de bakılmasının yerinde olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Ernest E, Cassileth B. The prevalence of complementary. Alternative medicine in cancer. *Cancer*, 1998, 83(4): 777-782.
2. Akay H, Akay T, Seçilmiş S, Koçak Z, Donderici O. Hepatotoxicity after low-dose cyclophosphamide. *South Med J*, 2006, 99: 1399-1400.
3. DeSouza L, Shen Y, Bogner AL. Disruption of cytoplasmic and mitochondrial folypolyglutamate synthetase activity in *Saccharomyces cerevisiae*. *Arch Biochem Biophys*, 2000, 376(2): 299-312.
4. Meirow D, Assad G, Dor J, Rabinovici J. The GnRH antagonist cetrorelix reduces cyclophosphamide-induced ovarian follicular destruction in mice. *Hum Reprod*, 2004, 19(6): 1294-1299.
5. Thatcher, R.W, Walker, R.A, Gerson, I, Geisler, F.H. EEG discriminant analyses of mild head trauma. *EEG Clin Neurophysiol*, 1989, 73(2): 94-106.
6. Muratori L, Ferrari R, Muratori P, Granito A, Bianchi FB. Acute icteric hepatitis induced by a short course of low-dose cyclophosphamide in a patient with lupus nephritis. *Dig Dis Sci*, 2005, 50(12): 2364–2365.
7. Koyama K, Nakamuro K, Tanigaki N, Pressman D. Alloantigens of human lymphoid cell lines, 'Human Ia-like antigens'. The alloantigenic activity and the cell line, organ and tissue distribution as determined by the radioimmunoassay. *Immunology*, 1977, 33(2): 217.
8. Fraiser LH, Kanekal S, Kehrer JP. Cyclophosphamide toxicity. Characterizing and avoiding the problem. *Drugs*, 1991, 42(5): 781–795.
9. Synder LS, Heigh RI, Anderson ML. Cyclophosphamide induced hepatotoxicity in a patient with Wegener's granulomatosis. *Mayo Clin Proc*, 1993, 68(12): 1203–1204.

10. The John Hopkins, Cyclophosphamide(Cytosan), Vasculitis Center.
<https://www.hopkinsvasculitis.org/vasculitis-treatments/cyclophosphamide-cytosan>.3 Nisan 2017.
11. Cyclophosphamide. <https://en.wikipedia.org/wiki/Cyclophosphamide>. 3 Nisan 2017.
12. McEvoy B, Richards M, Forster P, Bradley DG. The Longue Durée of genetic ancestry: multiple genetic marker systems and Celtic origins on the Atlantic facade of Europe. *Am. J. Hum. Genet*, 2004, 75(4): 693-702.
13. Cyclophosphamide.<https://chemocare.com/chemotherapy/druginfo/cyclophosphamide.aspx> .2 Nisan 2017.
14. Atalay F, Gülmez Ö, Özsancak AU. Cardiotoxicity following cyclophosphamide therapy: a case report. *Journal of Medical Case Report*, 2014, 8(1): 252.
15. Haubitz M. acute and long term toxicity of cyclophosphamide. *Transplantationsmedizin*, 2007, 19(2): 26.
16. Kanno TYN, Sensiate LA, Paula NA, Salles MJS. Toxic effects of different doses of cyclophosphamide on the reproductive parameters of male mice. *Brazilian J of Pharmaticual Sciences*, 2009, 45(2): 313-319.
17. Subramaniam SR, Cader RA, Mohd R, Yen KW, Ghafor HA. Low-dose Cyclophosphamide- induced acute hepatotoxicity. *Am J Case Rep*, 2013, 14: 345-349.
18. Asharful Alam M, Subhan N, Rahman MM, Uddin SJ, Reza HM, Sarker SD. Effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, on metabolic syndrome and their mechanisms of action. *American Society for Nutrition. Ad. Nutr*, 2014, 5(4): 404-417.
19. Sachdeva AK, Kuhad A, Chopra K. Naringin ameliorates memory deficits in

