



**TARTRAZİN VE KUERSETİN UYGULAMALARININ RAT
KARACİĞER DOKUSUNA ETKİLERİ**

Bülent AYLAZ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet Erman ERDEMLİ**

Yüksek Lisans Tezi - 2025

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

**TARTRAZİN VE KUERSETİN UYGULAMALARININ RAT KARACİĞER
DOKUSUNA ETKİLERİ**

Bülent AYLAZ

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet Erman ERDEMLİ**

**Tez Jüri Üyeleri
Prof. Dr. M. Erman ERDEMLİ
Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ
Doç. Dr. Cihat UÇAR**

Bu araştırma, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından TYL-2024-3699 Proje numarası ile tarafından desteklenmiştir.

**MALATYA
2025**

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

ETİK BEYANI

Prof. Dr. Mehmet Erman ERDEMLİ danışmanlığında hazırlayıp sunduğum ‘Tartrazin Ve Kuersetin Uygulamalarının Rat Karaciğer Dokusuna Etkileri”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.14/11/2025

Bülent AYLAZ

İÇİNDEKİLER

ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tartrazin	2
2.1.1. Tartrazin Hakkında Genel Bilgiler	2
2.1.2. Tartrazinin Kullanıldığı Yerler.....	2
2.1.3. Tartrazinin Metabolizması	3
2.1.4. Tartrazinin İnsan Sağlığı Açısından Önemi	4
2.1.5. Kuersetin	6
2.1.6. Kuersetinin Etki Mekanizması	7
2.1.7. Kuersetinin Farmakolojik Etkileri.....	8
3. MATERYAL VE METOT	10
3.1. Materyal	10
3.1.1. Kullanılan Kimyasallar ve Malzemeler.....	10
3.1.2. Kullanılan Aletler	10
3.2. Ratlar ve Bakımları	10
3.2.1. Deney Grupları.....	11
3.3. Karaciğer Doku Ve Kan Numunelerin Alınması	11
3.4. Biyokimyasal Analizler	11
3.4.1. MDA Analizi.....	11
3.4.2. GSH Analizi	12
3.4.3. SOD Aktivitesi Analizi	12
3.4.4. KAT Aktivitesi Analizi	12
3.4.5. Protein Analizi.....	12
3.4.6. TAK Analiz.....	13
3.4.7. TOK Analizi.....	13
3.4.8. OSI Analizi	13
3.5. İnflamasyon Belirteçlerinin Analizi.....	13

3.6. Rutin Biyokimyasal Analizler.....	14
3.7. Histolojik Analizler	14
3.8. İmmünohistokimyal Analizler.....	14
3.9. İstatistiksel Yöntem.....	15
4. BULGULAR.....	16
4.1. Ratların Ağırlık Değişimleri.....	16
4.2. Biyokimyasal Bulgular.....	16
4.2.1. Karaciğer Dokusu MDA Düzeyleri.....	19
4.2.2. Karaciğer Dokusu GSH Düzeyleri	20
4.2.3. Karaciğer Dokusu SOD Aktivite Düzeyleri	20
4.2.4. Karaciğer Dokusu KAT Aktivite Düzeyleri.....	21
4.2.5. Karaciğer Dokusu TAK Düzeyleri.....	22
4.2.6. Karaciğer Dokusu TOK Düzeyleri.....	22
4.2.7. Karaciğer Dokusu Oksidatif Stres İndeksi	23
4.2.8. Serum Numunesi TAK Düzeyleri	24
4.2.9. Serum Numunesi TOK Düzeyleri	24
4.2.10. Serum Numunesi Oksidatif Stres İndeksi	25
4.2.11. Karaciğer Dokusu IL-6 Düzeyleri.....	25
4.2.12. Karaciğer Dokusu TNF Düzeyleri.....	26
4.2.13. Serum Numunesi IL-6 Düzeyleri	26
4.2.14. Serum Numunesi TNF Düzeyleri.....	27
4.2.15. Serum Numunesi AST Düzeyleri.....	27
4.2.16. Serum Numunesi ALP Düzeyleri.....	28
4.2.17. Serum Numunesi ALT Düzeyleri.....	29
4.2.18. Serum Numunesi Direkt Bilirubin Düzeyleri.....	29
4.2.19. Serum numunesi Total Bilirubin Düzeyleri.....	30
4.3. Histolojik Bulgular	31
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	52
KAYNAKLAR	54
EKLER.....	61
EK-1. Özgeçmiş	61
EK-2. Etik Kurul Onayı	62

TEŞEKKÜR

Yapmış olduğum deneysel çalışmalarda ve tezimin her aşamasında bana yol gösteren ve destek olan, akademik bilgisi ile bu yolda bana ışık tutan danışmanım sayın Prof. Dr. Mehmet Erman ERDEMLİ'ye,

Tezimin histolojik inceleme aşamasında benden desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Mehmet GÜL'e,

Tezimin istatistik inceleme aşamasında benden desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Harika Gözde GÖZÜKARA BAĞ'a,

Çalışmam boyunca yanımda olarak bana destek olan ve yardımlarını esirgemeyen tüm biyokimya araştırma laboratuvarı çalışanlarına, Özlem NAKIŞ BOZKUŞ'a, Sezin DEMİRTAŞ'a, ve Nilüfer BULUT'a,

Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nin değerli çalışanları Onur ÖZKAYA'ya,

Tüm hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan aileme sonsuz teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

TYL-2024-3699 nolu projeme maddi yönden katkılarından dolayı Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

ÖZET

Tartrazin Ve Kuersetin Uygulamalarının Rat Karaciğer Dokusuna Etkileri

Amaç: En yaygın gıda boyar maddesi olarak kullanılan Tartrazin ve Koruyucu olarak düşündüğümüz Kuersetinin karaciğer dokularındaki değişimlerini incelemek.

Materyal ve Metot: İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nde üretilmiş *Wistar albino* cinsi dişi ratlar araştırma için seçildi. Ratların ortalama ağırlıkları 225 ± 25 gram ağırlığında olacak şekilde 32 adet rat 4 gruba ayrıldı. Bu gruplar; Kontrol, Tartrazin, Kuersetin, Tartrazin + Kuersetin olacak şekilde dizayn edildi. Uygulamalar 30 gün boyunca her gün aynı saatte olacak şekilde yapıldı. Süre sonunda karaciğer dokuları ve kan numuneleri alınarak incelendi.

Bulgular: Tartrazin uygulanan grupta; Karaciğer dokusunda oksidan parametrelerde artış, antioksidan parametrelerde azalış, inflamasyon parametreleri ve histopatolojik bozulmalar ve serum numunelerinde oksidatif stress indeks, inflamasyon parametreleri ve karaciğer fonksiyon testlerinde artışa neden olmuştur. Kuersetin uygulanan grupta; Karaciğer dokusu antioksidan parametrelerinde artış, oksidan parametrelerinde azalma, inflamasyon paramterlerinde azalma, serum numuneleri inflamasyon, karaciğer fonksiyon testlerinde azalmaya neden olmuştur. Tartrazin ile birlikte Kuersetin uygulanmasıyla birlikte Tartrazin grubuna kıyasla Biyokimyasal ve Histopatolojik parametrelerde iyileşmeler tespit edildi.

Sonuç: Tartrazin karaciğer dokusunda oksidatif stres ve inflamasyon artışına yol açarak hepatotoksisteye neden olmuştur. Sadece bununla kalmayıp kan numunelerinde inflamasyon ve karaciğer fonksiyon testlerinde artışa yol açarak yaygın bir hasarı tetiklemiştir. Kuersetin ise güçlü bir antioksidan ve antiinflamatorik etki göstermiştir. Tartrazin hepatotoksitesine karşı Kuersetin günlük kullanımını tavsiye ediyoruz.

Anahtar Kelimeler: Tartrazin, Kuersetin, Karaciğer, Rat, Oksidatif stres parametreleri, İnflamasyon parametreleri, Histopatolojik analizler.

ABSTRACT

Effects Of Tartrazine And Quercetin Administration On Rat Liver Tissues

Aim: To examine the effects of Tartrazine, a common food dye, and Quercetin, considered a preservative, on liver tissues.

Material and Method: The study was conducted on female Wistar albino rats bred at the İnönü University Experimental Animal Production and Research Center. Thirty-two rats, weighing 225 ± 25 grams, were divided into four groups: Control, Tartrazine, Quercetin, and Tartrazine + Quercetin. The substances were administered daily at the same time for 30 days. Afterwards, liver tissues and blood samples were collected and analyzed.

Findings: An increase was noted in oxidant parameters, while decreases were seen in antioxidant parameters, inflammation markers, and histopathological deterioration in liver tissue. There was also an increase in oxidative stress index, inflammation markers, and liver function tests in serum samples of the tartrazine group. In the quercetin group, antioxidant parameters in liver tissue increased, whereas oxidant parameters, inflammation markers, and inflammation and liver function tests in serum samples decreased. Improvements in both biochemical and histopathological parameters were observed with the concomitant administration of quercetin compared to the tartrazine group.

Conclusion: Tartrazine caused hepatotoxicity by increasing oxidative stress and inflammation in the liver tissues. Additionally, it led to widespread damage by elevating inflammation and worsening liver function test results in blood samples. Quercetin, however, showed strong antioxidant and anti-inflammatory effects. We recommend daily use of quercetin to protect the liver from the harmful effects of tartrazine.

Keywords: Tartrazine, Quercetin, Liver, Rat, Oxidative stress parameters, Inflammation parameters, Histopathological analysis.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BSA	: Sığır Serum Albumini
CASP-3	: Kaspaz-3
CASP-9	: Kaspaz-9
CCl3	: Triklorometil
CCl4	: Karbon Tetraklorür
COX	: Siklooksijenaz
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DTNB	: 5,5' Dithiobis 2 Nitrobenzoik Asit
EDTA	: Etilendiamintetraasetik Asit
GC	: Gas Chromatography (Gaz Kromatografisi)
GLU	: Glutamat
GSH	: Redükte Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
H2O2	: Hidrojen Peroksit
IL-6	: İnterlökin-6
İ.P.	: İntra Peritoneal
KAT	: Katalaz
MDA	: Malondialdehit
-N=N-	: Azo Grubu
NBT	: Nitroblue Tetrazolium
NO	: Nitrik Oksit
NO2	: Nitrojen Dioksit
O²⁻	: Süperoksit Radikali
OH-	: Hidroksil Radikali
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
P.O.	: Per Oral (Ağız Yoluyla)
RO-	: Alkoksil Radikali
ROO-	: Peroksil Radikali
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri

SOD	: Süperoksit Dismutaz
TAS	: Total Antioksidan Seviyesi
TBA	: Tiobarbutirik Asit
TCA	: Triklorasetik Asit
TG	: Trigliserit
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TOS	: Total Oksidan Seviyesi
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Tartrazinin kimyasal formülü	2
Şekil 2.2. Kuersetinin kimyasal yapısı.....	7
Şekil 4.1. Grupların karaciğer dokusu MDA düzeyleri.	19
Şekil 4.2. Grupların karaciğer dokusu GSH düzeyleri.....	20
Şekil 4.3. Grupların karaciğer dokusu SOD düzeyleri.....	21
Şekil 4.4. Grupların karaciğer dokusu KAT enzim aktivite düzeyleri.....	21
Şekil 4.5. Grupların karaciğer dokusu TAK düzeyleri.....	22
Şekil 4.6. Grupların Karaciğer Dokusu TOK Düzeyleri.	23
Şekil 4.7. Grupların Karaciğer Dokusu OSI Düzeyleri.....	23
Şekil 4.8. Grupların serum numunesi TAK Düzeyleri.....	24
Şekil 4.9. Grupların serum numunesi TOK Düzeyleri.....	25
Şekil 4.10. Grupların serum numunesi OSI Düzeyleri	25
Şekil 4.11. Grupların Karaciğer Dokusu IL-6 Düzeyleri.....	26
Şekil 4.12. Grupların Hepatik Doku TNF Düzeyleri	26
Şekil 4.13. Serum numunesi IL-6 Düzeyleri Düzeyleri.....	27
Şekil 4.14. Serum numunesiTNF Düzeyleri	27
Şekil 4.15. Serum numunesi AST Düzeyleri	28
Şekil 4.16. Serum numunesi ALP Düzeyleri	28
Şekil 4.17. Serum numunesi ALT Düzeyleri.....	29
Şekil 4.18. Serum numunesi Direkt Bilirubin Düzeyleri	30
Şekil 4.19. Serum numunesi Total Bilirubin Düzeyleri.....	30
Şekil 4.20. Kontrol grup: Normal histolojik görünümde karaciğer parankimi (yıldız), santral ven (Cv), portal triad (oklar). H-E, x10.....	31
Şekil 4.21. Kontrol grup: Normal histolojik görünümde karaciğer parankimi (yıldız), portal triad (oklar). H-E, x20.....	32
Şekil 4.22. Kontrol grup: Normal histolojik görünümde hepatositler (ok başı), santral ven (Cv),sinüzoidler (ok). H-E, x40.....	32
Şekil 4.23. Kontrol grup: Kaspaz-3 immunreaktivitesi izlenmeyen karaciğer parankimi (yıldız). Kaspaz-3, İHK, x20	33
Şekil 4.24. Kuersetin grup: Normal histolojik görünümde karaciğer parankimi (yıldız), santral ven (Cv), portal triad (oklar). H-E, x10	33

Şekil 4.25. Kuersetin grup: Normal histolojik görünümde karaciğer parankimi (yıldız), portal triad (oklar). H-E, x20.....	34
Şekil 4.26. Kuersetin grup: Normal histolojik görünümde hepatositler (ok başı), santral ven (Cv), sinüzoidler (ok). H-E, x40.....	34
Şekil 4.27. Kuersetin grup: Kaspaz-3 immunreaktivitesi izlenmeyen karaciğer parankimi (yıldız). Kaspaz-3, İHK, x20.....	35
Şekil 4.28. Tartrazin grup: Karaciğer parankimi (yıldız), portal triad (oklar), portal vende konjesyon (+), peripotal nekroz ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu (çift başlı ok) H-E,x10	36
Şekil 4.29. Tartrazin grup: Karaciğer parankiminde hidropik sitoplazma ve heterokromatik- piknotik nukleuslu hepatositler (beş nokta yıldız), yoğun eozinofilik sitoplazmalı heterokromatik piknotik nukleuslu hepatositler (dört nokta yıldız), portal triad (oklar), portal vende konjesyon (+). H-E, x20	36
Şekil 4.30. Tartrazin grup: Karaciğer parankiminde hidropik sitoplazma ve heterokromatik- piknotik nukleuslu hepatositler (ok), perisantral hepatosit nekrozu ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu (yıldız), santral ven duvarında dejenerasyon (ok başları).H-E,x40	37
Şekil 4.31. Tartrazin grup: Kaspaz-3 immunreaktivitesi kuvvetli pozitif izlenen karaciğer parankimi (yıldız). Kaspaz-3, İHK, x20.....	37
Şekil 4.32. Tartrazin+Kuersetin grup: Normal histolojik görünümde karaciğer parankimi (yıldız), santral ven (Cv), portal triad (oklar). H-E, x10	38
Şekil 4.33. Tartrazin+Kuersetin grup: Karaciğer parankiminde bazı hepatositlerin sitoplazmasında minimal düzeyde hidropik görünüm (yıldız), santral ven (Cv), santral ven duvarında/perisantral minimal düzeyde inflamatuvar hücre infiltrasyonu (ok başı), minimal düzeyde sinüzoidal konjesyon (+). H-E, x20.	38
Şekil 4.34. Tartrazin+Kuersetin grup: Karaciğer parankiminde normal histolojik görünümde hepatositler (ok başı), hepaosit sitoplazmasında hidropik dgörünüm (çift başlı ok), santral ven (Cv), minimal düzeyde sinüzoidal konjesyon (+). H-E, x40.....	39
Şekil 4.35. Tartrazin+Kuersetin grup: Kaspaz-3 immunreaktivitesi zayıf pozitif izlenen karaciğer parankimi (yıldız).	39

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Kuersetin içeren gıdalar	6
Tablo 4.1. Ratların haftalık vücut ağırlık değişimleri	16
Tablo 4.2. Oksidan – antioksidan parametreler.....	16
Tablo 4.3. Karaciğer oksidatif stres indeks parametreleri	17
Tablo 4.4. Serum oksidatif stres indeks parametreleri	17
Tablo 4.5. Karaciğer inflamasyon Parametreleri.....	18
Tablo 4.6. Serum inflamasyon Parametreleri	18
Tablo 4.7. Karaciğer fonksiyon testleri sonuçları	19
Tablo 4.8. Histopatolojik hata skorları.....	40
Tablo 4.9. Histopatolojik Kaspaz-3 immunreaktivite H-skoru tablosu.....	40

1. GİRİŞ

Tartrazin 19. yy sonlarında Alman Kimyager J. H. Ziegler tarafından kömür katranından elde edilmiştir. Petrol ürünlerinden elde edilebilen Tartrazin sarı, turuncu renkte bir kimyasaldır. Suda kolaylıkla çözünebilme yeteneğine sahiptir. Avrupa Birliği tarafından E102 koduyla adlandırılır. Gıda boyar maddesi olarak Tartrazin çok yaygın kullanım alanı bulmaktadır. Bu kullanım alanı hemen hemen tüm işlenmiş ve paketlenmiş gıdalardır. Tartrazin; içecekler, fırın ürünleri, şekerleme ürünleri, süt ürünleri, kuru karışım ürünler, konserve meyve ve sebzeler, et ve balık ürünlerinde gıdaların renklendirilmesinde ve daha cazibeli hale getirilmesinde kullanılır. Tartrazin sadece gıda boyar maddesi olarak değil, endüstriyel birçok alanda da kullanım göstermektedir. Bu sektörler; kişisel bakım ve kozmetik ürünleri, ilaç, tekstil, boya, kâğıt olarak ifade edilebilir. Tartrazinin olumsuz özellikleri arasında; Anjiyoödem, ürtiker, astım, atopik dermatit, gıda intoleransı, tiroid tümörü, kromozom hasarı, bulanık görme, çocuklarda davranışsal bozukluklara neden olduğu bildirilmektedir.

Kuersetin; pek çok meyve, sebze ve tahılda doğal olarak bulunan polifenol yapısında bir flavonoidtir. Aynı zaman da gıda takviyesi olarak kullanılabilen sarı kristal bir pigmenttir. Elma, biber, kiraz ve vişne gibi kırmızı – mor sebzeler, domates, brokoli ve lahana gibi turpgiller, koyu yeşil yapraklı sebzeler, kakao, kızılıçık, kuşkonmaz, kapari, mor soğan, zeytinyağı, yeşil çay, adaçayı, mürver, sarı kantaron ve ginkgo biloba kuersetin yönünden zengin gıdalardır. Doğal bir renklendirici görevi gören flavonoid grubu bileşiklerden kuersetin, insan sağlığına sağladığı çeşitli faydalar nedeniyle dikkat çekmektedir. Kuersetin koruyucu özellikleri; antioksidan, kalp sağlığını koruyucu, kan basıncını kontrol edici, iltihab azaltıcı, immün sistemi destekleyici, alerjik reaksiyonları hafifletici, kronik beyin hasarı riskini hafifletici ve kansere karşı koruyucu etkileri sayılabilir. Bu çalışmada Tartrazininin farklı doz ve sürede uygulamasının karaciğer üzerinde olası olumsuz etkilerinin değerlendirilmesi incelenmiştir. Eğer olumsuz etki oluşturacak ise koruyucu olarak nitelendirilen Kuersetinin hepatoprotektif etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

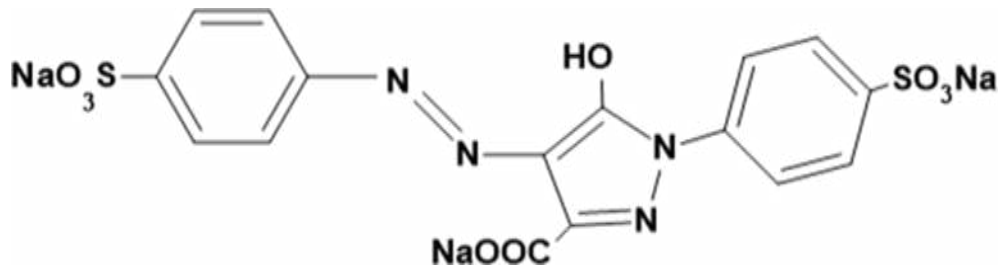
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tartrazin

2.1.1. Tartrazin Hakkında Genel Bilgiler

Tartrazin ve bilinen kimyasal adı 5-hidroksi-1-(4-sülfanato-fenil)-4-(4-sulfanatofenilazo)-H-prizol-3-karboksilat (sodium tuzu) şeklinde iken formülü $C_{16}H_9N_4Na_3O_9S_2$ olarak nitelendirilir (1). Azo boyalar (-N=N-) grubu bulundurlar ve Tartrazinde sadece bir azo grubu içerdiği için monoazo boyalar sınıfına dâhil edilir. Tartrazin azo boyalar sınıfında en yaygın kullanılanıdır. Tartrazin suda rahatlıkla çözünebilir ve pirol halkası ihtiva eder. Tartrazin genel olarak sarı ve turuncu renklere sahiptir (1,2).

Birçok alanda kullanılan tartrazin diazotasyon ve azo birleşmesi (Azo Coupling) şekilde sentezlenmektedir. Diazotasyon; aromatik bir amin bileşiği (genellikle sulfonat grubu içeren) diazotlanarak diazonyum tuzuna dönüştürülür. Azo birleşmesi (Azo Coupling); Bu diazonyum tuzu, elektronca zengin bir başka aromatik bileşikle tepkimeye sokularak azo bağı (-N=N-) oluşturulur (Şekil 2.1.). Tartrazin çözeltiden çöktürülerek izole edilir, filtrasyon ile ayrılır ve saflaştırılır. Ardından kurutularak sarı renkli toz boya formuna getirilir. Reaksiyonlar genellikle reaktör tanklarında, düşük sıcaklıkta ve kontrollü pH altında gerçekleştirilir. Azo boyaların üretimi atık yönetimi açısından dikkat gerektirir çünkü azo grubunun ara ürünleri çevre ve sağlık açısından risklidir. Tartrazin; CI Food Fellow 4, FD&C Yellow No.5, Color Index (1975) No. 19140, INS No.102 isimleriyle de bilinir (2,3).



Şekil 2.1. Tartrazinin kimyasal formülü

2.1.2. Tartrazinin Kullanıldığı Yerler

Tatrazin (E102), kimyasal sentetik monoazo boyası olup, gıda, ilaç ve kozmetik sanayilerinde renk verici katkı maddesi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Suda çözünebilir ve parlak sarı bir renk verir. Ucuz üretimi, yüksek stabilitesi ve

etkili renklendirme özelliği nedeniyle endüstride tercih edilmektedir. Tartrazin, saf sarı tonuna sahip azo grubu içeren renklendiriciler arasında en yaygın olanıdır (3,4).