- experimental paradigm of Alzheimer's disease by attenuating mitochondrial dysfunction. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 2014, 127: 101-110.
20. Ho PC, Saville DJ, Wanwimolruk S. Inhibition of human CYP3A4 activity by grapefruit flavonoids, furanocoumarins and related compounds. *J Pharm Pharm Sci*, 2001, 4(3): 217–227.
21. Fuhr U, Kummert AL. The fate of naringin in humans: A key to grapefruit juice-drug interactions? *Clin Pharmacol Ther*, 1995, 58(4): 365–373.
22. "BBC NEWS, Health, Fruit juice 'could affect drugs'". <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/7572500.stm>. 25 Ağustos 2008.
23. Schindler R, Mentlein R. Flavonoids and Vitamin E Reduce the Release of the Angiogenic Peptide Vascular Endothelial Growth Factor from Human Tumor Cells. *The Journal of Nutrition*, 2006, 136(6): 1477–1482.
24. Arbak S. *Karaciğer Safra Kesesi ve Safra Kanal Sistemi'nin Gelişmesi*. Editörler: Tözün N, Şimşek H, Özkan H, Şimşek İ, Gören A. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji Ankara MN Medikal. Nobel, 2007: 301-303.
25. Wanless IR. *Anatomy, Histology, Embryology, and Developmental Anomalies of the Liver*. Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th edition, London, 2006: 1543-1549.
26. Ökten A. Karaciğerin Fonksiyonel Anatomisi. Editör: Ökten A. *Gastroenteroloji İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001: 311-314.
27. Noyan A. *Fizyoloji Ders Kitabı*. Ankara, Meteksan Ltd. Şti. 1988.
28. Reece WO. *Dukes Physiology of Domestic Animals*, Twelfth edition. Ithaca and London, Comstock publishing associates a division of Cornell University Press, 2004.

29. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*, 8th ed. London, W.B. Saunders Company, 1991.
30. Bölükbaşı F. *Fizyoloji Ders Kitabı* Cilt I. Ankara, Ankara Üniversitesi Basımevi, 1989.
31. Enzimler. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Enzim>. 5 Mart 2017.
32. Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamoğlu M, Başpınar N, Tiftik AL. *Biyokimya*, 5.Basım. Ankara, Nobel Akademik Yayıncılık, 2013: 213-214.
33. Yıldız S. *Enzimler*, 1.Baskı. Isparta, Fakülte Kitapevi Yayınları, 2007: 80, 16.
34. Şentürk H, Canbakan B, Hatemi İ. *Karaciğer enzim yüksekliklerine klinik yaklaşım*, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Gastroenteroloji Klinik Yaklaşım Sempozyum Dizisi, İstanbul, 2004, 38: 9-13.
35. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. *İnsan Biyokimyası*, 1.Baskı. Ankara, Palme Yayıncılık, 2002: 666.
36. Atasagünil M. *Enzimler*, 8.Baskı. Ankara, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Güzel İstanbul Matbaası, 1965: 85.
37. Jamieson CP, Obeid OA, Tuck JP. The thiamin, riboflavin and pyridoxine status of patientson emergency admission to hospital. *Clin Nutr*, 1999, 18(2): 87-91.
38. Lenaerts AJ, Johnson CM, Marrieta KS, Gruppo V, Orme IM. Significant increases in the levels of liver enzymes in mice treated with anti-tuberculosis drugs. *Int J Antimicrob Agents*, 2005, 26(2): 152-158.
39. Mckenna MC, Hopkins IB, Lindauer SL, Bamford P. Aspartate aminotransferase in synaptic and nonsynaptic mitochondria: differential effect of compounds that influence transient hetero-enzyme complex (metabolon) formation. *Neurochem Int*, 2006, 48(6): 629-636.

40. Mert N. *Veteriner Klinik Biyokimya*. Bursa, Uludağ Üniversitesi Güclendirme Vakfı Yayını, Ceylan Matbaacılık, 1997.
41. Mengi A. *Biyokimya Ders Kitabı*. 12. Baskı. İstanbul, İstanbul Üniv Basımevi ve Film Merkezi, 1991.
42. Caballero-Benitez A, Alavez S, Uribe RM, Moran J. Regulation of glutamate-synthesizing enzymes by NMDA and potassium in cerebellar granule cells. *Eur J Neurosci*, 2004, 19(8): 2030–2038.
43. Hoffman WE, Solter PF. Diagnostic Enzymology of Domestic Animals. *Clinical Bio*, 2008, 5: 932.
44. Stokol T, Erb H. The apo-enzyme content of aminotransferases in healthy and diseased domestic animals. *Vet Clin Pathol*, 1998, 27(3): 71-78.
45. Jansonius JN. Structure, evolution and action of vitamin B6-dependent enzymes. *Curr O*, 1998, 8(6): 759-769.
46. Turgut K. *Veteriner Klinik Laboratuar Teşhis*, Konya, Bahçivanlar Basımevi, 2000: 885.
47. Chimsky M, Shmagranoff GL, Sherry S. Serum transaminase activity, *Translational Research*, 1956, 47(1): 108-118.
48. Chopra R, Chopra I, Handa K, Kapur L. Indigenous Drugs of India 2nd Edn. *B Calcutta India*, 1958: 426.
49. Hayashi H, Yamamoto K, Yoshimura M. Effects of fasting on distribution and excretion of lead following long-term lead exposure in rats. *Arch Environ Contam Toxicol*, 1993, 24(2): 201-205.
50. Lecavalier PR, Chu I, Villeneuve D, Valli VE. Combined effects of mercury and hexachlorobenzene in the rat. *J Environ Sci Health B*, 1994, 29(5): 951-961.
51. Dziedziejko V, Safranow K, Zylka DS, Mokrzynska AM, Millo B, Machoy Z,

- Chlubek D. Comparison of rat and human alkaline phosphatase isoenzymes and isoforms using hplc and electrophoresis, *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1752(1): 26-33.
52. Aranda-Michel J, Sherman KE. Tests of liver use and misuse, *Gastroenterologist*, 1998, 6(1): 34-43.
53. Fickert P, Zatloukal K. Pathogenesis of alcoholic liver disease, handbook of Alcoholism (Editors Zernig G, Saria A, Kurz M, O'Malley SS) Boca Raton. *FL CRC Press*, 2000, 317-323.
54. Wallach J. *Interperatation of Diagnostic Tests*, Lippincott Williams Wilkins, 2000, 7: 199-235.
55. Aşcıoğlu YT. Sıçanlardaki Kronik Alkolik Karaciğer Hasarına Likopenin Etkisi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, Şişli Etfal Araştırma Hastanesi, 2005.
56. Samir P, Desai MD, Isa-Pratt S. Clinician's guide to laboratory medicine. *Lexi-Comp Inc*, 2004, 66: 612- 613.
57. Li YM, Chen SH, Yu CH, Zhang Y, Xu GY. Effect of acute alcoholism on hepatic enzymes and oxidation/antioxidation in rats. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2004, 3(2): 241-244.
58. Skinner R, Sharkey IM, Pearson AD, Craft AW. Ifosfamide, mesna, and nephrotoxicity in children. *J Clin Oncol*, 1993, 11(1): 173-190.
59. King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Oncologist*, 2001, 6(2): 162-176.
60. Aubrey DA. Massive hepatic necrosis after cyclophosphamide. *Br Med J*, 1970, 3(5722): 588.
61. Walters D, Robinson RG, Dick-Smith JB, Corrigan AB, Webb J. Poor response in two cases of juvenile rheumatoid arthritis to treatment with cyclophosphamide.