Tartrazin, birçok işlenmiş gıda ürününde renk bütünlüğünü sağlamak ve tüketici çekiciliğini artırmak amacıyla kullanılır. Özellikle düşük pH ve ısıya dayanıklı yapısı sayesinde, farklı üretim süreçlerinde stabilitesini koruyabilir. Gazlı ve toz içecekler, şekerlemeler ve jelibonlar, dondurmalar ve tatlılar, çorbalar, hazır makarnalar, cips ve mısır gevrekleri, baharat karışımları ve soslar, reçel, marmelat ve meyve aromalı süt ürünlerinde kullanılmaktadır. Tartrazin genellikle tek başına kullanılmaz; kırmızı renkli boyalar (örneğin Ponceau 4R, Allura Red) ile kombinlenerek turuncu ve kahverengi tonlar elde edilir (3,4,5). Tartrazin, farmasötik ürünlerde yardımcı madde (eksipiyen) olarak kullanılır.

Buradaki temel amacı, ürünlerin kolay tanımlanabilir olmasını sağlamak ve estetik özelliklerini artırmaktır. Tablet kaplamaları, şuruplar (özellikle çocuk şurupları), vitamin ve mineral takviyeleri ve pastiller gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Tartrazin'in ilaçlarda kullanımı, bazı bireylerde alerjik reaksiyonlara neden olabileceğinden, Avrupa Farmakopesi ve FDA gibi otoritelerce ürün etiketinde açıkça belirtilmesi zorunludur.

Tartrazin, kozmetik ürünlerde renklendirici ajan olarak yaygın şekilde yer almaktadır. Cilde doğrudan temas eden ürünlerde kullanıldığında, özellikle hassas ciltli bireylerde dikkatli olunması önerilmektedir. Tartrazin'in kozmetik ürünlerde kullanımı, AB Kozmetik Direktifi (1223/2009/EC) kapsamında düzenlenmekte ve yalnızca belirli doz aralıklarında kullanıma izin verilmektedir.

Tartrazinin sağlık üzerindeki potansiyel etkileri göz önünde bulundurularak, düzenleyici otoritelerce kullanımı sınırlandırılmış ve etiketlemesi zorunlu hale getirilmiştir (5,6).

2.1.3. Tartrazinin Metabolizması

Kimyasal olarak trisodyum 1-(4-sulfonatofenilazo)-2-naphthol-6,8-disülfonat olarak tanımlanan ve molekül yapısında karakteristik azo grubu ($-N=N-$) içeren, tartrazin'in toksikolojik etkileri ve olası biyolojik aktiviteleri üzerine pek çok çalışma yapılmıştır; ancak biyotransformasyon mekanizmaları ve metabolik yıkılım yolları, bu etkilerin değerlendirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Oral yolla alınması ile insan, rat ve tavşanlarda birincil olarak bakteriler tarafından metabolize edildiği bildirilmiştir (6,7).

Tartrazin oral alım sonrası gastrointestinal sistemden kısmen absorbe edilir. Emilim oranı düşük olup, vücudun büyük kısmı tarafından absorbe edilmeden dışkı yoluyla atılır. Tartrazin'in temel metabolik süreci, bağırsak mikrobiyotası tarafından gerçekleştirilen azot redüksiyonudur. Özellikle kolonda bulunan anaerobik bakteriler (örneğin *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp.) azo bağına indirger, bu da tartrazinin arilamin türevlerine dönüşmesine neden olur: Tartrazin (azo bileşiği) → Sülfonatlı arilaminler + diğer amin türevleri oluşur (8,9).

Bu metabolitler arasında sulfanilik asit ve aminonaphtol türevleri bulunur. Bu ürünlerin bazıları potansiyel olarak mutajenik ve genotoksik özellikler gösterebilir. İnce bağırsakta emilen miktar kana geçerek karaciğer üzerinden sistemik dolaşıma katılır. Emilim sonrası dağılım, genellikle plazma proteinlerine bağlanarak gerçekleşir. Ancak dağılım hacmi sınırlıdır çünkü büyük çoğunluğu suda çözünür yapıda olduğu için plazmada tutulur. Kan-beyin bariyerini geçme kapasitesi çok düşüktür.

Tartrazin veya onun mikrobiyal türevleri karaciğerde faz I ve faz II metabolizma enzimleri tarafından işleme alınabilir. Bu aşamada özellikle: Sitokrom P450 enzimleri ile hidroksilasyon, UDP-glukuronil transferazlar (UGT) ve sülfotransferazlar aracılığıyla konjugasyon (glukuronidasyon veya sülfatlama) gerçekleşebilir. Bu metabolitler genellikle suda çözünür hale getirilerek idrarla vücuttan atılır (9,10,11).

Tartrazin'in metabolizması, hem bağırsak mikrobiyotası hem de karaciğer enzim sistemi tarafından yönetilen karmaşık bir süreçtir. Azo grubunun mikrobiyal olarak indirgenmesi ve bu yıkım ürünlerinin potansiyel toksisitesi, tartrazin kullanımının güvenli doz sınırlarında tutulmasını gerekli kılmaktadır. Özellikle çocuklar, alerjik bireyler ve genetik metabolizma farklılıkları olan bireylerde, tartrazin'in dikkatli kullanımı önerilmektedir. Gıda ve ilaç endüstrisinde kullanımı sürdükçe, tartrazin metabolizması ve bireysel toksikolojik yanıtlar üzerine ileri araştırmalar yapılması büyük önem taşımaktadır (10,11,12).

2.1.4. Tartrazinin İnsan Sağlığı Açısından Önemi

Kullanım alanı oldukça geniş olan tartrazinin insan sağlığı üzerindeki olası etkileri, uzun zamandır bilimsel tartışmaların odağında yer almaktadır. Özellikle alerjik reaksiyonlar, nörodavranışsal bozukluklar, genotoksikite ve potansiyel karsinogenisite gibi etkiler, hem düzenleyici kurumların hem de bilim insanlarının dikkatini çekmiştir.

Tartrazin, özellikle bazı hassas bireylerde immünolojik tepkilere neden olabilir. Yapılan çalışmalar, tartrazin tüketimi sonrası aşağıdaki klinik semptomların ortaya

ıkabileceğini göstermiştir: Ürtiker (kurdeşen), kaşıntı, anjiyoödem, bronkospazm (zellikle astımlı bireylerde), rinokonjunktivit ve atopik dermatit görülmüştür. Bu etkilerin en yaygın görüldüğü bireyler genellikle: Aspirin duyarlılığı olanlar, atopik bireyler (alerjiye genetik yatkınlığı olanlar), çocuklardır. Yapılan bir çalışmada, tatrazin gibi azo boyaların özellikle çocuklarda alerjik reaksiyonları ve davranışsal bozuklukları artırabileceğini bildirmiştir (13,14,15). Tartrazin'in immün sistemi doğrudan mı, yoksa non-immün yollarla mı etkilediği hl tam olarak açıklanamamıştır. Ancak, bazı çalışmalarda mast hücrelerinden histamin salımını tetikleyebileceği ne sürülmektedir.

Tartrazin, ocuklarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ile ilişkilendirilmiştir. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), bu konuda dikkatli olunması gerektiğini vurgulamaktadır. Özellikle bazı çocuklarda tartrazin tüketimi sonrasında artan agresiflik, dikkat eksikliği ve huzursuzluk bildirilmiştir (16).

Tartrazinin DNA hasarına yol açabileceğine dair bazı in vitro (hücre kültürü) ve in vivo (hayvan modeli) alışmalar mevcuttur. Bu alışmalar tartrazinin genetik materyalde mutasyonlara neden olabileceğini ileri sürmektedir. Yapılan bir çalışmada, tatrazinin yüksek dozlarının sıçanlarda karaciğer ve böbrek dokusunda DNA hasarına neden olabileceğini raporlamıştır. Ancak bu bulgular insanlar için doğrudan bir kanıt oluşturmaz ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (17,18).

Tartrazin, yüksek dozlarda ya da kronik maruziyet durumlarında karaciğer ve böbreklerde toksik etki yaratabilir. Karaciğer enzimlerinde artış, oksidatif stres belirteçlerinde bozulma ve histopatolojik değişiklikler bazı deneysel hayvan çalışmalarında raporlanmıştır. Bir araştırmada; tartrazinle beslenen sıçanlarda karaciğer ve böbrek dokusunda ciddi morfolojik bozukluklar ve enzimatik değişiklikler tespit etmiştir (19,20).

Bazı hayvan çalışmaları tartrazinin hormonal dengeleri etkileyebileceğini ve östrojenik aktiviteyi taklit edebileceğini ileri sürmüştür. Ayrıca erkek üreme sistemi üzerinde olumsuz etkiler (sperm kalitesinde azalma, testiküler toksisite vb.) gözlemlenmiştir. Ancak insan verileri sınırlıdır. Dünya Sağlık rgt (WHO) ile Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), tartrazin için günlük kabul edilebilir alım miktarını (ADI) vücut ağırlığının kilogramı başına 0–7.5 mg olarak belirlemiştir. Ancak duyarlılığı olan bireylerde bu miktarın altındaki seviyelerde bile yan etkiler görülebilir (21,22).

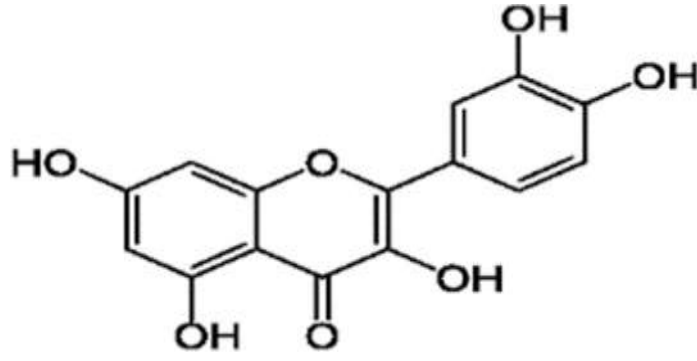
2.1.5. Kuersetin

Kuersetin (3,3',4',5,7-pentahidroksi flavon), bitkisel kaynaklı güçlü bir biyoaktif bileşiktir. Adını “meşe ormanı” anlamına gelen Latince *Quercetum* kelimesinden alan bu madde, insan vücudu tarafından sentezlenemeyen flavonoller sınıfında yer almaktadır. Kuersetin, flavonoid ailesinin bir üyesi olup, flavonol alt grubuna aittir. Bitkilerde doğal olarak bulunan ve bitkisel pigment görevi gören bu bileşik, bitkilerin çevresel stres faktörlerine karşı savunmasında da önemli rol oynar. İnsan sağlığı açısından biyoaktif fitokimyasal olarak değerlendirilmektedir (23). Kuersetin birçok bitkisel kaynaktan bulunur (Tablo 2.1.).

Tablo 2.1. Kuersetin içeren gıdalar

Gıda Kaynağı	Kuersetin (mg/100g)
Kırmızı soğan	32
Kapari	173
Elma kabuğu	3
Brokoli	10
Vişne	3
Kızılçık	15
Yaban mersini	18
Erik	12
Keçiboynuzu	58
Yeşil çay	12
Dere otu	55
Su teresi	30
Lahana	23
Turp	70

Kuersetin; antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral, kardiyoprotektif ve nöroprotektif, hepatoprotektif etkileriyle çok yönlü bir biyoaktif flavonoid olarak öne çıkmaktadır. Ancak biyoyararlanım sınırlılığı klinik etkinliğini düşürmektedir. Nanoformülasyonlu formlar, bu sorunu çözme potansiyeline sahiptir (Şekil 2.2.). İnsan klinik araştırmaları güvenlik açısından olumlu olsa da; etkinlik açısından daha büyük, iyi kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (24,25).



Şekil 2.2. Kuersetinin kimyasal yapısı

2.1.6. Kuersetinin Etki Mekanizması

Kuersetin; meyve, sebze, tahıl ve çay gibi birçok bitkisel gıdada bulunan, flavonoidler grubuna ait güçlü bir bitki pigmentidir. Flavonoidler, bitkilerde renk, aroma ve koruyucu işlevler üstlenen, insan sağlığına faydalı fitokimyasal maddelerdir. Kuersetin, bu grupta en yaygın ve iyi bilinen doğal flavonoid olarak kabul edilir. Kuersetin, bitkinin farklı kısımlarında yaygın olarak bulunan ve aynı zamanda insan beslenmesinin temel bir bileşeni olan bir bitki ikincil metabolitidir. Yapılan araştırmalar, Tip-2 diyabet, kalp-damar hastalıkları, hipertansiyon ve inme gibi kronik hastalıklar için önemli risk etmenleri arasında bulunan obezite, hiperglisemi ve hiperkolesteroleminin, hayvan modellerinde polifenol bileşikler sayesinde azaltılabildiğini göstermektedir. Yapılan bir çalışmada kuersetin, IL-1 β , TNF, IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinleri ve COX-2 gibi enzimleri baskılayarak güçlü bir antiinflamatuvar etkinlik gösterir. Serbest radikal temizleyici aktivitesi sayesinde; süperoksit, hidroksil radikali ve peroksinitrit gibi ROS'ları nötralize eder (26,27).

Oksidatif stres, vücutta ROS gibi oldukça reaktif moleküllerin aşırı üretimi ve çeşitli zararlı uyarılara maruz kaldığında vücuttaki oksidan ve antioksidan dengesinin bozulmasıyla oluşan patofizyolojik yanıtları ifade eder. Oksidatif stres mitokondriyal DNA hasarına, hücre içi protein denatürasyonuna, lipid peroksidasyonuna ve inflamasyona ve kardiyomiyositlerin apoptozuna veya nekrozuna neden olabilir. Fenolik hidroksil grupları ile konjuge çift bağ içeren yapısı, kuersetine belirgin düzeyde antioksidan potansiyel kazandırmaktadır. Kuersetin, reaktif oksijen türlerini (ROS) yüksek etkinlikte uzaklaştırarak oksidatif stresin azaltılmasına katkı sağlar. Bunun yanı sıra, hücrel oksidatif homeostazın korunmasında önemli bir rol üstlenir ve güçlü bir antioksidan olarak glutatyon (GSH) düzeylerinin düzenlenmesine aracılık eder. (28,29).

2.1.7. Kuersetinin Farmakolojik Etkileri

Bitkiler âleminde yaygın olarak bulunan doğal bir flavonoid bileşiği olan kuersetin, çeşitli farmakolojik aktiviteler göstermektedir. Sağlığı geliştirici etkilerinin geniş spektrumu nedeniyle kuersetin, diyetisyenlerin ve tıbbi kimyagerlerin büyük ilgisini çekmektedir. Kuersetinin biyolojik aktiviteleri, çeşitli hücre hatları ve hayvan modelleri kullanılarak hem canlı biyolojik sistemlerde hem de laboratuvar koşullarında kapsamlı biçimde incelenmiştir. Bununla birlikte, kuersetinin insan organizmasındaki metabolik mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış olup, bu konuya ilişkin araştırmalar halen devam etmektedir. (30).

Farklı doğal kaynaklardan izole edilen birçok fitokimyasalın birçok hastalık için tedavi edici potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir; kuersetin, bunlar arasında en popüler ve biyolojik olarak aktif ilaçlardan biridir. Araştırmalar sonucunda, kuersetin'in çeşitli hastalıkları önleyebilen ve tedavi edebilen yeni bir ilaç haline gelmesi beklenmektedir. Çok sayıda *in vivo* ve *in vitro* çalışma, kuersetinin SARS-CoV-2 karşıtı, antioksidan, antikanser, yaşlanma karşıtı, antiviral, antiinflamatuvar etkiler, olası ilişkili mekanizmalar da dahil olmak üzere iyi farmakolojik aktiviteler sergilediğini göstermiştir (30,31). Standart kuersetin biyoyararlanımı %1'in altındadır; düşük çözünürlük ve güçlü ilk geçiş metabolizması nedeniyle sistemik düzeye ulaşması zordur. Nanoemülsiyon, hidrojel, fitosom, liposomal taşıyıcılarda yapılan formülasyonlar biyoyararlanımı 10–50 kat artırmaktadır. Kuersetin, moleküler yapısındaki fenolik hidroksil grupları sayesinde serbest radikalleri (ROS – Reaktif Oksijen Türleri) nötralize eder. Hücresel düzeyde lipid peroksidasyonu, DNA hasarı ve protein oksidasyonunu önlemektedir. Glutatyon (GSH) düzeylerini artırır, antioksidan enzimleri (SOD, katalaz) aktive eder. Oksidatif stres kaynaklı hastalıklar (kanser, diyabet, yaşlanma, nörodejeneratif hastalıklar) riskini azaltmaktadır (32,33).

Kuersetin, inflamasyonla ilişkili başlıca sinyal yollarını (özellikle NF- κ B, MAPK) inhibe eder. Proinflamatuvar sitokinler (IL-1 β , IL-6, TNF) üretimini baskılar. COX-2 ve iNOS gibi inflamasyon aracısı enzimlerin ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir. Kronik inflamatuvar hastalıklar (artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, alerjik hastalıklar) üzerinde olumlu etkiler gösterdiği bildirilmiştir (34). Hücre döngüsünü G1/S veya G2/M fazında durdurur. Kaspaz-3 aktivasyonu, Bcl- 2/Bax oranını değiştirerek mitokondriyel yolda hücre ölümünü desteklemektedir. Anjiogenezi baskılar (VEGF inhibitörü olarak). Tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmektedir. Meme, kolon, akciğer, prostat ve

lösemi gibi kanser türleriyle ilgili prelinik (laboratuvar ve hayvan) çalışmalarda umut verici bulgular mevcuttur. LDL kolesterolün oksidasyonunu engelleyerek, ateroskleroz riskini azalttığı gösterilmiştir. Endotelial nitrik oksit (NO) üretimini artırarak damar gevşemesini sağlamaktadır (35). Trombosit agregasyonunu azaltarak, pıhtı oluşumunu önlemeyi sağlamaktadır. Antihipertansif etki: Kan damarlarını genişleterek kan basıncını düşürdüğü belirtilmiştir. Kalp krizi, hipertansiyon, damar sertliği gibi hastalıklara karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (36). Kuersetin, bazı virüslerin hücreye girişini ve RNA/DNA replikasyonunu engeller. SARS-CoV-2, influenza A, herpes simplex, HIV, HCV gibi virüslere karşı in vitro (laboratuvar ortamında) etkili bulunmuştur. Ayrıca antibakteriyel etki: Staphylococcus aureus, E. coli, Salmonella spp. gibi bakterilere karşı etkilidir. Viral enfeksiyonların önlenmesi ve bağışıklık sisteminin desteklenmesi amacıyla potansiyel taşıyan doğal bir ajan olarak kabul edilmektedir. Beyinde nöronları oksidatif hasara karşı korumaktadır. NLRP3 inflammasom ve NF- κ B yollarını baskılayarak nöroinflamasyonu azalmaya yardımcı olmaktadır (37).

Alzheimer, Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar için koruyucu veya tamamlayıcı potansiyel gösterdiği bildirilmiştir. Histamin salımını ve mast hücresi degranülasyonunu engelleyerek, allerjenlere karşı verilen aşırı bağışıklık yanıtlarını baskıladığı, alerjik rinit, saman nezlesi gibi durumlarda semptomları hafifletebildiği görülmüştür. İnsülin duyarlılığını artırır ve glukozun hücre içine alınmasını kolaylaştırır. GLUT4 taşıyıcılarını aktive eder. Pankreasta beta hücrelerinin korunmasına yardımcı olabilir. Tip 2 diyabetin yönetiminde destekleyici rol oynamaktadır. Ayrıca; yapılan çalışmalar kuersetinin cilt yaralarında TNF- α , IL-1 β ve IL-6 ekspresyon seviyesini anlamlı düzeyde azalttığını, yara bölgesindeki inflamatuvar hücre infiltrasyonu azalttığını, fibroblastların proliferasyonunu ve göçünü artırdığını, farelerde Wnt/ β -catenin sinyal yolu ve TERT yoluyla inflamasyonu engellediğini, inflamatuvar faktörlerin seviyesini azalttığını ve cilt yarası iyileşmesini etkili bir şekilde desteklediğini göstermiştir (38).

3. MATERİYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Kimyasallar ve Malzemeler

Bu çalışma için kullandığımız kimyasal maddeler; Tartrazin, Kuersetin, Potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4), Disodyum hidrojen fosfat (Na_2HPO_4), fosforik asit (H_3PO_4), tiyobarbutirik asit (TBA), n- bütanol, disodyumhidrojenfosfat (Na_2HPO_4), triklorasetik asit (TCA), trisodyum sitrat ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$), 5,5' dithiobis 2 nitrobenzoik asit (DTNB), ksantin, disodyum EDTA (Na_2EDTA), NBT ($\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_6$), Bovine Serum albümine (BSA), Sodyum karbonat (Na_2CO_3), Amonyum sülfat $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, Bakır Klorid (CuCl_2), Ksantin oksidaz (XO), Hidrojen peroksit (H_2O_2), Sodyum hidroksit (NaOH), Sodyum karbonat (Na_2CO_3), Potasyum sodyum tartarat ($\text{KNaC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), Bakır sülfat (CuSO_4), Fenol (FeCl_3), Tümör nekrozis faktör- α (TNF), İnterlökin-6 (IL-6), Total oksidan kapasite (TOK), Total antioksidan kapasite (TAK) kitler kullanıldı.

3.1.2. Kullanılan Aletler

Soğutmalı Santrifüj (Nüve NF 1200 R), Vorteks (Dragon Lap MX-F), Su banyosu (Köttermann Labortechnik), Mikrosantrifüj (Eppendorf 5415 C), Spektrofotometre (Shimadzu UV-1800- 240V), Mikser (Medispec Roller), pH metre (WTW xylem brand), Etüv (Binder) araştırma için kullanıldı.

3.2. Ratlar ve Bakımları

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'nun 2024/9-4 karar sayısı ile İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nden ratlar temin edildi. Ortalama ağırlıkları 250 g olan *Wistar Albino* cinsi dişi ratlar araştırmada kullanıldı. Gruplarda 8 adet rat olacak şekilde ratlar 4 erli şekilde bu ratlar kafeslere ayrıldı. Araştırma süresince ratlar standart pelet yem ile ve musluk suyu ile ad libidum beslendi. Ortam sıcaklığı 21°C , ve nem % 55 – 60 olacak şekilde 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olarak ışıklandırılan odalarda ratların barındırılması sağlandı.

3.2.1. Deney Grupları

1. Grup (Kontrol Grubu): Mısır yağı verildi.
2. Grup (Tartrazin Grubu): 80 mg/kg/gün Tartrazin verildi (Sigma-Aldrich 1934- 21-0, St. Louis, USA). (39)
3. Grup (Kuersetin grubu): 50 mg/kg/gün Kuersetin verildi (Sigma-Aldrich- 490- 91-5, St. Louis, USA). (40)
4. Grup (Tartrazin+Kuersetin grubu): 80 mg/kg/gün Tartrazin+50 mg/kg/gün Kuersetin verildi.

Bütün uygulamalar oral gavajla 30 gün süreyle günlük ve aynı saatte uygulandı. Ratlara 1 ml olacak şekilde oral gavajla kimyasallar ratlara verildi. Tartrazin serum fizyolojide, Kuersetin ise mısır yağında çözdürüldü.