- Med J Aust*, 1972, 2(19): 1070.
62. Bacon AM, Rosenberg SA. Cyclophosphamide hepatotoxicity in a patient with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*, 1982, 97(1): 62-63.
 63. Goldberg JW, Lidsky MD. Cyclophosphamide associated hepatotoxicity. *South Med J*, 1985, 78(2): 222-223.
 64. Oyagbemi AA, Omobowale OT, Asenuga ER, Akinleye AS, Ogunsanwo RO, Saba AB. Cyclophosphamide-induced Hepatotoxicity in Wistar Rats: The Modulatory Role of Gallic Acid as a Hepatoprotective and Chemopreventive Phytochemical. *Int J Prev Med*, 2016, 7: 51-64.
 65. Strese ve Stres Tepkisine Dikkat Anonim. <http://www.ekonomize.com/> /! -58-.html. 10.09.2014.
 66. Nasrin S, Masuda E, Kugaya H, Ito Y, Yamada S. Improvement by phytotherapeutic agent of detrusor overactivity, down-regulation of pharmacological receptors and urinary cytokines in rats with cyclophosphamide induced cystitis. *J Urol*, 2013, 189(3): 1123-1129.
 67. Mohn GR, Ellenberger J. Genetic effect of cyclophosphamide, ifosfamide and trofosfamide. *Mutat Res*, 1976, 32(3-4): 331–360.
 68. Calabresi P, Parks CE. *Antiproliferative agents and drugs used for immunosuppression. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York NY: Macmillan Publishing, 1980, 1256-1306.
 69. Stanton ME, Legendre AM. Effects of cyclophosphamide in dogs and cats. *JAWMA*, 1986, 188(11): 1319-1322.
 70. Korkmaz A, Topal T, Oter S. Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorrhagic cystitis; implication of reactive oxygen and nitrogen species as well as PARPactivation. *Cell Biol, Toxicol*, 2007, 23(5): 303–

312.

71. Delarmelina JM, Dutra JC, Batitucci Mdo C. Antimutagenic activity of ipriflavone against the DNA-damage induced by cyclophosphamide in mice. *Food Chem Toxicol*, 2014, 65: 140-146.
72. Anderson D, Bishop JB, Garner RC, Ostrosky-Wegman P, Selby PB. Cyclophosphamide: review of its mutagenicity for an assessment of potential germ cell risks. *Mutat Res*, 1995, 330(1): 115-181.
73. Ghosh S, Misro M, Das UB, Maiti R, Debnath JM, Ghosh D. Effect of human chorionic gonadotrophin co administration on ovarian steroidogenic and folliculogenic activities in cyclophosphamide treated albino rats. *Reprod Toxicol*, 2001, 15(2): 221-225.
74. Kenney LB, Laufer MR, Grant FD, Grier H, Diller L. High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. *Cancer*, 2001, 91(3): 613-621.
75. Tripathi DN, Jena GB. Intervention of astaxanthin against cyclophosphamide-induced oxidative stress and DNA damage: a study in mice. *Chem Biol Interact*, 2009, 180(3): 398-406.
76. Ernst E, Girndt M, Pliquet RU. A case of granulomatosis with polyangiitis complicated by cyclophosphamide toxicity and opportunistic infections: choosing between Scylla and Charybdis. *BMC Nephrol*, 2014, 15(1): 28.
77. Wang X, Zhang J, Xu T. Cyclophosphamide-evoked heart failure involves pronounced co-suppression of cytoplasmic thioredoxin reductase activity and non-protein free thiol level. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(2): 154–162.
78. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, Ewer MS. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and

- management. *Circulation*, 2004, 109(25): 3122–3131.
79. Zver S, Zadnik V, Bunc M, Rogel P, Cernelc P, Kozelj M. Cardiac toxicity of high-dose cyclophosphamide in patients with multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*, 2007, 85(5): 408–414.
 80. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(1): 14–25.
 81. Hochster H, Wasserheit C, Speyer J. Cardiotoxicity and cardioprotection during chemotherapy. *Curr Opin Oncol*, 1995, 7(4): 304-309.
 82. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 1991, 9(11): 1215-1223.
 83. Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, Rapoport JM. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood*, 1986, 68(5): 1114–1118.
 84. Biswal S. Oxidative stress and astaxanthin: The novel supernutrient carotenoid. *International Journal of Health & Allied Sciences*, 2014, 3(3): 147-153.
 85. Patra K, Bose S, Sarkar S, Rakshit J, Jana S, Mukherjee A, Roy A, Mandal DP, Bhattacharjee S. Amelioration of cyclophosphamide induced myelosuppression and oxidative stress by cinnamic acid. *Chem Biol Interact*, 2012, 195(3): 231-239.
 86. Wei X, Su F, Su X, Hu T, Hu S. Stereospecific antioxidant effects of ginsenoside Rg3 on oxidative stress induced by cyclophosphamide in mice. *Fitoterapia*, 2012, 83(4): 636-642.
 87. Çelebi F, Gelen V, Çınar A, Şengül E. "The effect of rutin on overactive

- contractility of bladder smooth muscle in the model of cyclophosphamide-induced cystitis in rats. *The FASEB Journal*, 2014, 28(1Supplement): 690-15.
88. Şengül E, Gelen V, Gedikli S, Özkanlar S, Gür C, Kara A, Çelebi F, Çınar A. Protective effect of Quercetin on cyclophosphamide-induced lung toxicity in rats. *Journal of Cellular Neuroscience and Oxidative Stress*, 2016, 8(1): 578.
 89. Gelen V, Şengül E, Gedikli S, Çelebi F, Çınar A, Kara A, Özkanlar S, Gür C. The Effects of Quercetin on Cyclophosphamide-Induced Cardiotoxicity in Rats. *Acta Physiologica*, 2016, (218): 14-15.
 90. Gibellini L, Pinti M, Nasi M, Montagna JP, De Biasi S, Roat E, Bertoncelli L, Cooper EL, Cossarizza A. Quercetin and cancer chemoprevention. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 2011: 591356.
 91. Morales J, Günther G, Zanocco AL, Lemp E. Singlet oxygen reactions with flavonoids. A theoretical-experimental study. *PLoS One*, 2012, 7(7): 40548.
 92. Agrawal S, Gupta D. Assessment of liver damage in male albino rats after repetitive heat stress of moderate level. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*, 2013, 3(2): 147-152.
 93. Agrawal S, Gupta D. Behavioural changes in albino rats due to repetitive heat stress of moderate level. *Int J Med Sci Public Health*, 2013, 2(3): 650-653.
 94. Agrawal S, Gupta D. A study of regenerative ability of liver after repetitive heat stress induced liver injury, *Int J Med Sci Public Health*, 2014, 3(3): 19-23.
 95. Gencer G, Çınar A, Comba B (2015). Stresin ratlarda bazı karaciğer enzimleri AST, ALT, ALP üzerine etkilerinin araştırılması. *Atatürk Üniv Vet Bil Derg*, 2015, 10(1): 21-26.
 96. Nishimura M, Teschke R. Effect of chronic alcohol consumption on the activities of liver plasma membrane enzymes. *Biochem Pharmacol*, 1982, 31(3): 377-381.

97. Teschke R, Neuefeind M, Nishimura M, Strohmeyer G. Hepatic gammaglutamyltransferase activity in alcoholic fatty liver: comparison with other liver enzymes in man and rats. *Gut*, 1983, 24(7): 625-630.
98. Glinsukon T, Taycharpipranai S, Toskulkao C. Alphatoxin 1 hepatotoxicity in rats preated with ethanol. *Experientia*, 1997, 34: 869-870.
99. Ishii H, Watanabe Y, Okuno F, Takagi T, Munakata Y, Miura S, Shigeta Y, Tsuchiya M. Alcohol- induced enhancement of intestinal gamma-glutamyl transpeptidase activity in rats and humans: a possible role in increased serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in alcoholics, *Alcohol Clin Exp Res*, 1998, 12(1): 111-115.
100. Dolar E. *Klinik Karaciğer Hastalıkları*.1.Baskı. Bursa, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 4, 133-146.
101. Zaidi SMKR, Al-Qirim TM, Banu N. Effects of antioxidant vitamins on glutathione depletion and lipid peroxidation induced by restraint stress in the rat liver. *Drugs R D*, 2005, 6(3): 157-165.
102. Kanıt L. Sıçan Beyni Glutamat Reseptör Bağlanması Üzerine Lateralite, Cinsiyet, Östrus Döngüsü ve Kronik Stresin Etkileri. Uzmanlık Tezi, İzmir: Ege Üniveristesi, 1991.
103. Yarcı E. Sıçanlarda Deneysel Stres Modelinde Agmatinin Etkisinin Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi, 2011.
104. Topçu B. Tavşanlarda ACTH ve Dekzametazon'un Oluşturduğu Kardiyovasküler Değişikliklere Karşı L-Karnitin'in Koruyucu Etkilerinin Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora Tezi, Kars: Kafkas Üniversitesi, 2009.
105. Yaraş N. Değişik Deneysel Stres Modellerinin Görsel Uyarılma Potansiyelleri