3.3. Karaciğer Doku Ve Kan Numunelerin Alınması

Süre sonunda ratlar ksilazin ve ketamin ile anestezi edildi. Anestezi altında ratların abdominal kısmı açıldı ve hızlıca kalp dokusundan kan numuneleri alındı. Kan numuneleri alındıktan sonra karaciğer dokuları alındı ve fizyolojik serum ile bu dokular yıkandı. Bu dokular steril kaplara konuldu ve biyokimyasal analizler için -76 C° derin dondurucuya kaldırıldı. Kan numuneleri 2000 rpm'de 11 dakika santrifüj edilerek serumları elde edildi ve serumlar -76 C° derin dondurucuda saklandı. Yine karaciğer dokuları histolojik araştırmalar için %10'luk formol içeren kaplara kaldırıldı.

3.4. Biyokimyasal Analizler

Karaciğer dokuları -76 C° derin dondurucudan çıkarıldı ve hızlıca tartıldı. Bu dokuların kendi ağırlıklarının 9 katı fosfat tamponu eklenerek homojenizasyona hazır hale getirildi. 12000 devir/dakika 1 dakika boyunca dokular homojenize edildi. Malondialdehit (MDA) seviyeleri için bu homojenat kullanıldı. Süpernatant eldesi için bu homojenatlar +4 C° derecede, 3500 rpm' de 25 dakika santrifüje tabi tutuldu. Elde edilen bu süpernatantlardan; ; Glutasyon (GSH), Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT), protein, Total oksidan kapasite (TOK), Total antioksidan kapasite (TAK), Tumor nekrozis faktör- α (TNF), İnterlökin-6 (IL-6) analizleri gerçekleştirildi.

3.4.1. MDA Analizi

Karaciğer doku homojenatından 0.25 ml alındı ve üzerine 1.5 ml %1 H₃P0₄ ve 0.5 ml %0.6 TBA eklendi. Bu karışım 100°C'de 45 dakika boyunca su banyosunda bekletildi.

Süre sonunda bu karışıma 2ml n-bütanol ilave edildi. Bu karışım 5 dakika sürence vortekse tabi tutuldu. Süre sonunda 24°C’de 4500 rpm’de 25 dakika santrifüje tabi tutuldu. Santrifüj sonunda üstteki kısımdan yeteri kadar numune alındı. Daha sonra 535 nm’de okuma yapıldı. Sonuçlar nanomol/gram yaş doku olarak verildi (41).

3.4.2. GSH Analizi

Karaciğer doku süpernatantından 125 µl alındı ve üzerine trikarboksilik asit (TCA) 125 µl ile eklendi. Bu karışım iyice vortekslendi ve sonrasında +4°C’de 4500 rpm’de 16 dakika boyunca santrifüj edildi. Bu numuneden 30 µl alındı ve üzerine 30 µl DTNB ve 235 µl Na₂HPO₄ ilave edildi. Bu numuneler hafifçe vortekse tabi tutuldu. Okumalar 5 dakika içinde 410 nm’de yapıldı. Sonuçlar nanomol/gram yaş doku olarak verildi (42).

3.4.3. SOD Aktivitesi Analizi

Karaciğer doku süpernatantından 500 µl alındı ve üzerine stok çözeltiden (Ksantin, Na₂EDTA, NBT, BSA, Na₂Co₃ içerir) 2450 µl ilave edildi. Amonyum sülfat ((NH₄)₂SO₄) da çözündürülmüş, ksantin oksidaz (XO) 50 µl bu karışıma ilave edildi. Bu karışım iyice vortekslendikten sonra 25 dakika inkübasyona tabi tutuldu. Süre sonunda 1 ml CuCl₂ ilave edildi. Daha sonra 560 nm’de okumalar yapıldı. Sonuçlar U/mg protein olarak verildi (43).

3.4.4. KAT Aktivitesi Analizi

Karaciğer doku süpernatantından 10 µl alındı ve üzerine 2990 µl Fosfat tamponu (KH₂PO₄, Na₂HPO₄, H₂O₂ içerir), ilave edildi. Bu karışım hızlıca alt büst edilir. 10 dakika içinde 240 nm’de okumalar yapıldı. Okumalar 1 dakika boyunca kayıt edildi. Enzimin aktivitesi K/mg protein olarak verildi (44).

3.4.5. Protein Analizi

Karaciğer doku süpernatantından 12,5 µl alındı ve üzerine 237,5 µl distile su ve 250 µl Alkali bakır ilave edildi. Bu karışım iyice vortekslendi. Bunların üzerine 1ml fenol ilave edildi. Daha sonra 700 nm’de okumalar yapıldı (45).

3.4.6. TAK Analiz

Dokulardaki ve serumlardaki TAK analizi için, TAK Rel Assay brand kit (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep Turkey) kullanıldı. Karaciğer doku süpernatantından 12 µl alındı ve üzerine 200 µl reaktif A ilave edildi ve 660 nm de okumalar yapıldı. 30 µl reaktif B eklendi ve 37°C 5 dakika bekletildikten sonra 660 nm de tekrar okumalar yapıldı. Serum numuneleri içinde aynı miktarlarda kullanıldı. Sonuçlar mmol Trolox Eqv/L olarak verildi (46).

3.4.7. TOK Analizi

Dokulardaki ve serumlardaki TOK analizi için, TOK Rel Assay brand kit (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep Turkey) kullanıldı. Karaciğer doku süpernatantından 30 µl alındı ve üzerine 200 µl reaktif A eklendi ve 530 nm de okumalar yapıldı. 10 µl reaktif B eklendi ve 37°C 5 dakika bekletildikten sonra 530 nm de tekrar okumalar yapıldı. Serum numuneleri içinde aynı miktarlarda kullanıldı. Sonuçlar µmol H₂O₂ equiv/L olarak verildi (47).

3.4.8. OSI Analizi

Dokulardaki ve serumlardaki OSI tayini için, TOK değerlerinin TAK değerlerine bölünmesi ve 10 ile çarpılmasıyla bulunmuştur. Arbitrary Unit (AU) olarak sonuçlar verildi.

3.5. İnflamasyon Belirteçlerinin Analizi

Karaciğer doku ve serum örneklerindeki TNF ve *İnterlökin-6* seviyelerini belirlemek amacıyla, rat spesifik Bioassay Technology Laboratory İnterlökin-6 ELISA Kit ve Tümör Nekrozis Faktör-α ELISA Kit kullanıldı. Kitin kullanım kılavuzunda belirtilen prosedüre uygun olarak; reaktifler, standart çözeltiler ve numuneler oda sıcaklığında hazırlandı. Numune ve ELISA reaktifi kuyucuklara eklenerek 1 saat boyunca 37°C’de inkübasyona tabi tutuldu. İnkübasyon sonunda kuyucuklar yıkama solüsyonları ile yıkandı. Ardından substrat çözeltileri A ve B eklendi ve 10 dakika boyunca 37°C’de inkübasyon gerçekleştirildi. Süre tamamlandıktan sonra stop çözeltisi ilave edildi ve ölçümler 10 dakika içinde yapıldı. Elde edilen sonuçlar ng/L cinsinden raporlandı (48).

3.6. Rutin Biyokimyasal Analizler

Kan numunelerinin analiz edilmesi için 2000 rpm’ de 10 dakika santrifüje tabi tutuldu. Süre sonunda Alanin transferaz (ALT), Alkalen Fosfataz (ALP), Aspartat Aminotransferaz (AST), Direkt Bilirubin, Total Bilirubin otoanalizer cihazında çalışıldı. Sonuçlar ALT, ALP ve AST için IU/L şeklinde Direkt ve Total Bilirubin içinse mg/dL olarak verildi.

3.7. Histolojik Analizler

Karaciğer dokuları histolojik incelemelere tabi tutulması için 2 gün boyunca %10’luk formaldehitde bekletildiler. Bekletilme işlemi sonrası dehidratasyon için (%50, %70, %80, %96, Absolü) etanolden geçirildiler. Şeffaflandırma işlemi için ksilen serisinden geçirildiler. İllüstrasyon için karaciğer dokuları 61 °C’de erimiş parafin serisinden geçirilerek parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan mikrotom ile 6 µm kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitler lamlara alındı ve hematoksilin–eozin (H-E) ve immunohistokimyasal (IHC) analiz için anti caspase-3 (Cleaved-CASP3p17 (D175) Polyclonal Antibody) (Elabscience, Texas, USA) boyamaları gerçekleştirildi. Boyanmış bu kesitler ışık mikroskobu (Nikon Eclipse Ni-U), mikroskop kamerası ve görüntü analiz programı (Nikon NIS-Elements Documentation 5.02, Nikon Corporation, Tokyo, Japan) ile incelenerek fotoğraflar elde edildi. Karaciğer kesitleri, hepatosit nekrozu (Hn), inflamatuvar hücre infiltrasyonu (Ici) ve vasküler konjesyon (Vc) gibi karaciğer hasarının şiddeti açısından değerlendirildi ve puanlandı (0 = normal; 1 = hafif; 2 = orta; 3 = şiddetli). Ayrıca, hepatosit sitoplazmasındaki hidropik değişiklikler (Hc), artmış sitoplazmik eozinofili (Ce) ve hepatosit çekirdeklerindeki heterokromatik ve piknotik (Hp) değişiklikler değerlendirildi. Hepatosit hasarı puanlaması şu şekildeydi: 0, yok; 1, hepatosit hasarı %10’dan az; 2, hepatosit hasarı %10-20; 3, hepatosit hasarı %20’den fazla. Toplam hasar skoru, her karaciğer örneği için üç doku hasarı parametresinin toplam skoru olarak hesaplandı ve maksimum toplam hasar skoru (Tds) 18 idi.

3.8. İmmünohistokimyal Analizler

Karaciğer dokusu Kaspaz-3 ekspresyonu bu dokuda apoptozun göstergesi olarak kabul edildi. Karaciğer doku kesitleri polilizin kaplı lamlara bırakıldı. Deparafizasyon işleminden kesitler geçirildi. Sitrata tamponunda pH 7.6, (Thermo Scientific, Fremont, CA) 15 dakika boyunca (Retriever 2100) (Aptum, Southampton, UK) ısıtılmasına tabi tutularak antijen retriver işlemine tabii tutuldu. Kesitler oda sıcaklığında 20 dakika

bekletildikten sonra sırasıyla distile su ve sonra fosfat tamponlu salin (PBS) 1 dakika boyunca yıkandı. Hidrofobik kalem ile çizilen kesitler platforma dizildi. 10 dakika boyunca %3 hidrojen peroksit tabi tutuldu ve PBS ile yıkanarak endojen peroksidaz aktivitesi inhibe edildi.

Protein - V bloke edici reaktif (Thermo Scientific) ile kesitler 5 dakika boyunca inkübasyona tabi tutuldu. Rat poliklonal Bölünmüş Kaspaz-3 antikoru (Cleaved-CASP3p17 (D175) Polyclonal Antibody) (Elabscience, Texas, USA) ile kesitler 1: 200 oranında dilue edildi ve 1 saat inkübasyona tabi tutuldu. Kesitler PBS den geçirildi ve biyotinlenmiş keçi anti-polivalan sekonder antikorda 9 dakika inkübasyona tabi turuldu ve PBS içine bırakıldı. Streptavidin peroksidaz (HRP) ile 9 dakika inkübasyona tabi tutuldu ve PBS içine bırakıldı. Polivalent HRP kiti (Thermo Scientific) kit prosedürü talimatlarına göre yapıldı ve kesitler PBS ve distile su ile yıkandı. Kesitler zıt boyama işlemi için Mayer hematoxilen ile 1 dakika bekletildi ve önce musluk suyu sonra distile suda durulandı. Kesitler su bazlı (Thermo Scientific, Cheshire, UK) kapatıcı tarafından lamelle kapatıldı. İmmunohistokimyasal yöntemle elde edilmiş anti kaspaz-3 immunreaktivitesi H skoru ($H\text{ Skoru} = \sum_{i=1}^n P_i (i+1)$), P_i , her bir dansitite kategorisindeki (%0-100) boyanmış hücrelerin yüzdesidir ve i , zayıf ($i = 1$), orta ($i = 2$) veya güçlü boyama ($i=3$) belirlendi (49).

3.9. İstatistiksel Yöntem

Sayısal verilerin özetlenmesinde medyan ve minimum, maksimum değerler kullanılmıştır. İki den fazla bağımsız grupların karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi ve sonrasında ikili karşılaştırmalarda Conover yöntemi uygulanmıştır. Tablolarda farklılık bulunan grupların gösteriminde APA (American Psychological Association) stiline göre üst indis kullanılmıştır. Tüm analizlerde iki-yönlü anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Ratların Ağırlık Değişimleri

Ratların ağırlık değişimleri incelendiğinde, gruplar arasında anlamlı farklar gözlemlenmiştir. Tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir kilo artışı kaydedilmiştir. Ratların haftalara göre ağırlık değişimleri Tablo 4.1’de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Ratların haftalık vücut ağırlık değişimleri

Gruplar	1.Hafta	2.Hafta	3. Hafta	4. Hafta
Kontrol	233 (205-250) ^a	243 (214-257)	236 (213-263)	249 (218-264) ^a
Tartrazin	225 (206-248) ^a	244 (216-263)	247.5 (211-259)	240.5 (224-267) ^a
Kuersetin	258 (208-266) ^b	268 (217-272)	264.5 (219-273)	263.5 (213-272) ^b
Kuersetin+Tartrazin	250 (219-263) ^b	260 (220-269)	242.5 (209-272)	251 (228-268) ^{a,b}
p	0.010	0.042	0.136	0.190

*Farklı üst simgeye sahip gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Grup sayısı n=8 ve rat ağırlıkları gr olarak verildi. Tartrazin uygulaması SOD aktivitesini artırırken, Kuersetin uygulaması neden CAT aktivitesini düşürmüştü.

4.2. Biyokimyasal Bulgular

Tartrazin uygulanan grubun oksidan-antioksidan parametrelerinden; MDA, GSH, SOD ve KAT verileri diğer tüm gruplara arasında anlamlı bir fark gözlemlenmiştir. Tablo 4.2.’de oksidan – antioksidan parametreler verildi.

Tablo 4.2. Oksidan – antioksidan parametreler

Gruplar	MDA (nmol/g yaş doku)	GSH (nmol/g yaş doku)	SOD (U/g Protein)	KAT (K/g Protein)
Kontrol	574.3 (552.7-598.6) ^a	2439 (2160.1-2890.9) ^a	104.3 (102.2-108.6) ^a	2.5 (2.3-2.8) ^a
Tartrazin	690.7 (616.4-757.1) ^b	1820.4 (1602.4-2666.5) ^b	152.1 (142.7-168.6) ^b	1.4 (1.01-1.7) ^b
Kuersetin	470.6 (448.9-519.25) ^c	3025.5 (2685.7-3093.4) ^c	89.3 (83.4-92.2) ^c	3.8 (3.3-3.9) ^c
Kuersetin + Tartrazin	490.7 (418.7-589.6) ^c	2729.3 (2237-2901.2) ^d	124.9 (111.1-138.3) ^d	2.71 (2.2-4.1) ^a
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* Üst simgeleri farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır. Grup sayısı n=8 olarak verildi.

Karaciğer dokusu Tartrazin uygulanan grubun ve Kuersetin uygulanan grubun Oksidatif stres indeks parametreleri; TAK, TOK ve OSI verileri bakımından diğer tüm gruplara arasında anlamlı bir fark gözlemlenmiştir. Tablo 4.3.'de karaciğer dokusunda ki oksidatif stres indeks parametreleri verildi.

Tablo 4.3. Karaciğer oksidatif stres indeks parametreleri

Gruplar	TOK ($\mu\text{mol/L}$ H_2O_2 Eqv/l)	TAK (mmol/L Trolox Eqv/l) (AU)	OSI
Kontrol	11.91 (10.61-14.44) ^a	2.09 (1.82-2.35) ^a	60.07 (45.95-68.06) ^a
Tartrazin	29.58 (24.14-32.37) ^b	1.64 (1.04-1.91) ^b	180.17 (127.72-283.96) ^b
Kuersetin	9.52 (7.12-11.52) ^c	4.72 (4-4.96) ^c	18.34 (14.68-28.75) ^c
Kuersetin + Tartrazin	13.51 (12.02-15.96) ^d	1.9 (1.68-2.18) ^d	71.04 (61.53-82.38) ^d
p	<0.001	<0.001	<0.001

* Üst simgeleri farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır. Grup sayısı n=8 olarak verildi.

Serum numunesi Kuersetin uygulanan grubun Oksidatif stres indeks parametreleri; TAK, TOK ve OSI verileri bakımından diğer tüm gruplara arasında anlamlı bir fark gözlemlenmiştir. Tablo 4.4.'de serum numunesinde ki oksidatif stres indeks parametreleri verildi.

Tablo 4.4. Serum oksidatif stres indeks parametreleri

Gruplar	TOK ($\mu\text{mol/L}$ H_2O_2 Eqv/l)	TAK (mmol/L Trolox Eqv/l)	OSI (AU)
Kontrol	3.52 (3.13-3.98) ^a	0.97 (0.74-1.27) ^a	36.75 (28.18-44.11) ^a
Tartrazin	7.32 (7.12-7.83) ^b	0.85 (0.59-1.18) ^a	89.74 (64.83-124.4) ^b
Kuersetin	2.5 (2.29-3.64) ^c	1.86 (1.09-1.98) ^b	13.86 (12.31-26.51) ^c
Kuersetin + Tartrazin	3.59 (2.93-4.44) ^a	1.09 (0.81-1.53) ^a	31.87 (24.05-52.96) ^a
p	<0.001	0.001	<0.001

* Üst simgeleri farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır. Grup sayısı n=8 olarak verildi.

Tartrazin ve Kuersetin uygulanan grubun Karaciğer dokusu İnflamasyon parametrelerinden; TNF ve IL-6 verileri ile diğer tüm gruplara arasında kayda değer bir farklılık saptanmıştır. Tablo 4.5.'de karaciğer dokusunda ki inflamasyon parametreleri verildi.

Tablo 4.5. Karaciğer inflamasyon Parametreleri

Gruplar	IL-6 (ng/L)	TNF (ng/L)
Kontrol	5.44 (5.04-5.95) ^a	181.6 (159.08-208.89) ^a
Tartrazin	12.11 (10.23-13.63) ^b	274.98 (209.56-299.94) ^b
Kuersetin	4.8 (4.09-5.39) ^c	129.06 (106.04-167.31) ^c
Kuersetin + Tartrazin	5.17 (4.15-7.38) ^{ac}	188.93 (144.93-199.35) ^a
p	<0.001	0.001

* Üst simgeleri farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır. Grup sayısı n=8 olarak verildi.

Tartrazin ve kuersetin uygulanan grubun serum numunesi inflamasyon parametrelerinden; TNF ve IL-6 verileri diğer tüm gruplara arasında anlamlı bir fark gözlemlenmiştir. Tablo 4.6.'da serum numunesi İnflamasyon parametreleri verildi.

Tablo 4.6. Serum inflamasyon Parametreleri

Gruplar	IL-6 (ng/L)	TNF (ng/L)
Kontrol	9.22 (7.33-10.26) ^a	204.89 (197.9-227.25) ^a
Tartrazin	17.52 (13.47-19.06) ^b	345.91 (321.46-370.25) ^b
Kuersetin	6.87 (6.01-8.8) ^c	177.34 (144.35-216.07) ^c
Kuersetin + Tartrazin	10.07 (8.22-11.53) ^d	194.47 (160.39-214.44) ^d
p	<0.001	0.001

* Üst simgeleri farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır. Grup sayısı n=8 olarak verildi.

Tartrazin uygulanan grubun Karaciğer fonksiyon parametrelerinden; AST, ALP, ALT, Direkt Bilirubin ve Total Bilirubin verileri diğer tüm gruplara kıyasla arasında anlamlı bir fark gözlemlenmiştir. Tablo 4.7.'de karaciğer fonksiyon testleri parametreleri

verildi

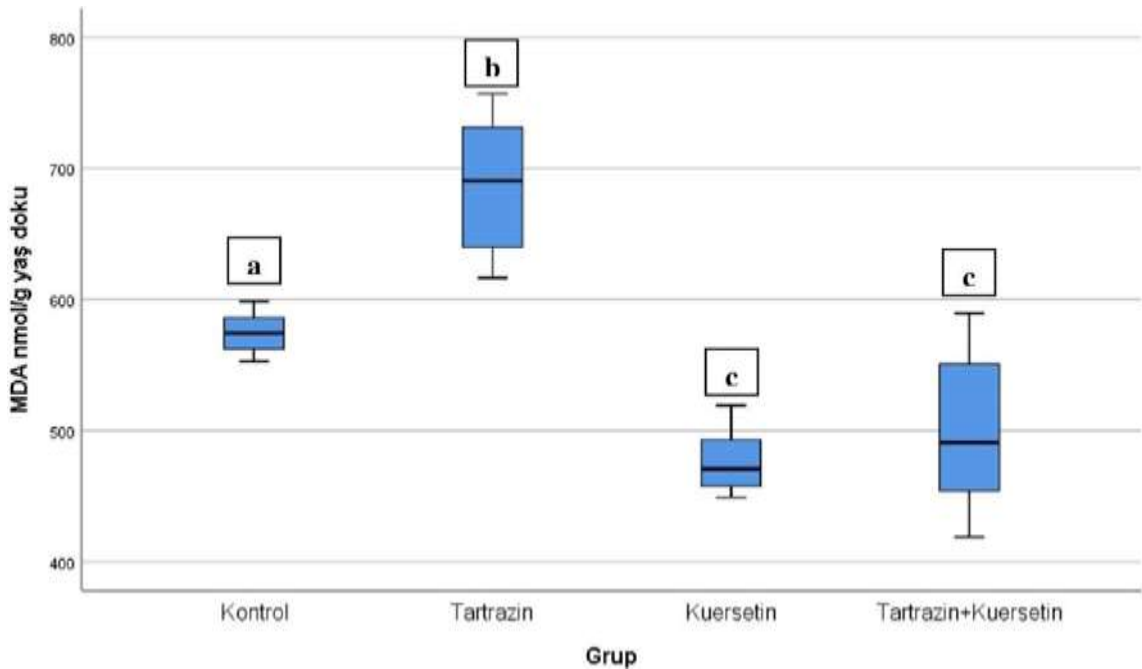
Tablo 4.7. Karaciğer fonksiyon testleri sonuçları

Gruplar	AST (IU/L)	ALP (IU/L)	ALT (IU/L)	Direkt Bilirubin (mg/dl)	Total Bilirubin (mg/dl)
Kontrol	171 (132-200) ^a	208 (126-271) ^a	57.5 (56-73) ^a	0.02 (0.01-0.04) ^a	0.175 (0.11-0.27) ^{ac}
Tartrazin	232 (210-267) ^b	357.5 (320-400) ^b	77 (69-88) ^b	0.075 (0.03-0.09) ^b	0.34 (0.27-0.43) ^b
Kuersetin	139 (108-164) ^c	155.5 (120-217) ^c	55.5 (50-65) ^a	0.015 (0.01-0.03) ^a	0.135 (0.12-0.19) ^a
Kuersetin + Tartrazin	187 (123-211) ^a	217.5 (153-314) ^a	60 (48-80) ^a	0.04 (0.02-0.06) ^c	0.23 (0.12-0.44) ^c
p	<0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001

* Üst simgeleri farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır. Grup sayısı n=8 olarak verildi.

4.2.1. Karaciğer Dokusu MDA Düzeyleri

Tartrazin uygulanmasıyla MDA düzeyleri, diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı derecede artış gösterirken, Tartrazin + Kuersetin grubunda MDA düzeyleri Tartrazin grubuna dahil olan deneklere kıyasla belirgin şekilde azaldığı gözlemlendi ($p<0.001$). Şekil 4.1.'de Grupların karaciğer dokusu MDA düzeyleri verildi.

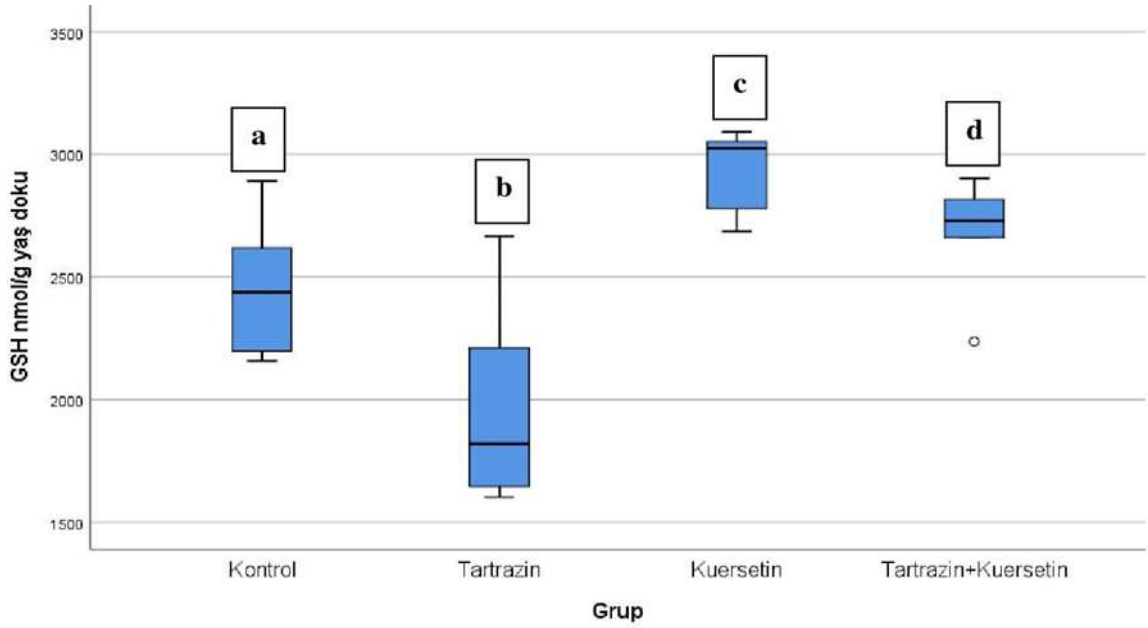


*Farklı üst simgeye sahip gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Şekil 4.1. Grupların karaciğer dokusu MDA düzeyleri.

4.2.2. Karaciğer Dokusu GSH Düzeyleri

Tartrazin uygulanmasıyla GSH düzeyleri, diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı derecede azalış gösterirken, Tartrazin + Kuersetin grubunda GSH düzeyleri Tartrazin grubuna dahil olan deneklere göre belirgin şekilde arttığı gözlemlendi ($p<0.001$). Şekil 4.2’de Grupların karaciğer dokusu GSH düzeyleri verildi.

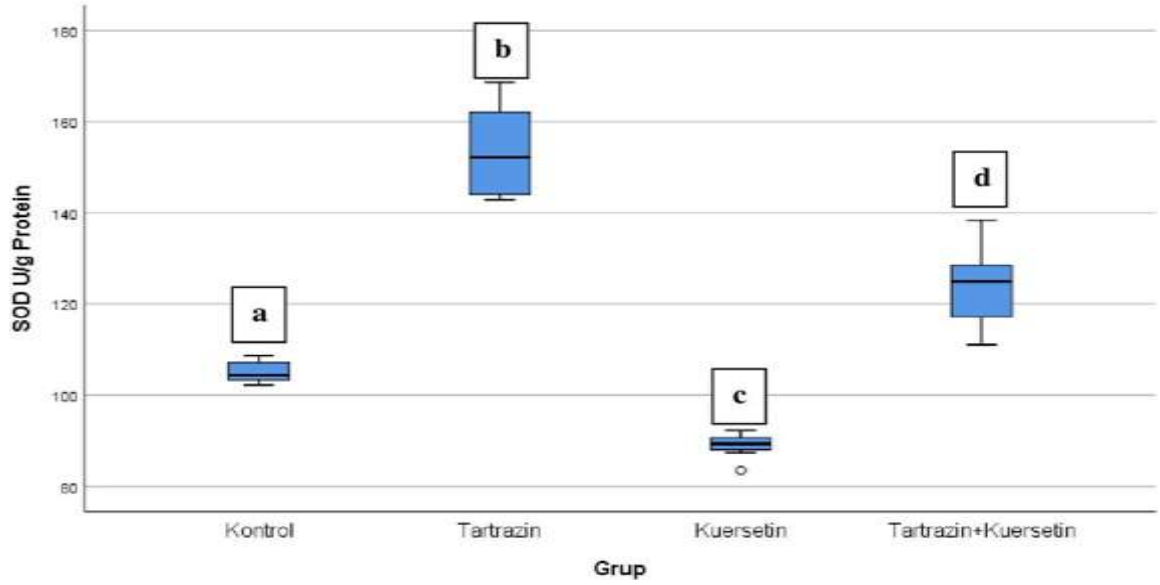


* Üst simgeleri farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Şekil 4.2. Grupların karaciğer dokusu GSH düzeyleri

4.2.3. Karaciğer Dokusu SOD Aktivite Düzeyleri

Tartrazin uygulaması, karaciğer SOD enzim aktivitesinde diğer tüm gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artışa yol açmıştır. Kuersetin ile birlikte uygulama sonrasında ise, tartrazin grubuna göre artmış olan SOD enzim aktivitesinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı gözlemlenmiştir ($p<0,001$). Grupların karaciğer dokusundaki SOD düzeyleri Şekil 4.3’te verildi.

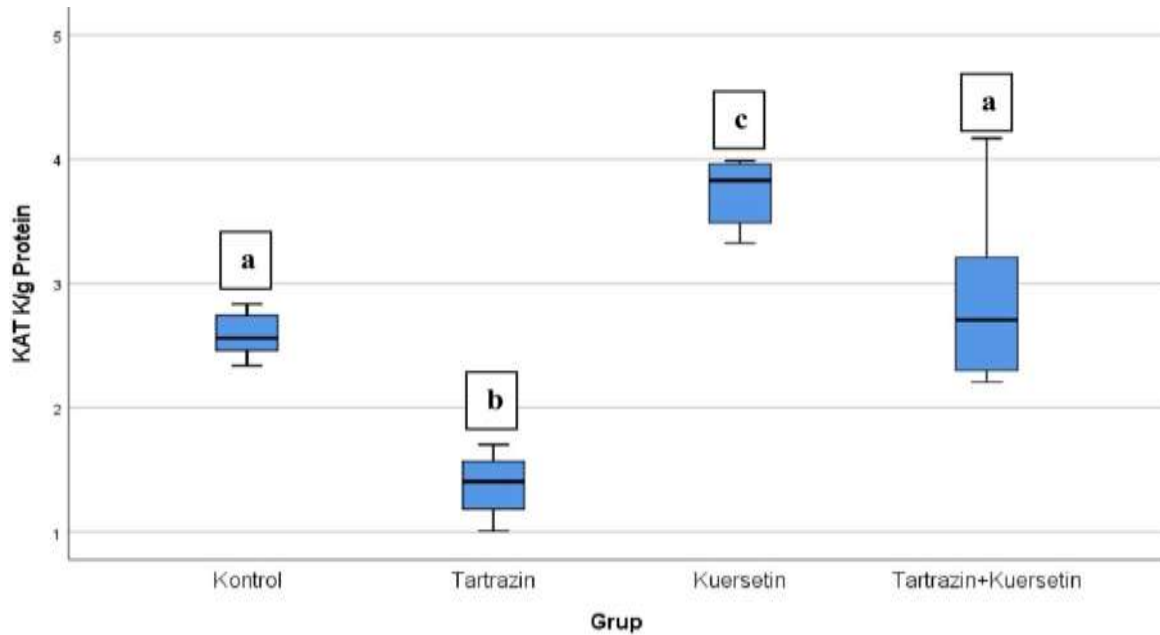


* Üst simgeleri farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Şekil 4.3. Grupların karaciğer dokusu SOD düzeyleri

4.2.4. Karaciğer Dokusu KAT Aktivite Düzeyleri

Tartrazin uygulanmasıyla KAT enzim düzeyleri, diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı derecede azalış gösterirken, Tartrazin + Kuersetin grubunda KAT düzeyleri kontrol grubu seviyelerine yükseldiği gözlemlendi ($p < 0.001$). Şekil 4.4’de Grupların karaciğer dokusu KAT enzim aktivite düzeyleri verildi.

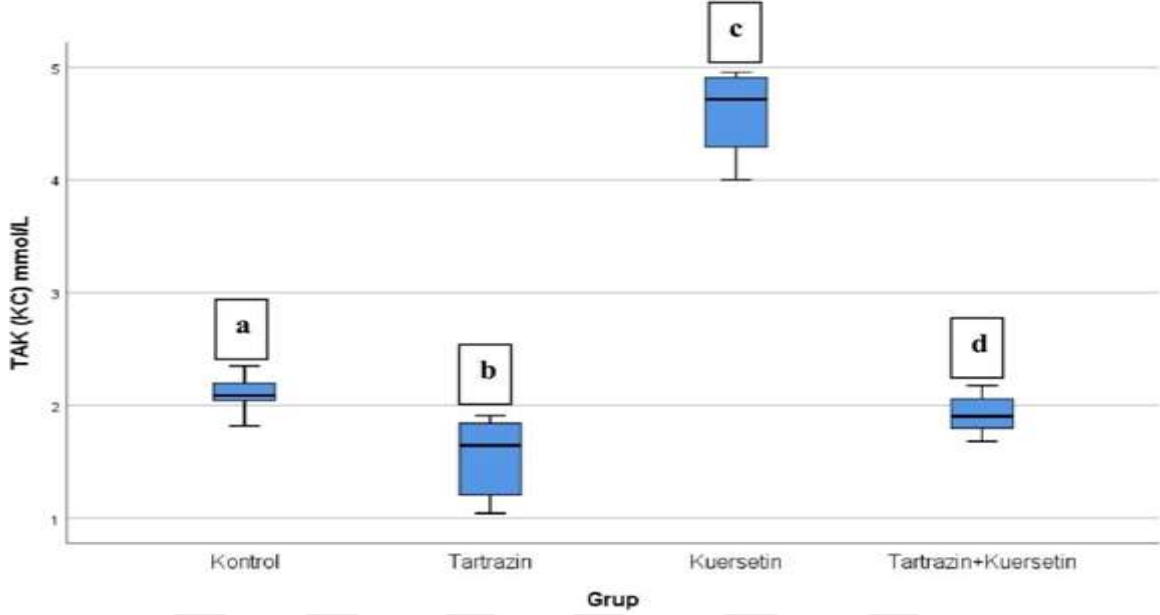


*Farklı üst simgeye sahip gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Şekil 4.4. Grupların karaciğer dokusu KAT enzim aktivite düzeyleri

4.2.5. Karaciğer Dokusu TAK Düzeyleri

Tartrazin uygulanmasıyla TAK düzeyleri, diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı derecede azalış gösterirken, Tartrazin + Kuersetin grubunda TAK düzeyleri Tartrazin grubuna kıyasla anlamlı derecede artış gösterdiği gözlemlendi ($p<0.001$). Şekil 4.5.'de Grupların karaciğer dokusu TAK düzeyleri verildi.

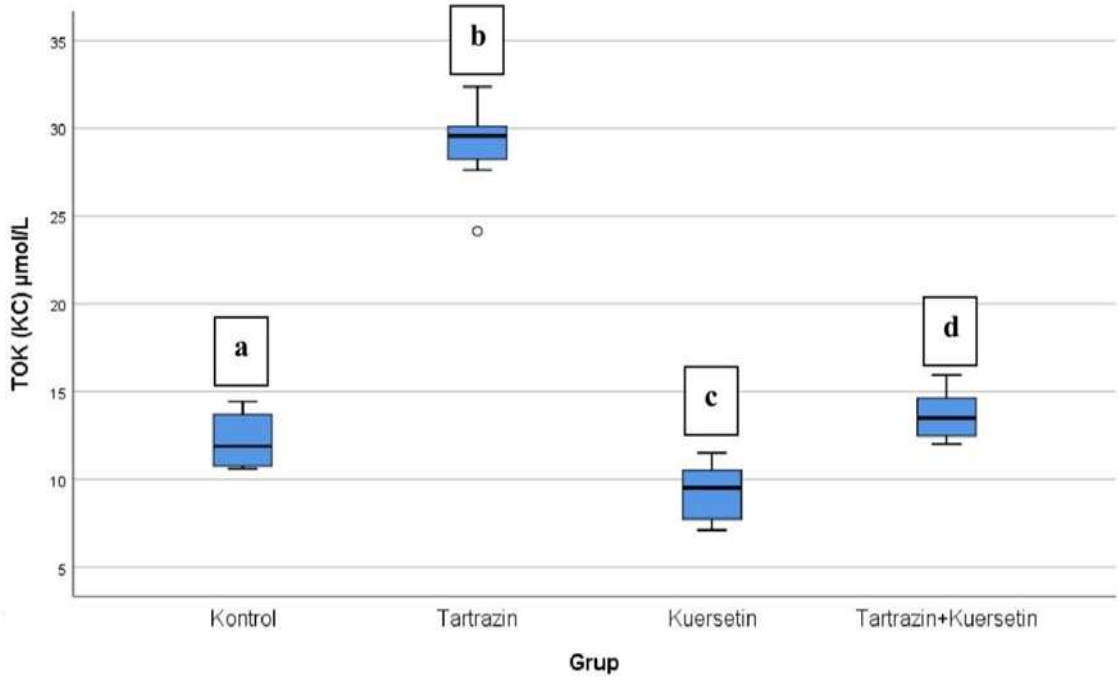


* Üst simgeleri farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Şekil 4.5. Grupların karaciğer dokusu TAK düzeyleri.

4.2.6. Karaciğer Dokusu TOK Düzeyleri

Tartrazin uygulanmasıyla TOK düzeyleri, diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı derecede artış gösterirken, Tartrazin + Kuersetin grubunda TOK düzeyleri Tartrazin grubunda bulunan deneklere kıyasla belirgin şekilde azaldığı gözlemlendi ($p<0.001$). Şekil 4.6.'da grupların karaciğer dokusu TOK düzeyleri verildi.

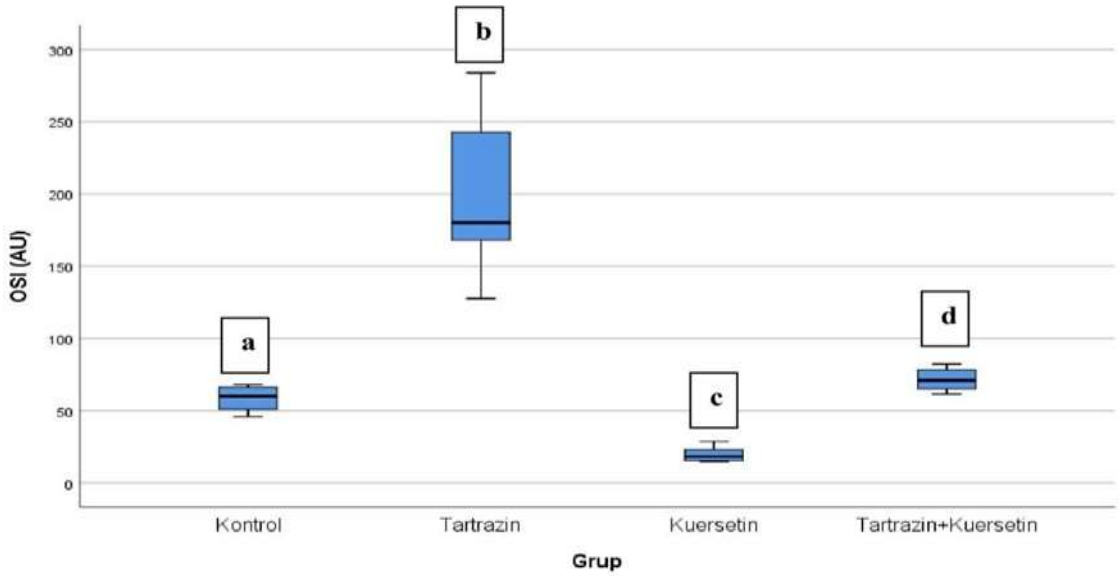


* Üst simgeleri farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Şekil 4.6. Grupların Karaciğer Dokusu TOK Düzeyleri.

4.2.7. Karaciğer Dokusu Oksidatif Stres İndeksi

Tartrazin uygulanmasıyla OSI düzeyleri, diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı derecede artış gösterirken, Tartrazin + Kuersetin grubunda OSI düzeyleri Tartrazin grubunda bulunan deneklere göre anlamlı biçimde azaldığı gözlemlendi ($p < 0.001$). Şekil 4.7.'de grupların karaciğer dokusu OSI seviyeleri verildi.

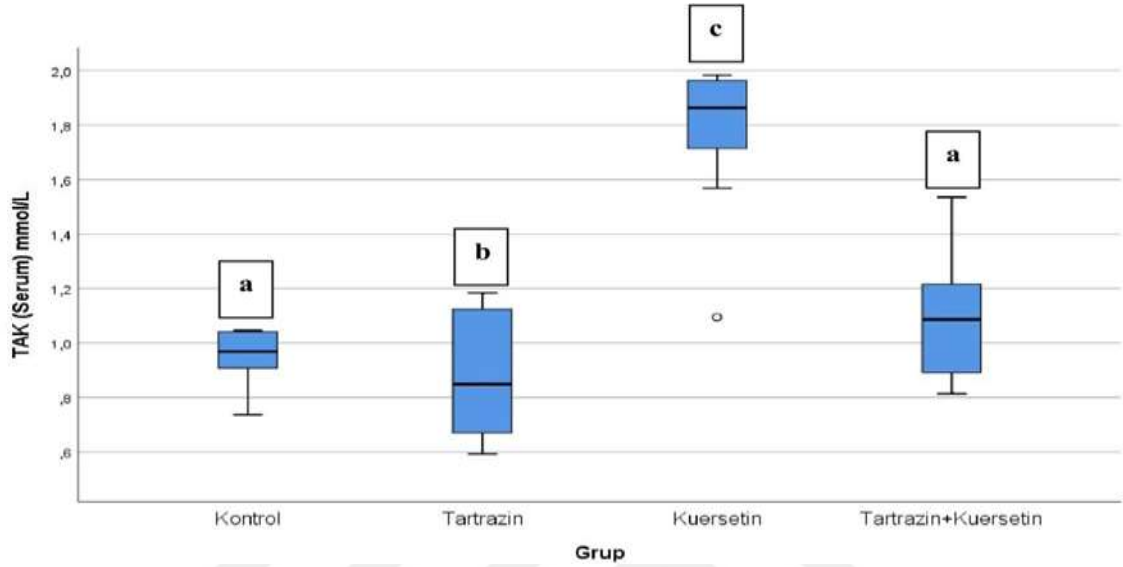


*Farklı üst simgeye sahip gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Şekil 4.7. Grupların Karaciğer Dokusu OSI Düzeyleri

4.2.8. Serum Numunesi TAK Düzeyleri

Kuersetin uygulanmasıyla TAK düzeyleri, diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı derecede artış gösterirken, Tartrazin + Kuersetin grubunda TAK düzeyleri Tartrazin grubunda bulunan deneklere kıyasla belirgin biçimde arttığı gözlemlendi ($p<0.001$). Şekil 4.8.'de grupların serum numunesi TAK seviyeleri verildi.

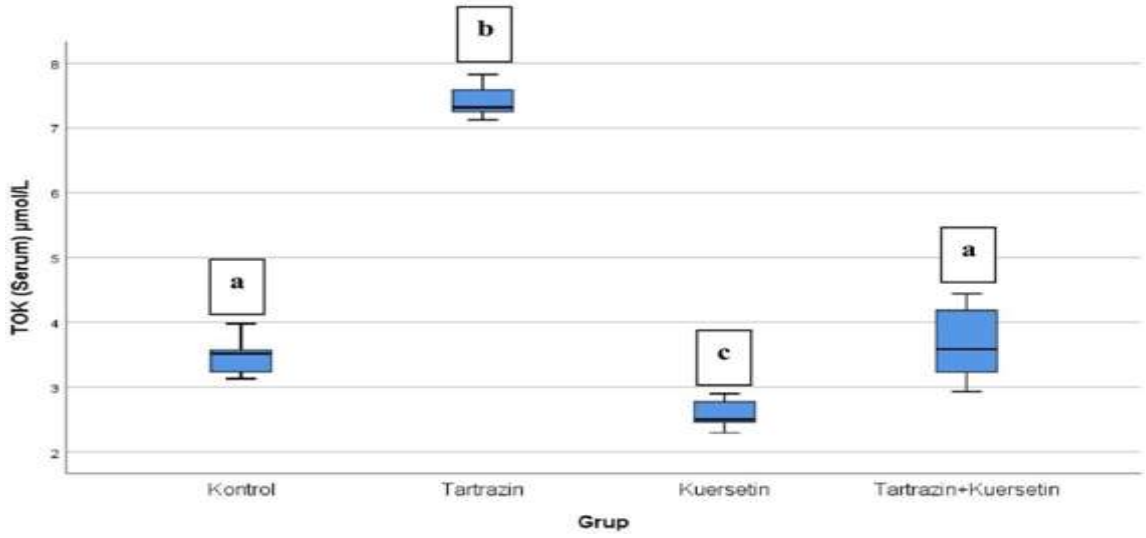


* Üst simgeleri farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Şekil 4.8. Grupların serum numunesi TAK Düzeyleri

4.2.9. Serum Numunesi TOK Düzeyleri

Tartrazin uygulanmasıyla TOK düzeyleri, diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı derecede artış gösterirken, Tartrazin + Kuersetin grubunda TOK düzeyleri Tartrazin grubunda bulunan deneklere kıyasla belirgin biçimde azaldığı gözlemlendi ($p<0.001$). Şekil 4.9.'da grupların serum numunesi TOK seviyeleri verildi.