- Üzerine Etkileri ve Mekanizması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyofizik Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Antalya: Akdeniz Üniversitesi, 2000.
106. Ünal Ç. Ratlarda Soğuk Stresinin Trioid Bezi Üzerine Etkileri, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2010.
107. Öztürk K, Mengi A. Lektin Verilen Normal ve Tümörlü Farelerde Serum, Karaciğer ve Böbrek AST, ALT, GGT, ALP, CK Aktiviteleri *Uludağ Univ J Fac Vet Med*, 2004, 23(1-2-3): 93-97.
108. Chang TKH, Weber GF, Crespi LC, Waxman DJ. Differential Activation of Cyclophosphamide and Ifosfamide by Cytochromes P-450 2B and 3A in Human Liver Microsomes. *Cancer Research*, 1993, 53(1): 5629-5637.
109. Huang Z, Roy P, Waxman DJ. Role of Human Liver Microsomal CYP3A4 and CYP2B6 in Catalyzing N-Dechloroethylation of Cyclophosphamide and Ifosfamide. *Biochemical Pharmacology*, 2000, 59: 961-972.
110. Clarke L, Waxman DJ. Oxidative Metabolism of Cyclophosphamide: Identification of the Hepatic Monooxygenase Catalysts of Drug Activation. *Cancer Research*, 1989, 49: 2344-2350.
111. LeBlanc GA, Waxman DJ. Mechanisms of Cyclophosphamide Action on Hepatic P-450 Expression. *Cancer Research*, 1990, 50(15): 5720-5726.
112. Yule SM, Boddy AV, Cole M, Price L, Wyllie R, Tasso MJ, Pearson ADJ, Idle JR. Cyclophosphamide pharmacokinetics in children. *Br J Clin Pharmacol*, 1996, 41: 13-19.
113. Selvakumar E, Prahalathan C, Mythili Y, Varalakshmi P. Mitigation of oxidative stress in cyclophosphamide-challenged hepatic tissue by DL- α -lipoic acid. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2005, 272: 179-185.

114. Floyd J, Mirza I, Sachs B, Perry MC. Hepatotoxicity of Chemotherapy. *Seminars in Oncology*, 2006, 33(1): 50-67.

EKLER

EK 1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı : Gözde YAMAN BÜLBÜL
Doğum tarihi : 28.12.1987
Doğum yeri : Amasya/ Merzifon
Medeni hali : Evli
Uyruğu : T.C.
Adres : Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, 25240 ERZURUM
Tel : 0506 291 21 52
Faks : 0442 236 00 00
E-mail : gozde_tugce@hotmail.com
Eğitim
Lise : Merzifon Süper Lisesi
Lisans : Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü (2008-2012)
Yüksek Lisans : Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce : Orta derecede
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
İlgi Alanları ve Hobiler
Kitap okumak, yüzmek, film izlemek ve müzik dinlemek

EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 75296309-050.01.04-E.1600158878

12.07.2016

Konu : HADYEK Kararı.

VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 17.06.2016 tarihli ve 36643897-000-E.1600142753 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 30.06.2016 tarih ve 4 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 121 no'lu karar ile sözkonusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna mevcut oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz ederim.

Toplantı Tarihi: 30.06.2016

Toplantı Sayısı : 4

KARAR NO 121: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Dursunali ÇINAR'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığının Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yürütülecek olan "Cyclophosphamide İle İndüklenmiş Ratlarda Karaciğer Enzimleri (AST, ALT, ALP) Üzerine Naringinin Protektif Etkileri" başlıklı araştırma çalışması ile ilgili Veteriner Fakültesi Dekanlığının 17.06.2016 tarih ve 36643897-000-E.1600142753 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Prof.Dr. Devriş ÖZDEMİR
Kurul Başkanı

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum
Tel: +90 442 2317222
Elektronik Ağ: <http://www.atauni.edu.tr/#fbirim=veteriner-fakultesi>

Kep Adresi: atauni@hs01.kep.tr

Bilgi: Mehmet KOCA
Faks: +90 442 2317244
E-Posta: vetfak@atauni.edu.tr