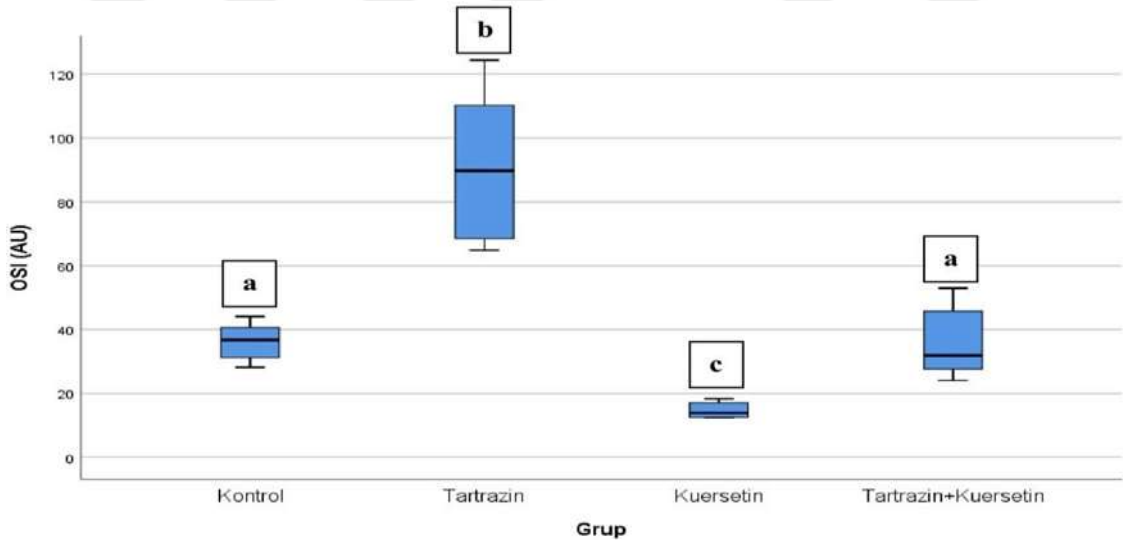


* Üst simgeleri farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Şekil 4.9. Grupların serum numunesi TOK Düzeyleri

4.2.10. Serum Numunesi Oksidatif Stres İndeksi

Tartrazin uygulanmasıyla OSI düzeyleri, diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı derecede artış gösterirken, Tartrazin + Kuersetin grubunda OSI düzeyleri Kontrol grubu seviyelerine düştüğü gözlemlendi ($p < 0.001$). Şekil 4.10'da grupların serum numunesi OSI seviyeleri verildi.



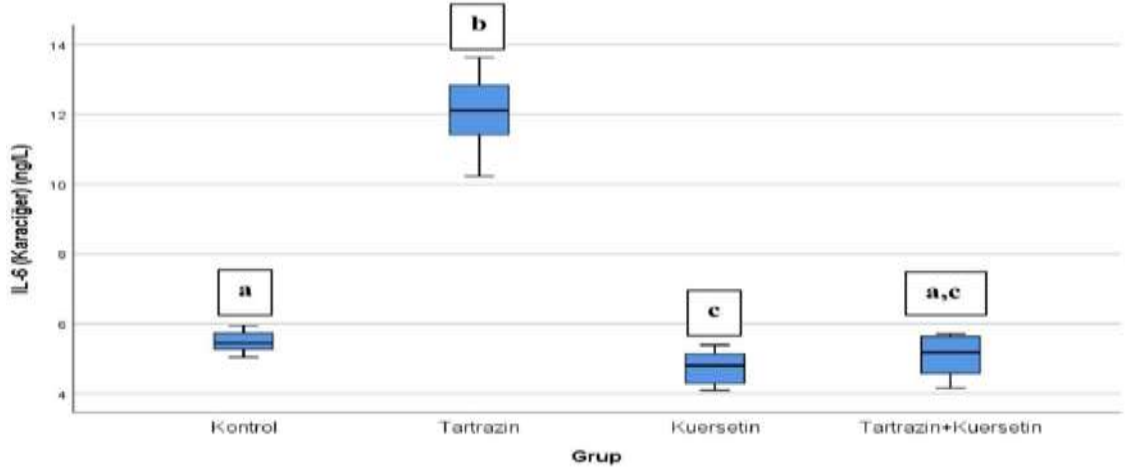
* Üst simgeleri farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Şekil 4.10. Grupların serum numunesi OSI Düzeyleri

4.2.11. Karaciğer Dokusu IL-6 Düzeyleri

Tartrazin uygulanmasıyla karaciğer dokusu IL-6 düzeyleri, diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı derecede artış gösterirken, Tartrazin + Kuersetin grubunda IL-6 düzeyleri

kontrol grubu seviyelerine düştüğü gözlemlendi ($p<0.001$). Şekil 4.11’de grupların karaciğer dokusu IL-6 seviyeleri verildi.

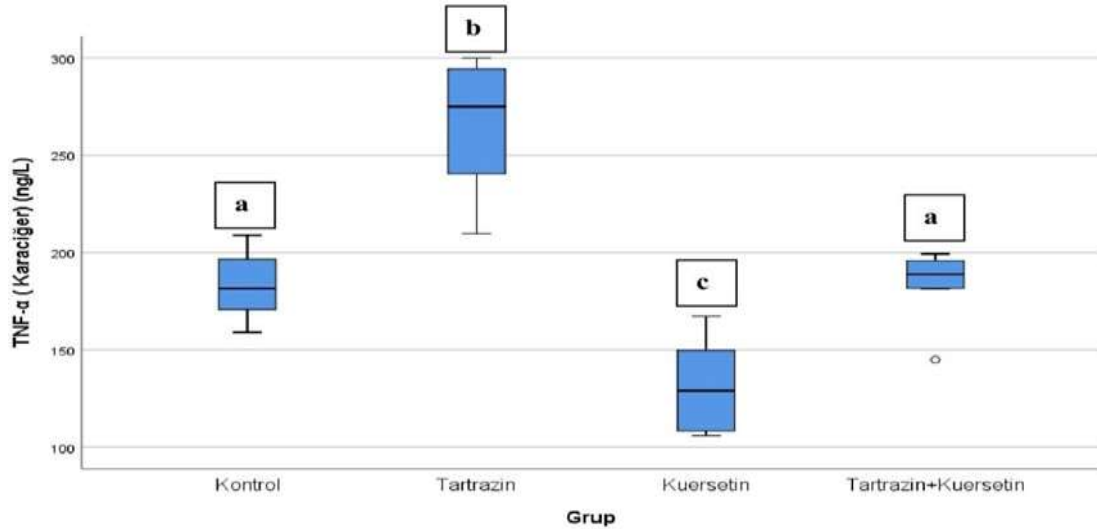


* Üst simgeleri farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Şekil 4.11. Grupların Karaciğer Dokusu IL-6 Düzeyleri

4.2.12. Karaciğer Dokusu TNF Düzeyleri Düzeyleri

Tartrazin uygulanmasıyla hepatik doku TNF düzeyleri, diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı derecede artış gösterirken, Tartrazin + Kuersetin grubunda TNF düzeyleri kontrol grubu seviyelerine düştüğü gözlemlendi ($p<0.001$). Şekil 4.12.’de grupların hepatik doku TNF seviyeleri verildi.



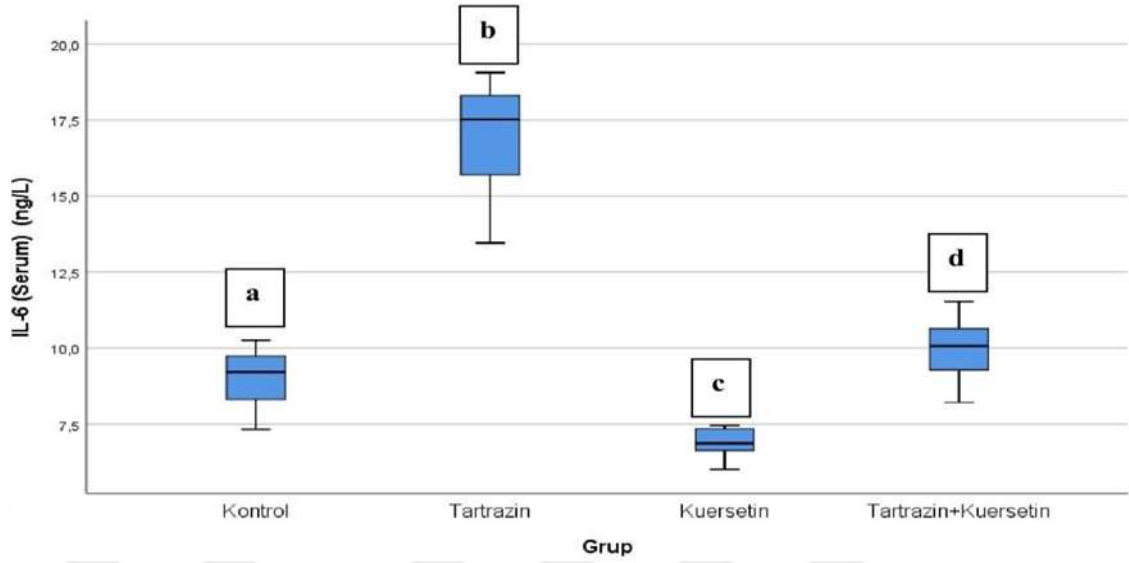
* Üst simgeleri farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Şekil 4.12. Grupların Hepatik Doku TNF Düzeyleri

4.2.13. Serum Numunesi IL-6 Düzeyleri

Tartrazin uygulanmasıyla Serum numunesi IL-6 düzeyleri, diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı derecede artış gösterirken, Tartrazin + Kuersetin grubunda IL-6 düzeyleri

Tartrazin grubunda bulunan deneklere kıyasla belirgin derecede azaldığı gözlemlendi ($p<0.001$). Şekil 4.13.'de Serum numunesi IL-6 Düzeyleri düzeyleri verildi.

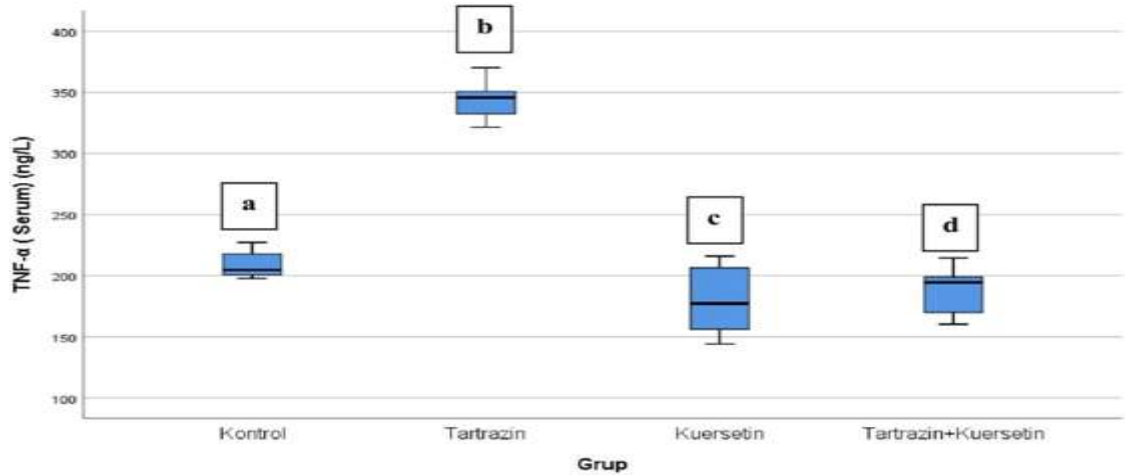


* Üst simgeleri farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Şekil 4.13. Serum numunesi IL-6 Düzeyleri Düzeyleri

4.2.14. Serum Numunesi TNF Düzeyleri

Tartrazin uygulanmasıyla Serum numunesi TNF düzeyleri, diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı derecede artış gösterirken, Tartrazin + Kuersetin grubunda TNF düzeyleri tartrazin grubunda bulunan deneklere kıyasla belirgin derecede azaldığı gözlemlendi ($p<0.001$). Şekil 4.14.'de Serum numunesiTNF düzeyleri verildi.



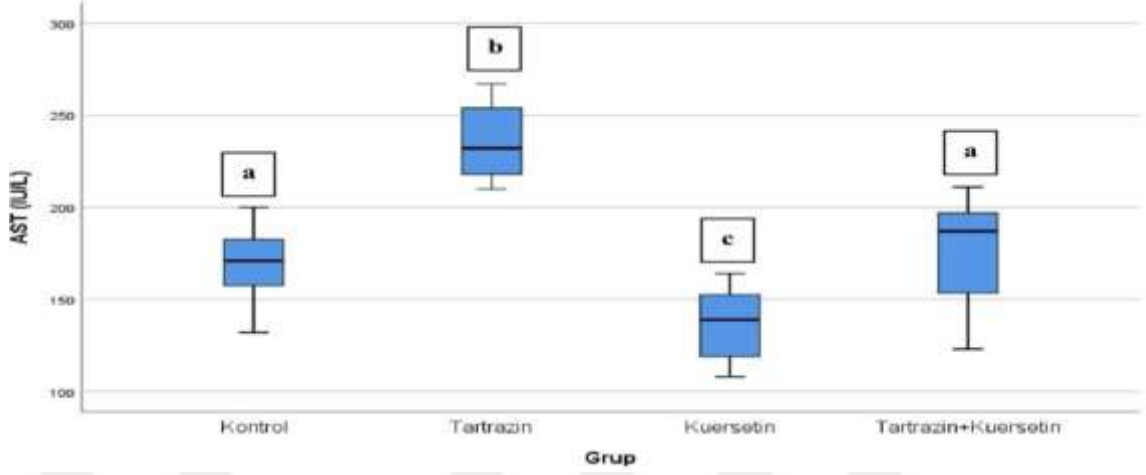
* Üst simgeleri farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Şekil 4.14. Serum numunesiTNF Düzeyleri

4.2.15. Serum Numunesi AST Düzeyleri

Tartrazin uygulanmasıyla serum numunesi AST düzeyleri, diğer tüm gruplara

kıyasla anlamlı derecede artış gösterirken, Tartrazin + Kuersetin grubunda AST düzeyleri kontrol grubu seviyelerine düştüğü gözlemlendi ($p<0.001$). Şekil 4.15.'de Serum numunesi AST düzeyleri verildi.

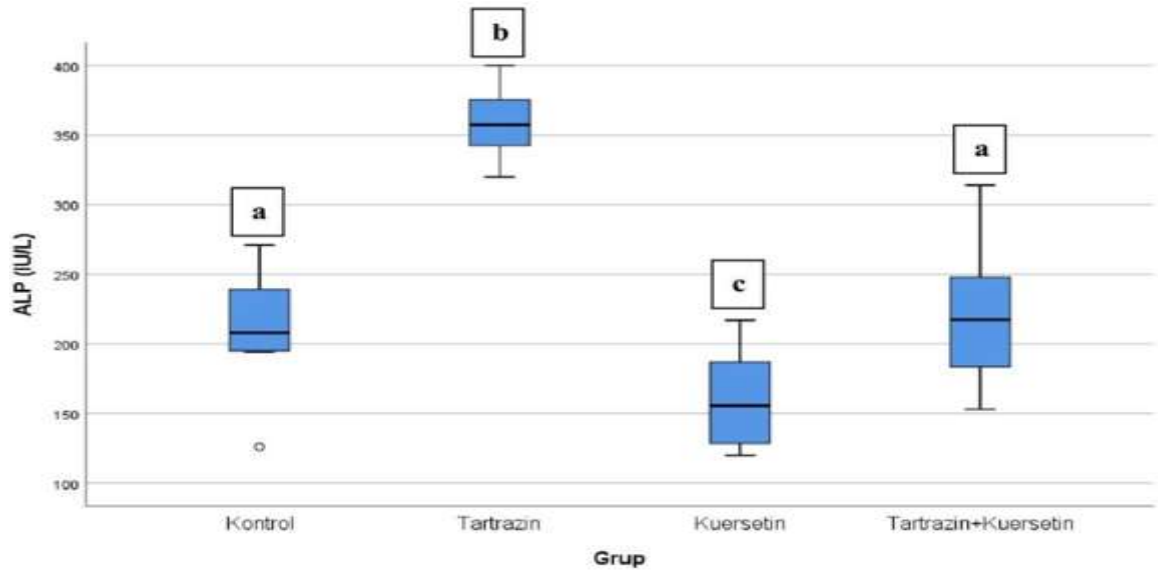


* Üst simgeleri farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Şekil 4.15. Serum numunesi AST Düzeyleri

4.2.16. Serum Numunesi ALP Düzeyleri

Tartrazin uygulanmasıyla serum numunesi ALP düzeyleri, diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı derecede artış gösterirken, Tartrazin + Kuersetin grubunda ALP düzeyleri kontrol grubu seviyelerine düştüğü gözlemlendi ($p<0.001$). Şekil 4.16.'da Serum numunesi ALP düzeyleri verildi.

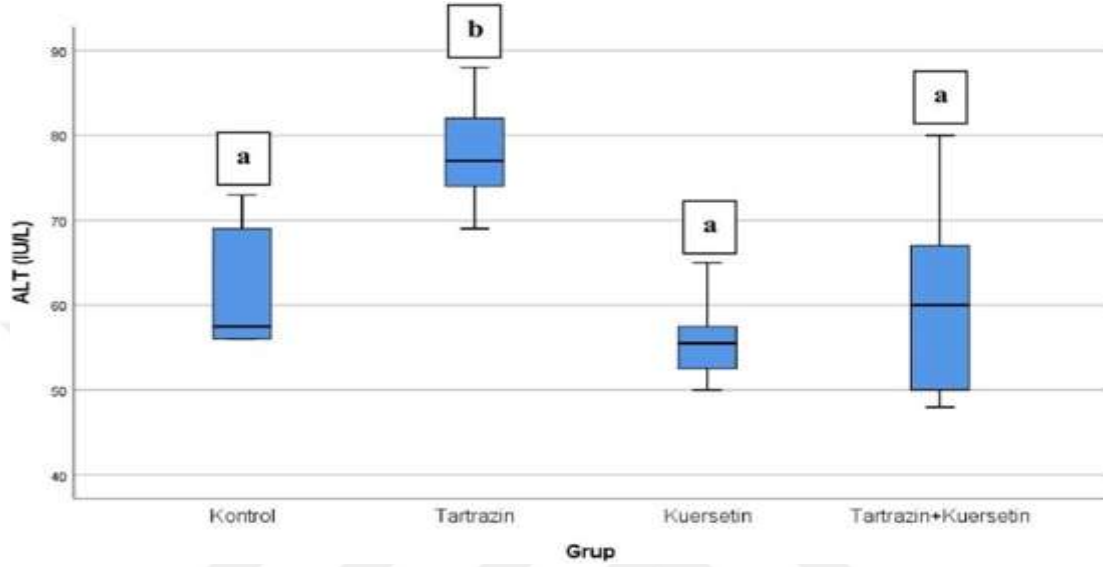


* Üst simgeleri farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Şekil 4.16. Serum numunesi ALP Düzeyleri

4.2.17. Serum Numunesi ALT Düzeyleri

Tartrazin uygulanmasıyla serum numunesi ALT düzeyleri, diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı derecede artış gösterirken, Tartrazin + Kuersetin grubunda ALT düzeyleri kontrol grubu seviyelerine düştüğü gözlemlendi ($p<0.001$). Şekil 4.17.'de Serum numunesi ALT düzeyleri verildi.

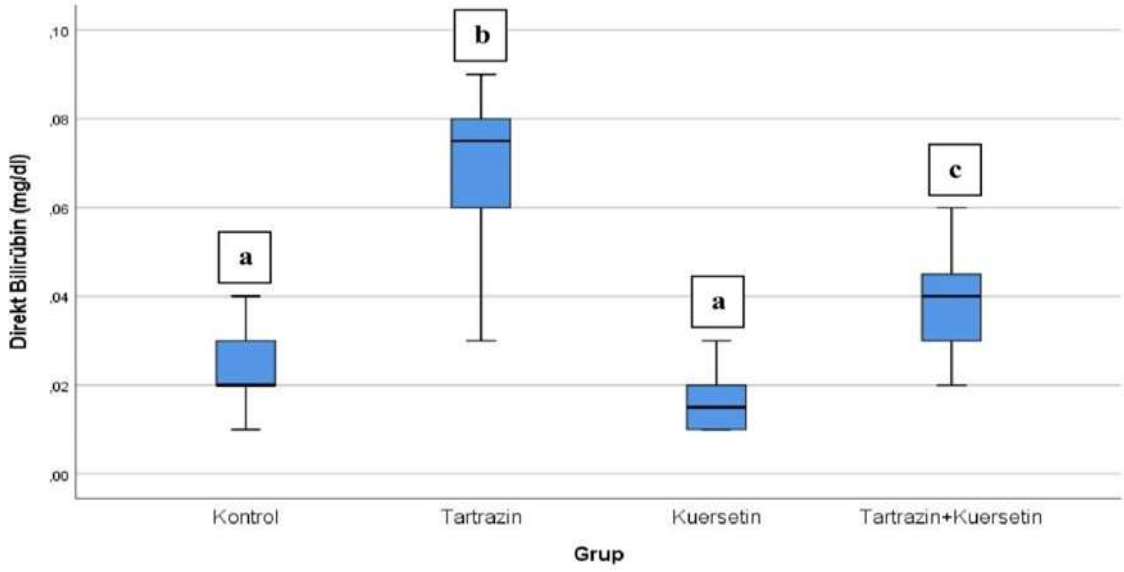


* Üst simgeleri farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Şekil 4.17. Serum numunesi ALT Düzeyleri

4.2.18. Serum Numunesi Direkt Bilirubin Düzeyleri

Tartrazin uygulanmasıyla serum numunesi direkt bilirubin düzeyleri, diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı derecede artış gösterirken, Tartrazin + Kuersetin grubunda direkt bilirubin düzeyleri tartrazin grubuna kıyasla belirgin biçimde azaldığı gözlemlendi ($p<0.001$). Şekil 4.18.'de serum numunesi direkt bilirubin düzeyleri verildi.

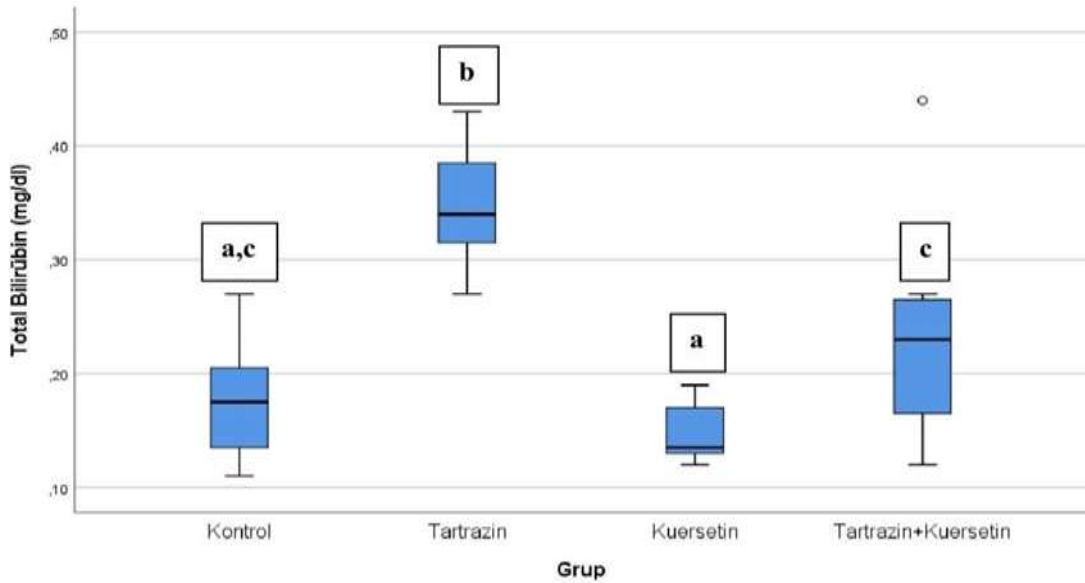


* Üst simgeleri farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Şekil 4.18. Serum numunesi Direkt Bilirubin Düzeyleri

4.2.19. Serum numunesi Total Bilirubin Düzeyleri

Tartrazin uygulanmasıyla serum numunesi total bilirubin düzeyleri, diğer tüm gruplara kıyasla anlamlı derecede artış gösterirken, Tartrazin + Kuersetin grubunda total bilirubin düzeyleri tartrazin grubunda bulunan deneklere göre belirgin biçimde azaldığı gözlemlendi ($p < 0.001$). Şekil 4.19.'da serum numunesi Total Bilirubin düzeyleri

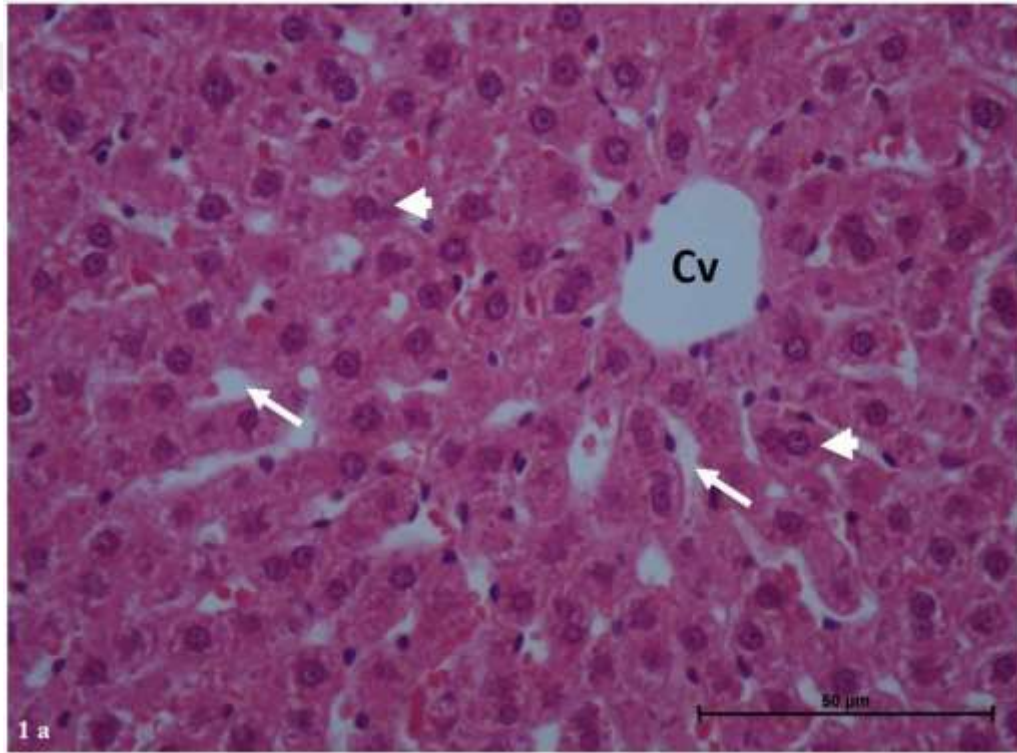


* Üst simgeleri farklı olan gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır.

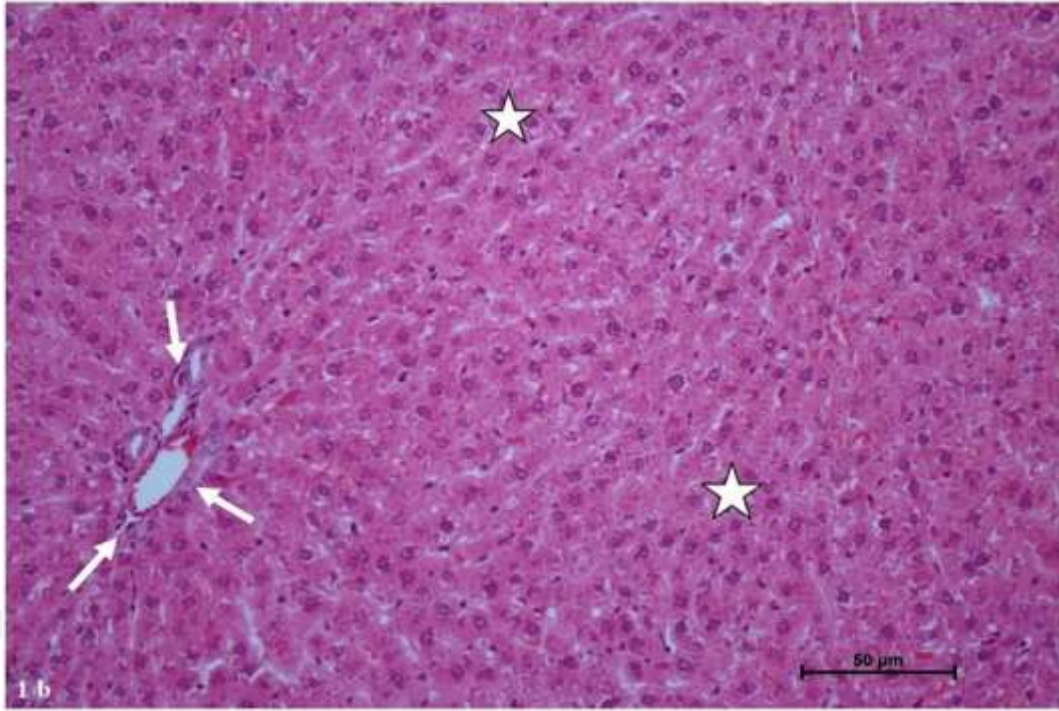
Şekil 4.19. Serum numunesi Total Bilirubin Düzeyleri

4.3. Histolojik Bulgular

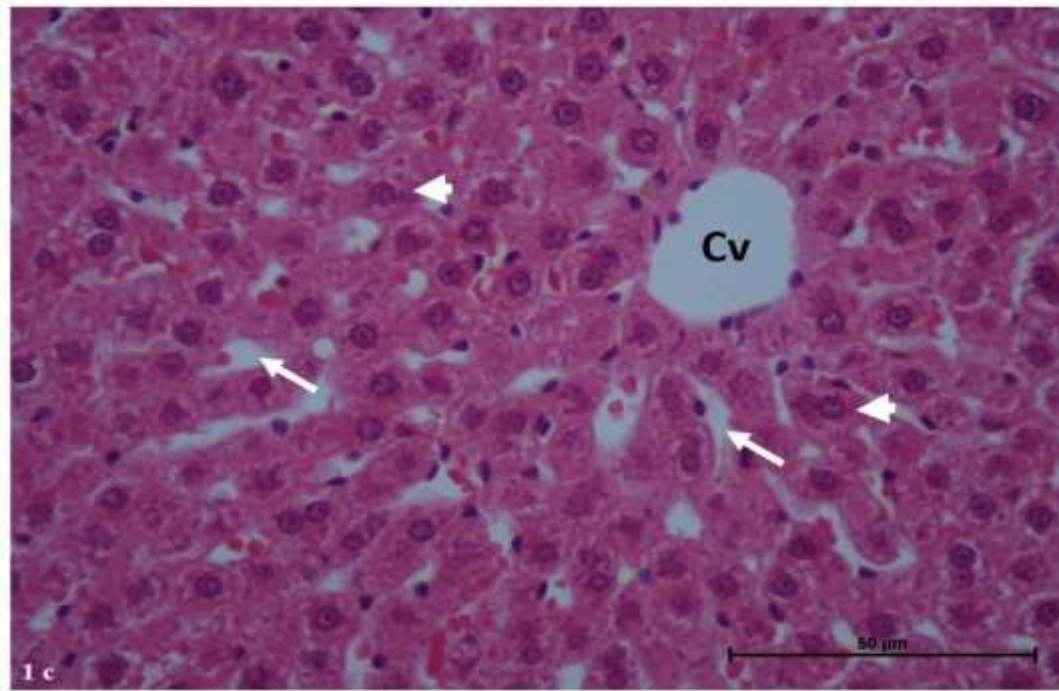
Kontrol (Şekil 4.20., Şekil 4.21., Şekil 4.22.) ve Kuersetin (Şekil 4.24., Şekil 4.25., Şekil 4.26.) gruplarına ait hematoksilin-eosin ile boyanan karaciğer kesitlerinde karaciğer parankiminde hepatik labül oluşturan hepatosit kordonları düzenli- ışınsal yapıda, santral ven kesitleri ve sinuzoidlerin lümenleri açık olup olağan genişlikte yapıda izlendi. Portal alanlarda izlenen hepatik arter, portal ven ve safra duktusu kesitleri normal histolojik yapıda değerlendirildi. Portal triad bağ dokusu olağan genişlik ve yoğunlukta izlendi. İmmunohistokimyasal anti kaspaz-3 boyaması uygulanan kesitlerde kontrol (H skoru 1) (Şekil 4.23.) ve Kuersetin (H skoru 1) (Şekil 4.27.) gruplarında benzer şekilde kaspaz-3 immunreaktivitesi saptanmadı.



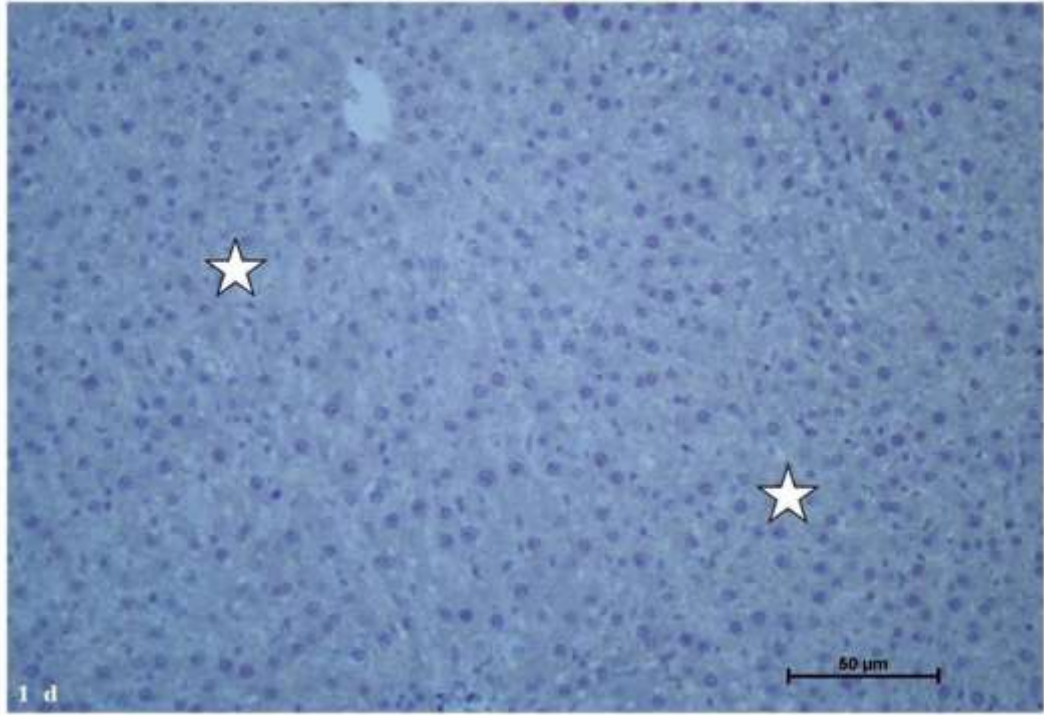
Şekil 4.20. Kontrol grup: Normal histolojik görünümde karaciğer parankimi (yıldız), santral ven (Cv), portal triad (oklar). H-E, x10



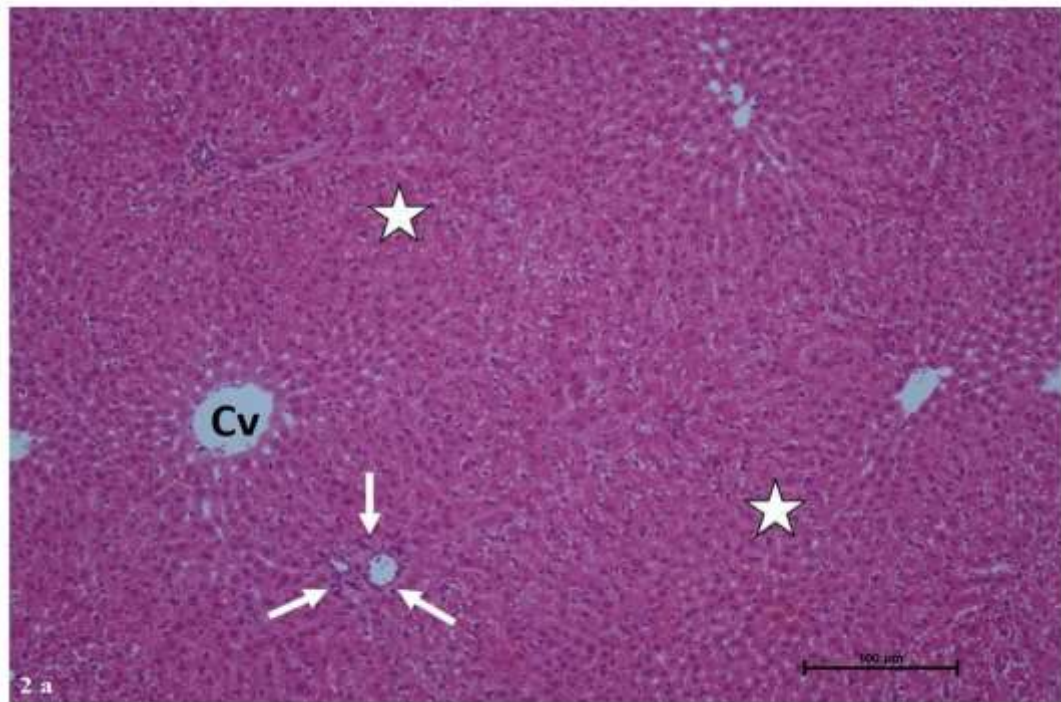
Şekil 4.21. Kontrol grup: Normal histolojik görünümde karaciğer parankimi (yıldız), portal triad (oklar). H-E, x20



Şekil 4.22. Kontrol grup: Normal histolojik görünümde hepatositler (ok başı), santral ven (Cv),sinüzoidler (ok). H-E, x40



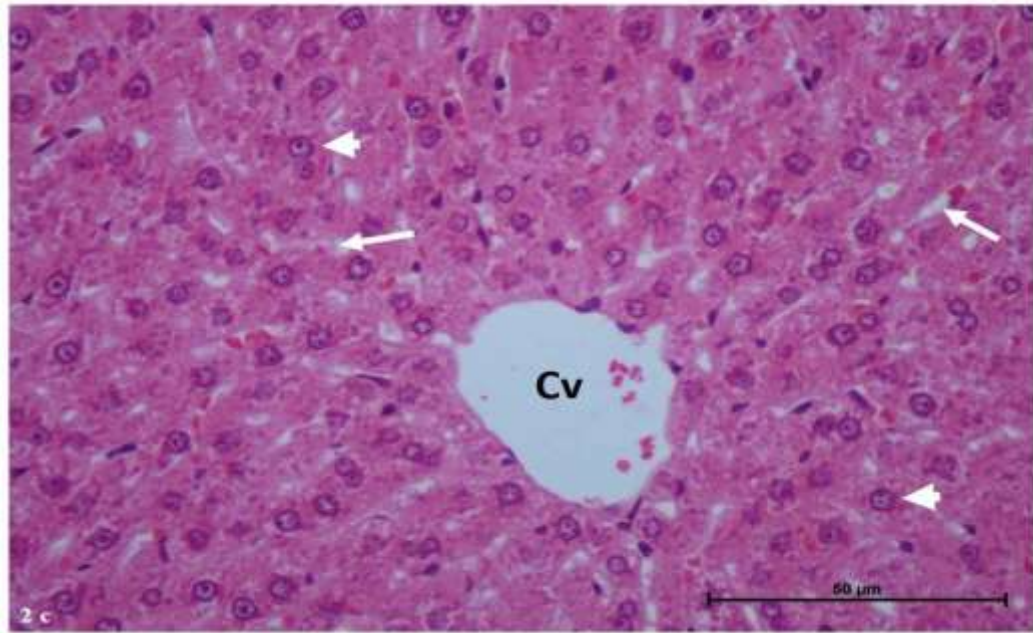
Şekil 4.23. Kontrol grup: Kaspaz-3 immunreaktivitesi izlenmeyen karaciğer parankimi (yıldız). Kaspaz-3, İHK, x20



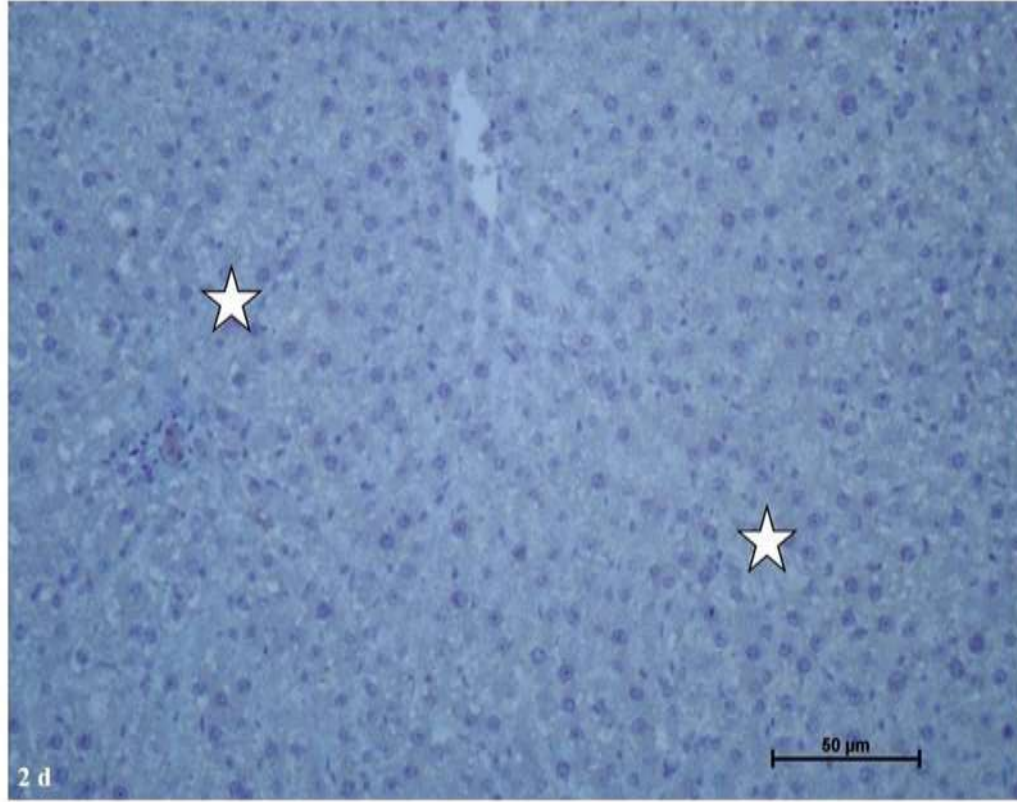
Şekil 4.24. Kuersetin grup: Normal histolojik görünümde karaciğer parankimi (yıldız), santral ven (Cv), portal triad (oklar). H-E, x10



Şekil 4.25. Kuersetin grup: Normal histolojik görünümde karaciğer parankimi (yıldız), portal triad (oklar). H-E, x20

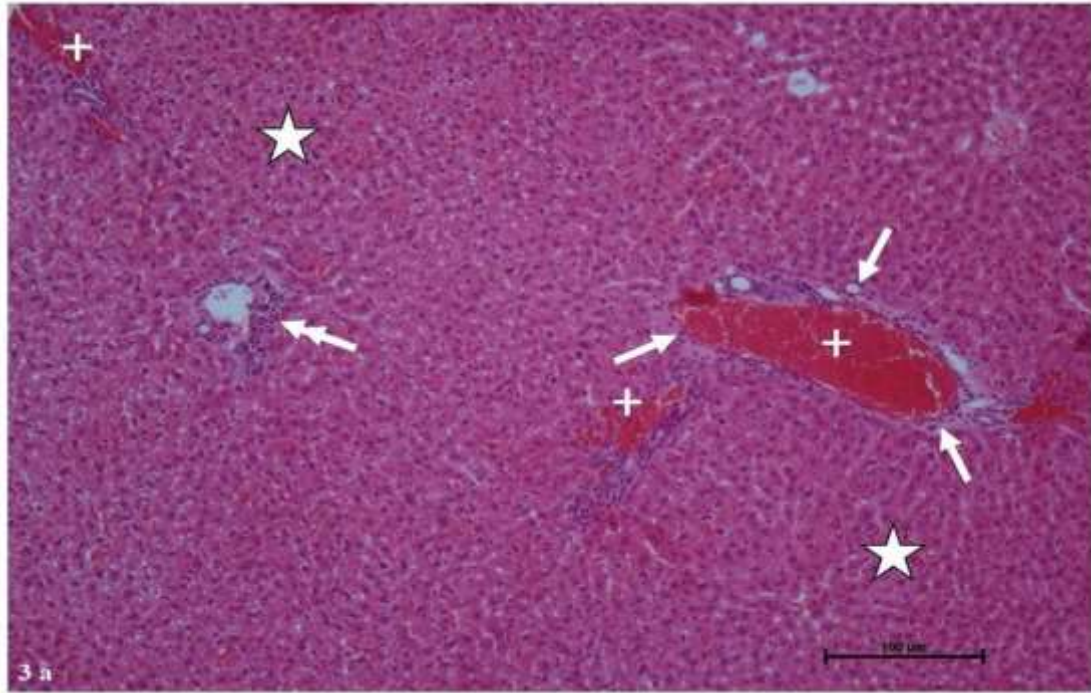


Şekil 4.26. Kuersetin grup: Normal histolojik görünümde hepatositler (ok başı), santral ven (Cv), sinüzoidler (ok). H-E, x40

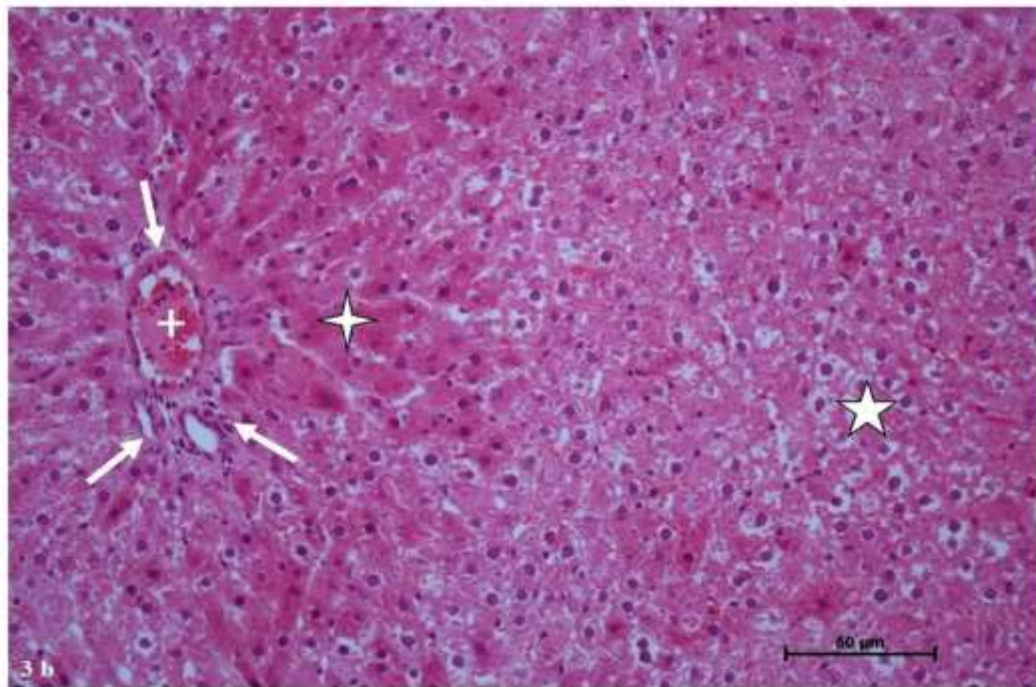


Şekil 4.27. Kuersetin grup: Kaspaz-3 immunreaktivitesi izlenmeyen karaciğer parankimi (yıldız). Kaspaz-3, İHK, x20

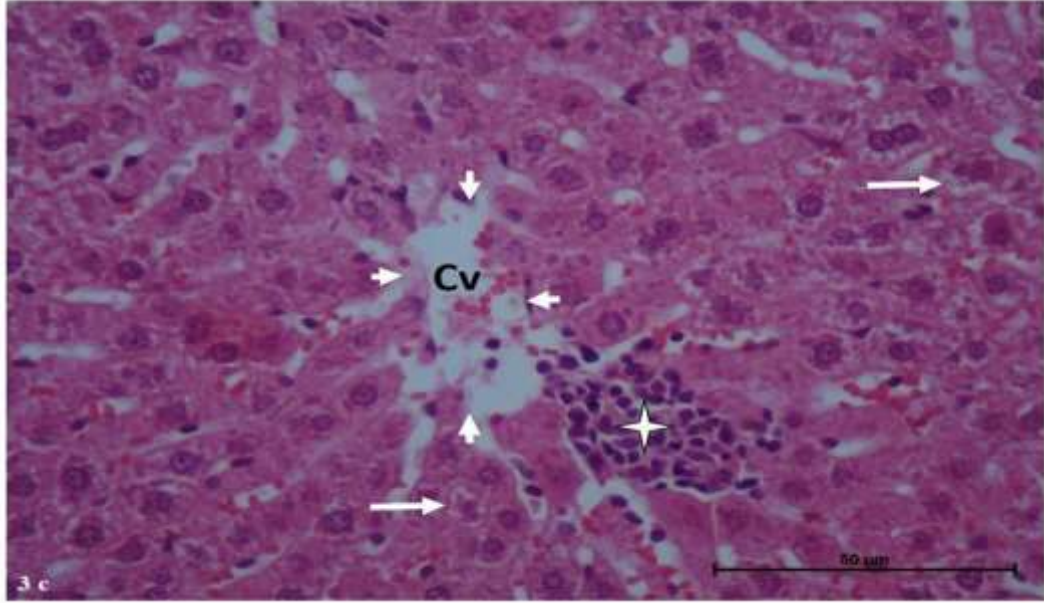
Tartrazin grubuna ait hematoksilin-eosin ile boyanan karaciğer kesitlerinde karaciğer parankiminde yer yer farklı genişikte nekroz alanları ve bu alanlar içerisinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu saptandı. Karaciğer parankiminde yer yer hepatik lobül düzeninin bozulduğu, bazı alanlarda sitoplazmaları yoğun eozinofilik boyanan hepatositler ile sitoplazmalarında farklı derecelerde hidropik değişiklikler izlenen hepatositler mevcuttu. Bu yoğun eozinofilik boyanan hepatositler ve hidropik sitoplazmalı hepatositlerde heterokromatik/piknotik görünümlü nukleuslar dikkati çekti. Bazı kesitlerde hepatik lobüllerin merkezinde yer alan santral venlerde hasar ve yer yer dejenerasyon saptandı. Portal ve periportal alanlarda inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlendi. Portal alanlardaki vena porta kesitlerinin lümeninde ve bazı alanlardaki sinüzoidlerde konjesyon belirlendi (Şekil 4.28., Şekil 4.29., Şekil 4.30.). Tartrazine grubuna ait karaciğer kesitlerinde hepatositlerde caspase-3 immunreaktivitesi genel olarak kuvvetli ve diffüz boyanma şeklinde izlendi (H skoru 270) (Şekil 4.31.).



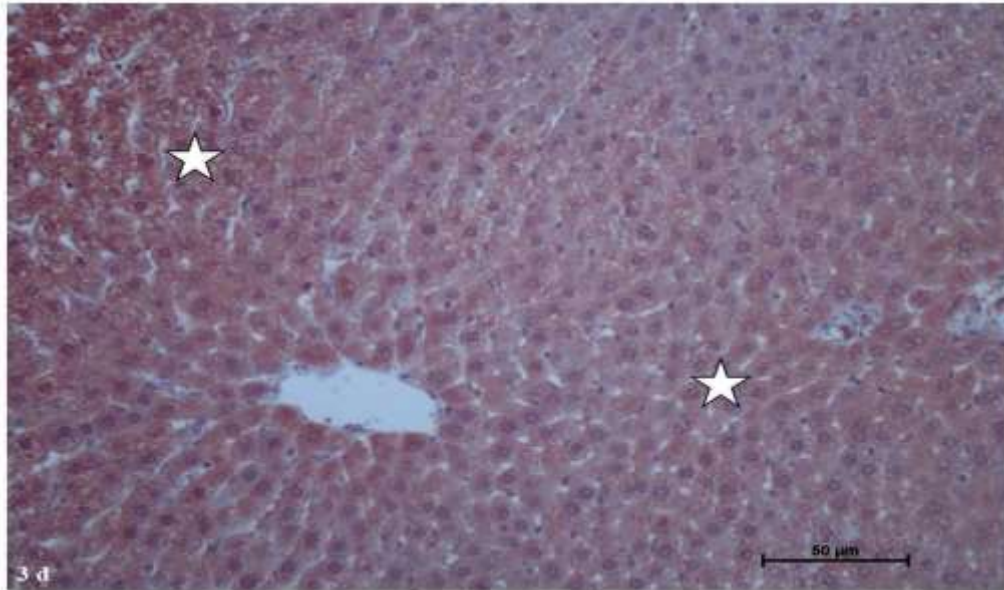
Şekil 4.28. Tartrazin grup: Karaciğer parankimi (yıldız), portal triad (oklar), portal vende konjesyon (+), peripotal nekroz ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu (çift başlı ok) H-E,x10



Şekil 4.29. Tartrazin grup: Karaciğer parankiminde hidropik sitoplazma ve heterokromatik- piknotik nukleuslu hepatositler (beş nokta yıldız), yoğun eozinofilik sitoplazmalı heterokromatik piknotik nukleuslu hepatositler (dört nokta yıldız), portal triad (oklar), portal vende konjesyon (+). H-E, x20



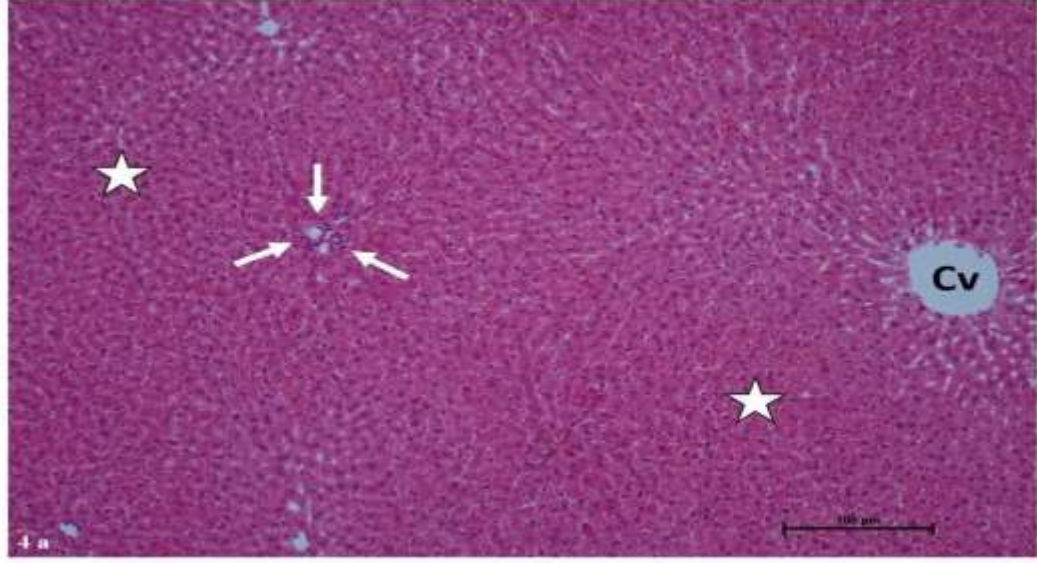
Şekil 4.30. Tartrazin grup: Karaciğer parankiminde hidropik sitoplazma ve heterokromatik- piknotik nukleuslu hepatositler (ok), perisantral hepatosit nekrozu ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu (yıldız), santral ven duvarında dejenerasyon (ok başları).H-E,x40



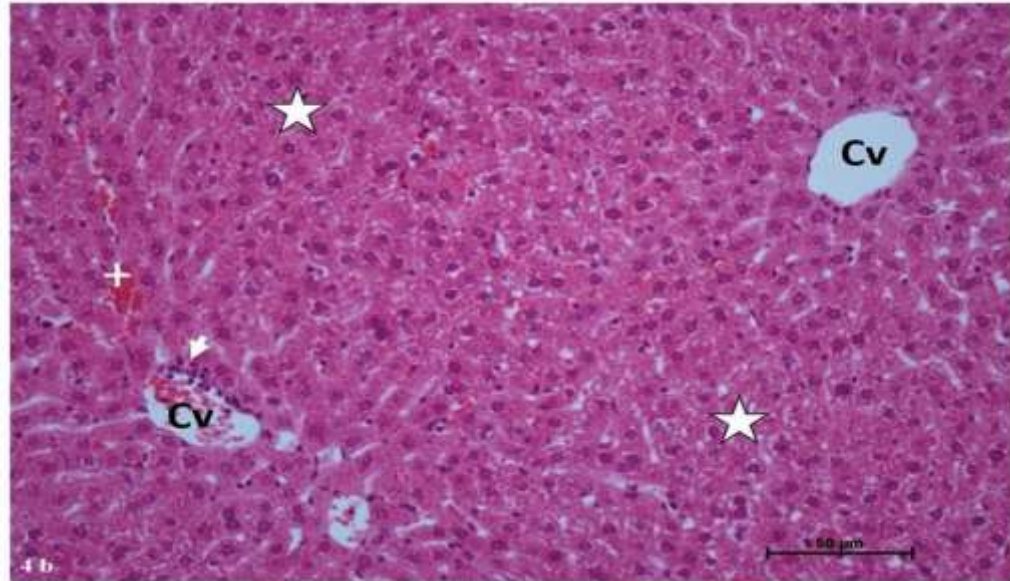
Şekil 4.31. Tartrazin grup: Kaspaz-3 immunreaktivitesi kuvvetli pozitif izlenen karaciğer parankimi (yıldız). Kaspaz-3, İHK, x20

Tartrazin+Kuersetin grubundaki hematoksilin-eosin ile boyanan karaciğer kesitlerinde tartrazin grubunda izlenen hasar bulgularının önemli ölçüde azaldığı gözlemlendi. Bazı kesitlerde santral ven çevresinde fokal alanlar şeklinde minimal düzeyde inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve ve sinüzoidlerin lümeninde konjesyon mevcuttu.

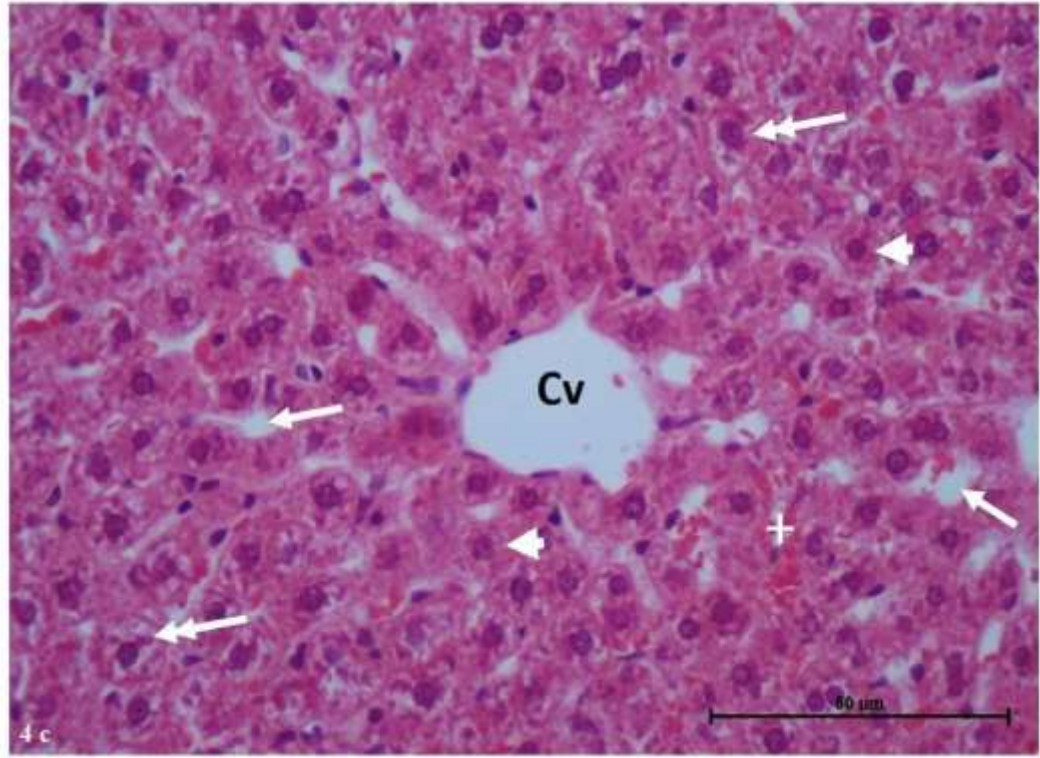
Ayrıca karaciğer parankiminde sınırlı alanlarda minimal düzeyde sitoplazmik hidropik değişiklikler izlenen hepatositler saptandı (Şekil 4.32., Şekil 4.33., Şekil 4.34.). Tartrazine+ Kuersetin grubuna ait karaciğer kesitlerinde hepatositlerde caspase-3 immunreaktivitesi genel olarak zayıf ve diffüz boyanma şeklinde izlendi (H skoru 90) (Şekil 4.35.).



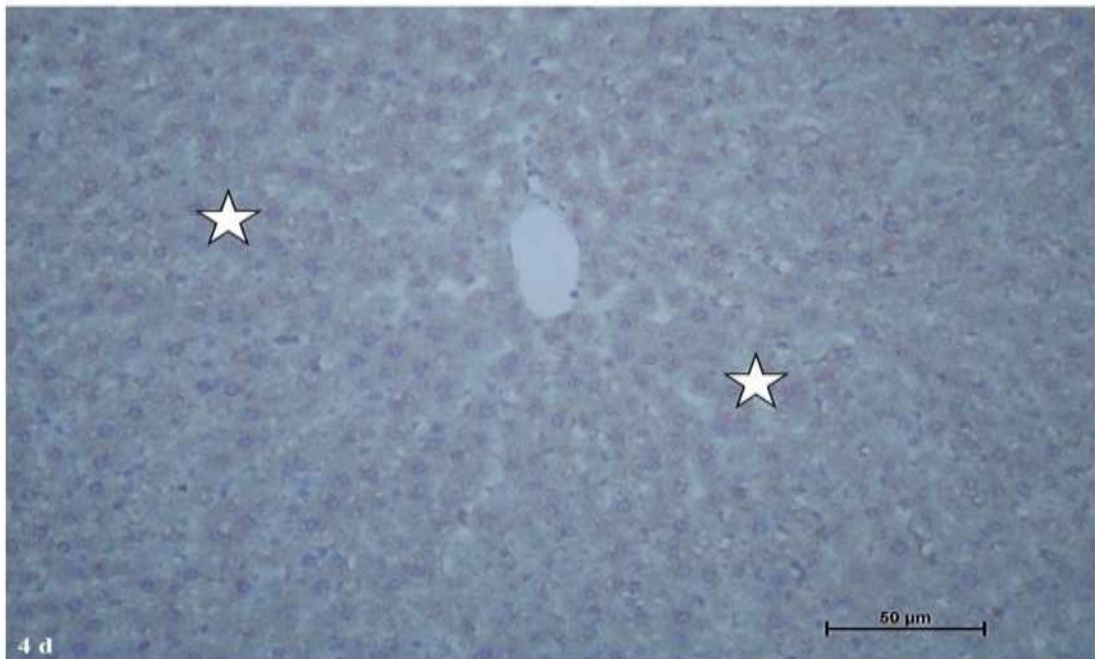
Şekil 4.32. Tartrazin+Kuersetin grup: Normal histolojik görünümde karaciğer parankimi (yıldız), santral ven (Cv), portal triad (oklar). H-E, x10



Şekil 4.33. Tartrazin+Kuersetin grup: Karaciğer parankiminde bazı hepatositlerin sitoplazmasında minimal düzeyde hidropik görünüm (yıldız), santral ven (Cv), santral ven duvarında/perisantral minimal düzeyde inflamatuvar hücre infiltrasyonu (ok başı), minimal düzeyde sinüzoidal konjesyon (+). H-E, x20.



Şekil 4.34. Tartrazin+Kuersetin grup: Karaciğer parankiminde normal histolojik görünümde hepatositler (ok başı), hepaosit sitoplazmasında hidropik görünüm (çift başlı ok), santral ven (Cv), minimal düzeyde sinüzoidal konjesyon (+). H-E, x40



Şekil 4.35. Tartrazin+Kuersetin grup: Kaspaz-3 immunreaktivitesi zayıf pozitif izlenen karaciğer parankimi (yıldız).

İmmunohistokimyasal anti kaspaz-3 yöntemiyle elde edilen kesitlerde kontrol ve

kuersetin gruplarında benzer şekilde kaspaz-3 immunreaktivitesi zayıf yoğunlukta ve minimum yaygınlıkta boyanma görüldü. Bu iki grupta kaspaz-3 immunreaktivite H skoru 1 olarak değerlendirildi. Tartrazin grubuna ait anti kaspaz-3 yöntemiyle elde edilen kesitlerde kaspaz-3 immunreaktivitesi genel olarak kuvvetli yoğunlukta ve maksimum yaygınlıkta boyanma görüldü. Tartrazin grubu kaspaz-3 immunreaktivite H skoru 270 olarak değerlendirildi. Tartrazin + Kuersetin grubuna ait anti kaspaz-3 yöntemiyle elde edilen kesitlerde kaspaz-3 immunreaktivitesi genel olarak zayıf yoğunlukta ve orta derece yaygınlıkta boyanma görüldü. Tartrazin+ Kuersetin grubu kaspaz-3 immunreaktivite H skoru 90 olarak değerlendirildi. Tablo 4.8.'de hata skorları verildi. Tablo 4.9.'da Histopatolojik Kaspaz-3 immunreaktivite H-skoru tablosu verildi.

Tablo 4.8. Histopatolojik hata skorları

Gruplar	Hn	Ici	Vc	Hc	Ce	Hp	Tds
Kontrol	0 (0-0) ^a	0 (0-0) ^a	0 (0-0) ^a	0 (0-0) ^a	0 (0-0) ^a	0 (0-0) ^a	0 (0-0) ^a
Tartrazin	1 (1-2) ^b	1 (1-2) ^b	2 (1-2) ^b	2 (1-2) ^b	1.5 (1-2) ^b	1.5 (1-2) ^b	9 (8-11) ^b
Kuersetin	0 (0-0) ^a	0 (0-0) ^a	0 (0-0) ^a	0 (0-0) ^a	0 (0-0) ^a	0 (0-0) ^a	0 (0-0) ^a
Kuersetin + Tartrazin	0 (0-0) ^a	1 (0-1) ^c	1 (0-1) ^c	1 (0-1) ^c	0 (0-1) ^a	0.5 (0-2) ^c	3 (1-5) ^c
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*Farklı üst simgeye sahip gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Grup sayısı n=8 olarak verildi.

Tablo 4.9. Histopatolojik Kaspaz-3 immunreaktivite H-skoru tablosu

Gruplar	H Skor
Kontrol	1 (1-1) ^a
Tartrazin	270 (180-300) ^b
Kuersetin	1 (1-1) ^a
Kuersetin + Tartrazin	90 (70-100) ^c
p	<0,001

*Farklı üst simgeye sahip gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Grup sayısı n=8 olarak verildi.

5. TARTIŞMA

Deneysel çalışmamız yaygın kullanım alanı bulan ve gıda boyası olan Tartrazin'nin ve koruyucu olarak düşündüğümüz Kuersetinin karaciğer dokusu üzerine etkilerini biyokimyasal ve histopatolojik değişikliklerle ortaya koymayı amaçlamıştır.

Tartrazin (E102), gıda sanayisinde yaygın olarak kullanılan sentetik bir azo boya maddesidir. Renk verici özelliği nedeniyle özellikle şekerlemeler, içecekler ve hazır gıdalarda tercih edilmektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, bu katkı maddesinin insan sağlığı, çocuk gelişimi ve çevresel faktörler üzerindeki olası olumsuz etkilerini ortaya koymuştur. Bitki hücreleri üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda (örneğin *Allium cepa* testi), tartrazinin hücre bölünmesini olumsuz etkilediği, mikronükleus ve kromozomal anormalliklere neden olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular, tartrazinin genetik materyal üzerinde genotoksik etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir. EFSA (European Food Safety Authority) ve JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives), tartrazinin belirli dozların üzerinde toksisite gösterebileceğine dair bilimsel kanıtlar sunmuştur. Özellikle hassas bireylerde, düşük dozlarda dahi bağışıklık sistemi ve metabolizma üzerinde olumsuz etkiler oluşabileceği rapor edilmiştir. Yapay gıda boyalarının, özellikle çocuklarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) semptomlarını şiddetlendirebileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur. Tartrazin bu kapsamda incelenmiş ve bazı bireylerde davranışsal değişikliklere neden olabileceği bildirilmiştir (8, 56, 67).

Günlük kullanım miktarını 0,7 mg/kg olarak insanda kullanılmasına imkân sağlatılmaktadır. Yaygın kullanım alanı bulan gıda boyar maddesi Tartrazinin deneysel hayvanları üzerinde ki etkileri incelendiğinde; hepatotoksiteye, nefrotoksiteye, nörotoksisteye, öğrenme ve hafıza merkezi bozukluklarına, cinsel gelişime, üreme toksisitesine, kanserojeniteye, genotoksisteye, teratojenik etkilere, yol açabildiğini araştırmacılar ifade etmişlerdir (2,3).

Rahma F. ve ark. 30 gün boyunca 30 mg/kg c.a Tartrazin oral gavaj yöntemiyle uygulamış ve koruyucu olarak Gallik asit kullanmışlardır. Süre sonunda ratların karaciğer dokularını biyokimyasal ve histopatolojik olarak incelemişlerdir. Tartrazin grubunda diğer tüm gruplara kıyasla plazma ALT, AST, D. Bilirubin, T. Bilirubin, LPO seviyelerin önemli ölçüde artırdığını bildirmişlerdir. Yine Tartrazin uygulamasıyla diğer tüm gruplara kıyasla GSH, SOD, KAT seviyelerini azalttığını ve histopatolojik bozulmalara neden

olduğunu ifade etmişlerdir. Gallik asit uygulamasıyla Tartrazinin yol açtığı hepatoksisite yi bertaraf etmede etkili rol almıştır (50).

Zahedi ve ark. Yaptığı başka bir çalışmada oral gavaj yöntemiyle farklı dozlarda tartrazin uygulamış ve koruyucu olarak soğan suyu kullanmışlardır. Tartrazin uygulamasından sonra Wistar sıçanlarında serum biyokimyasal parametreleri ve antioksidanlar üzerindeki etkilerini değerlendirilmiştir. Süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz (KAT), glutatyon peroksidaz (GPx)'in antioksidan aktiviteleri ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)'nin biyokimyasal parametreleri ölçülmüştür. Tartrazin, SOD, KAT, GPx'in antioksidan aktivitelerini ve HDL ve LDL'nin biyokimyasal parametrelerini azalttığı bildirilmiştir. Tartrazin tüketiminin serbest radikallerin üretimine neden olduğunu bu durumun da antioksidan aktivitelerin ve serum biyokimyasal faktörlerinin önemli ölçüde azalmasının nedeni olabileceği bildirilmiştir (51).

Hanna ve ark. erkek Wistar sıçanlarında tartrazinin sebep olduğu oksidatif stresin erkek sıçanların doğurganlığı üzerindeki olumsuz etkiyi iyileştirici özelliği tespit edilen Stevia rebaudiana olarak bilinen bir bitki türünün özütünü kullandığı çalışmada; ilk grup (kontrol) 56 güne kadar damıtılmış su aldı; Stevia grubu (1000 mg/kg), Tartrazin grubu (300 mg/kg) ve Stevia ve Tartrazin grubu(gruba Stevia özütü alımından 1 saat sonra Tartrazin verilmiş). Ayrıca, testis dokularındaki oksidatif hasar, malondialdehit (MDA) ve antioksidanların (katalaz [KAT], süperoksit dismutaz [SOD] ve glutatyon redüktaz [GSH]) seviyelerinin ölçülmesiyle değerlendirilmiştir. Ayrıca, histolojik değişiklikler incelenmiştir. Dahası, tedavi edilen Tartrazin grubunda kontrol grubuna kıyasla sperm anormalliklerinde, MDA seviyesinde, böbrek ve karaciğer fonksiyon parametrelerinde ve DNA degradasyonunda kaydadeğer bir artış olduğu ve KAT, SOD ve GSH'de anlamlı bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (52).

El-Desoky ve ark., 40 albino erkek sıçan üzerinde yaptığı çalışmada tartrazin kaynaklı böbrek ve karaciğer dokusunda ki değişikliklere karşı Nano-kurkumin (Nano-CUR) uygulamasının etkisini değerlendirmişlerdir. 50 günlük bir süre boyunca her gün 7,5 mg/kg vücut ağırlığı tartrazin (1 ml DI suda hazırlanmış) ile oral yoldan, Tartrazin uygulanan grupta karaciğer fonksiyon enzimlerinin aktivitesi, total bilirubini ve böbrek biyobelirteçlerini (kreatinin, üre, ürik asit, total protein (TP), globulin (Glu) önemli ölçüde artırdığını bildirmişlerdir. Ayrıca, tartrazin uygulanan grupta HDL-C ve albumin (Alb) konsantrasyonlarında kontrole kıyasla önemli ölçüde azalmalar olduğu tespit edilmiştir (53).

Demircigil ve ark. yaptığı çalışmada; Tartrazinin olumsuz etkilerine karşı güçlü bir antioksidan olarak bilinen timokinon uygulamasını incelemişlerdir. 100mg/kg/gün uygulanan Tatarazin grubu sıçanların karaciğer dokusunda oksidatif stres parametreleri MDA ve SOD seviyelerinin arttığı ve GSH, GSH-Px ve KAT aktivitelerinin diğer tüm gruplarla karşılaştırıldığında azaldığı belirtilmiştir. Tartrazin grubu sıçanların karaciğer dokusunda TOS arttırdığı ve TAS azalttığı, tartrazin tüm diğer gruplarla karşılaştırıldığında sıçan serumunda inflamasyon ajanları olan TNF ve IL-6'da artışa yol açtığı, timokinon uygulaması KAT, GSH ve GSH-Px'te artışa ve MDA ve SOD seviyelerinde azalmaya yol açtığı, timokinon uygulamasının sıçan karaciğer dokusunda TAS seviyelerini artırdığı ve TOS'u diğer tüm gruplarla karşılaştırıldığında azalttığını tespit etmişlerdir. Serum TNF ve IL-6 düzeyleri timokinon uygulamasıyla diğer tüm gruplarla karşılaştırıldığında azalttığını belirtmişlerdir. Tartrazin + Timokinon uygulaması oksidatif stres parametrelerini, OSI belirteçlerini ve inflamasyon faktörlerini tartrazin grubuyla karşılaştırıldığında daha iyi olduğunu, serum TNF ve IL-6 düzeyleri azalttığını ifade etmişlerdir (54).

Velioglu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ratlara 21 gün boyunca 500 mg/kg/gün tartrazin oral yolla uygulanmıştır. Tartrazin uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, tartrazin grubunun karaciğer dokusunda SOD, MDA ve TOS seviyelerinde anlamlı artış gözlenirken, KAT, TAS ve GSH düzeylerinde belirgin bir azalma tespit edilmiştir. Ayrıca plazmada AST, ALP ve ALT düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yükseldiği ve karaciğerde histopatolojik değişikliklerin meydana geldiği bildirilmiştir. (55).

Karaçalı meyvesi (*Prunus spinosa*)'nın tartrazin toksisitesi gelişimine karşı koruyucu etkisi araştırılan bir başka çalışma da 5 hafta boyunca 75 mg/kg/gün tartrazin uygulanmıştır. Kontrol grubu ile kıyaslandığında tartrazin grubunda bulunan deneklerin hepatik dokusunda AST, ALT aktivitelerinde artış tespit etmişlerdir. Histopatolojik incelemelerde ise tartrazin grubunda kontrol grubuna göre şiddetli hepatik konjesyon belirtmişlerdir. Böbreklerdeki histolojik değişiklikler hafif ve orta düzeylerde tespit etmişlerdir (56).

Ratlarda tartrazin kaynaklı toksisiteye karşı balın koruyucu etkinliğinin araştırılan 8 haftalık bir çalışmada, tartrazinin antioksidanları, yüksek yoğunluklu lipo-proteinleri ve proteinleri azalttığı ve karaciğer enzimlerini, böbrek endekslerini, lipid peroksidasyonunu, trigliseritleri, toplam kolesterolü ve düşük ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinleri artırdığı, ayrıca; mide, karaciğer, böbrek ve testis dokularında ciddi hasar

oluşturduğunu bildirmişlerdir (57).

Ratlar üzerinde gerçekleştirilen başka bir çalışmada, 90 gün boyunca oral yolla 75 mg/kg/gün tartrazin uygulanan ratlarda mRNA seviyeleri ile kollojen 1-a, TGF β -1 ve kaspaz-3'ün immünohistokimyasal lokalizasyonunda anlamlı artışlar gözlenmiştir. Ayrıca, AST, ALP, kreatinin ve üre düzeylerinde belirgin yükselmeler saptanmış; böbrek ve karaciğer dokularında MDA seviyeleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde artarken, SOD, KAT ve GSH enzim aktivitelerinde anlamlı düşüşler kaydedilmiştir. Histolojik incelemeler, hepatositlerde hasar, apoptotik hepatositler ve tübüler nekroz ile periportal fibrozis oluşumunu ortaya koymuştur (58).

N. Al-Seen ve ark. tartrazinin olumsuz etkilerine karşı *Nigella sativa* yağının antioksidan ve koruyucu potansiyelini değerlendirdiği başka bir çalışmada, 8 hafta boyunca devam eden çalışmada ratlara 10 mg/kg/ca tartrazin ve aynı dozda *Nigella sativa* yağı ile birlikte tedavi edilmiştir. Tartrazin, verilen rat grubunda toplam proteini, antioksidanları ve yüksek yoğunluklu lipoproteinleri azaltırken, karaciğer enzimini, böbrek fonksiyon parametrelerini, toplam kolesterolü, trigliseritleri, düşük yoğunluklu lipoproteinleri ve lipid ayrıca karaciğer, böbrek, testis ve mide dokularında patolojik farklılıklara yol açtığını bildirmişlerdir (59).

Araştırmacıların yaygın olarak kanaatleri Tartrazinin oksidan kapasite artışını sağladığı ve oksidatif stress oluşumuna neden olarak tüm bu olumsuz etkilere yol açtığıdır. Bunu hücrelerde non enzimatik (GSH) ve enzimatik (SOD, KAT, GSH-Px) anti oksidan sistem kapasitesinin azaltılması ve lipid peroksidasyon son ürünü olan MDA miktarı artışını sağlayarak gerçekleşmektedirler. Bizim sonuçlarımızda araştırmacıların sonuçlarıyla hem biyokimyasal hem de histopatolojik açıdan benzerlik göstermektedir. Tartrazin Lipid peroksidasyonun son ürünü olan ve oksidan kapasite artışıyla ifade edilen MDA seviyelerini arttırmıştır. MDA seviyelerinde ki artış hücre membran bütünlüğünün bozulması ile canlıda ciddi hasarların oluşumuna neden olmaktadır. Tartrazin yine TOK, OSI artışına hem dokuda hemde serumlarda neden olmuştur. Tartrazin yaygın oksidan artışa sebebiyet vermiştir. Non enzimatik ve bir tripeptid olan GSH majör antioksidan savunma mekanizmasında görev alır. GSH seviyelerinde ki düşüşler hücrenin antioksidan kapasitesinde azalmaya ve oksidatif hasarlanmaya karşı savunmsız bırakacağına işaret eder.

Tartrazin uygulaması ciddi GSH miktarları düşüşüne yol açmış antioksidan kapasite düşüşüne sebebiyet vermiştir. SOD ve KAT enzimatik olarak antioksidan savunma sisteminde görev almaktadır. SOD süperoksid radikalini hidrojen perokside

çevirmekte ve KAT H₂O₂ yi detoksifiye ederek H₂O çevirmektedir. Böylece toksik olan H₂O₂ ve H₂O₂ non toksik olan H₂O ya çevrilerek metabolize edilmektedir. Tartrazin SOD miktarı artışına dolayısıyla H₂O₂ miktarının aşırı oluşmasına ve KAT miktarının azalmasına ve H₂O₂ seviyelerinin yine yüksek kalmasına ve aşırı oksidan kapasite artışına neden olmuştur. Tartrazin yine hem karaciğer dokusunda hem de serumlarda TAK azalmasına neden olarak yaygın bir antioksidan kapasite azalmasına sebebiyet vermiştir(27,32,33).

Kuersetin, birçok meyve, sebze ve tahılda bulunan polifenolik bir flavonoid olup, gıda takviyesi olarak kullanılan sarı kristal bir pigmenttir. Yapısında heterosiklik bir piron halkası ile birbirine bağlanmış iki benzen halkasından oluşan ortak bir flavon çekirdeği bulunmaktadır. Sarı renge sahip olan kuersetin, sıcak suda zayıf çözünürken alkol ve lipidlerde yüksek çözünürlüğe sahiptir. Metabolik ve inflamatuvar bozuklukların tedavisinde en yaygın kullanılan biyoflavonoidlerden biri olarak değerlendirilen kuersetin, güçlü antioksidan özellikleri sayesinde serbest radikalleri nötralize ederek oksidatif stresi azaltmaktadır. Ayrıca, inflamatuvar sitokinlerin ve enzimlerin üretimini inhibe ederek anti-inflamatuvar etki gösterir. Bu özellikleri, kronik inflamasyonla ilişkili hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olmasını sağlar. Kuersetin, kan basıncını düşürme, LDL oksidasyonunu engelleme ve endotelial fonksiyonu iyileştirme gibi kardiyovasküler faydalar sunar. Bazı çalışmalar, kuersetinin nitrik oksit üretimini artırarak vazodilatasyona neden olduğunu ve ACE enzimini inhibe ederek kan basıncını düşürdüğünü göstermiştir. Kuersetinin biyoyararlanımı, kimyasal yapısı ve formülasyon yöntemlerine bağlı olarak değişiklik gösterir. Çeşitli çalışmalar, kuersetin-3-O-glukozid- γ -siklodekstrin komplekslerinin ve lesitin enkapsülasyonunun biyoyararlanımı önemli ölçüde artırdığını ortaya koymuştur. Ayrıca, diyetle birlikte alınan yağ ve lifin biyoyararlanımı yaklaşık iki kat artırdığı bulunmuştur. Kuersetin, çeşitli kanser türlerinde hücre proliferasyonunu inhibe etme ve apoptozu indüklemeye yeteneği göstermiştir. Ayrıca, tümör anjiyogenezini engelleyerek tümör büyümesini sınırlayabilir. Bazı modifiye edilmiş kuersetin türevleri, özellikle meme kanseri hücrelerinde daha güçlü antikanser etkiler göstermiştir. Yaşlı bireylerde yapılan klinik çalışmalar, kuersetin açısından zengin soğan tüketiminin bilişsel gerilemeyi yavaşlatabileceğini ve duyu durumu üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceğini göstermiştir. Bu etkiler, kuersetinin antioksidan ve anti-inflamatuvar özelliklerine bağlanmaktadır. Kuersetin, çeşitli virüs ve bakterilere karşı antiviral ve antibakteriyel aktiviteler sergiler. Özellikle, COVID-19 tedavisinde destekleyici bir ajan olarak potansiyeli araştırılmıştır. Ayrıca, kuersetin,

bakteriyel biyofilm oluşumunu ve virölans faktörlerini inhibe ederek enfeksiyonların önlenmesine katkı sağlayabilir.(35,36,37).

Guan ve ark. akut alkolik karaciğer hasarına (AALI) karşı 25mg/kg Kuersetin+ 25mg/kg kateşin kombinasyonunu ile tedavi edilen bir çalışmada; karaciğer hücrelerinde Kuersetin ve kateşin, kombinasyonunun artmış antioksidan etkisini göstermiştir. Kuersetin ve kateşin, IKKa/ p53 yolunu birlikte inhibe ettiğini ve Nrf2 sinyal yolunu aktive ettiğini, IKKa, ortak eylemlerinde kritik bir negatif düzenleyici olduğunu, FOXO3, IKKa transkripsiyonunu düzenlemek için IKKa promotörüne bağlanmıştır. Kuersetin ve kateşin, farklı yerlerde doğrudan FOXO3'e bağlanarak ve FOXO3'un ikincil yapılarını değiştirerek FOXO3-IKKa bağlanmasını etkilediğini bildirmişlerdir. kuersetin - kateşin kombinasyonu sıçan serumunda alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerinin azalttığını, ayrıca antioksidan aktiviteyi arttırdığını bildirmişlerdir (60).

Kuersetin (QCT) ve ipek serisininin (SS) hiperglisemi kaynaklı hepatik glukoneogenez bozukluğunu azaltmadaki etkinliğini araştıran bir çalışmada, diyabetik erkek albino sıçanlara QCT ve SS uygulanması yapılmıştır. Tedavi edilen grubun diyabetik sıçanlara kıyasla glukoz, insülin, ileri glikasyon son ürünleri (AGEs), karaciğer fonksiyon enzimleri, alfa-fetoprotein (AFP), globulin ve glikojen seviyelerini, ayrıca hepatik karbonhidrat metabolize edici enzimleri ve glukoneogenezi belirgin şekilde iyileştirdiğini bildirmişlerdir. Bu da hücreleri oksidatif hasar ve inflamasyona karşı korumadaki etkinliklerini göstermiştir. İmmünohistokimyasal incelemeler, QCT ve SS ile tedavi edilen sıçanlarda diyabetik hayvanlara kıyasla kaspaz-3 ekspresyonunun aşağı regülasyonunu göstermiştir. Ayrıca, hepatik dokuların histopatolojik sonuçları biyokimyasal bulgularla dikkate değer korelasyonlar göstermiştir. Genel olarak, sonuçlar QCT ve SS'nin hiperglisemi kaynaklı hepatik glukoneogenezi azaltmada önemli terapötik etkilere sahip olduğunu bildirmişlerdir (61).

Jiang ve ark. kuersetinin yüksek yağlı diyet (HFD) ile beslenen C57BL/6 farelerinde yağlı karaciğer (MAFLD)'yi hastalığı önlemedeki potansiyelini araştırdığı bir çalışmada, 8 hafta süreyle her gün bir doz oral yolla kuersetin (100 mg/kg) uygulanan farelerin; kuersetin'in vücut ve karaciğer ağırlığındaki anormal artışı iyileştirdiğini, MAFLD'nin neden olduğu hepatik histolojik anomaliler kuersetin tarafından azaltıldığını, HFD'nin neden olduğu serum LDL, HDL, AST, ALT, TG ve LDH seviyelerinde ki artışın kuersetin uygulanan grupta azaldığını, kuersetin'in ACC, FASN ve SREBP-1c gibi lipogenez proteinlerini azaltarak ve PPARα ve CPT1A gibi β-oksidasyon proteinlerini

artırarak lipid metabolizmasını iyileştirdiğini bildirmişlerdir. Kuersetin, Nrf2 ve HO-1 ifadelerini aşağı düzenleyerek ve SOD ve GPX1 ifadelerini yukarı düzenleyerek HFD ile tedavi edilen farelerde antioksidan kapasitesini artırdığını bildirmişlerdir (62).

Ahmed ve ark. bakır oksit (CuO) nanopartiküllerinin neden olduğu hepatotoksisiteye karşı dehidroepiandrosteron (DHEA) ve kuersetin'in koruyucu etkinliğini araştırdığı bir çalışmada; sıçanlar, üç hafta boyunca 150 mg/kg vücut ağırlığı intraperitoneal enjeksiyonu yoluyla CuO nanopartikül zehirlenmesine tabi tutulmuş ve ardından dehidroepiandrosteron (DHEA) ve kuersetin'in antioksidanlar ile üç hafta tedavi edilmiş. CuO nanopartikül zehirlenmesi geçiren sıçanlar, serum alanin transaminaz aspartat aminotransferaz (AST) ve bilirubin düzeylerinde önemli bir artış ve serum albümininde dikkate değer bir azalma gösterdiğini, ayrıca, serum Tnf- α seviyelerinde belirgin bir artış ve serum hepatosit büyüme faktöründe (HGF) önemli bir düşüş gözlemlendiğini. Serumdaki kaspaz-3 ve Bax mRNA seviyeleri önemli bir artış gösterirken, serum Bcl-2 mRNA seviyeleri önemli bir düşüş olduğunu bildirmişlerdir. Karaciğer dokusunda malondialdehit (MDA) ve nitrik oksit (NOx) seviyeleri önemli bir artış olduğunu. Tedavi edilen grupta malondialdehit (MDA) ve nitrik oksit (NOx) parametrelerin seviyelerinde anlamlı bir düşüş olduğunu bildirmişlerdir. Antioksidanlar DHEA veya kuersetin'in tek başlarına veya kombinasyon halinde uygulanması, hepatotoksisite parametrelerini değişen derecelerde azalttığını. Histopatolojik olarak ta anlamlı düzelmeler olduğunu bildirmişlerdir (63).

Shanmugasundaram ve arkadaşları kuersetin- (SophorOx™) karışımını teröpatik olarak değerlendirmek için; kuersetin- (SophorOx™) karışımını 500mg/kg oral yoldan, 8 hafta boyunca yoğun egzersiz yapan sıçanlara uygulamışlardır. SophorOx™ alan sıçanlarda herhangi bir olumsuz etki belirtisi görülmemiştir ve vücut ağırlığında, yem tüketiminde, karaciğer enzimlerinde ve kan glukoz seviyelerinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. SophorOx™ uygulanan egzersizle tedavi edilen sıçanlarda oksidatif ve inflamatuvar belirteçseviyelerinde, yani CRP, IL-13, IL-6'da ve oksidatif stres belirteçleri 8-OHdG ve MDA, SophorOx™ olmadan egzersiz yaptırılan kemirgenlere kıyasla önemli bir azalma görüldüğünü bildirmişlerdir (64).

Kadmiyum (Cd) kaynaklı hepatotoksisitede oksidatif stres ve apoptozisin rolünü ve kuersetinin koruyucu etkisini araştıran bir çalışmada; 7 hafta boyunca belirli gruplara ayrılan sıçanlara 2mg/kg kadmiyum (Cd)+ kuersetin verilmiştir. Cd grubunun vücut ağırlıklarının kontrol grubuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde azaldığını, ALT, AST ve LDH seviyelerinde artış olduğunu ve SOD, CAT ve GSH içeriği aktivitelerinde önemli

bir azalma olurken, MDA seviyesi arttığını. Karaciğerin patolojik kesitleri incelendiğinde, Cd ile indüklenen sıçanların karaciğer doku hücrelerini yırttığını, çekirdekleri açığa çıkardığını ve hepatosit kordonlarının düzenini bozduğunu gösterdiğini. Cd maruziyetinin, Nrf2 ve NQO1'in mRNA ve protein ekspresyonunu azaltırken, Keap1'in mRNA ve protein ekspresyonunu artırarak oksidatif strese neden olduğunu. Ayrıca, Cytc, kaspaz-9, kaspaz-3 ve Bax'ın mRNA ve protein ekspresyonlarını artırırken, Bcl-2 ekspresyonunu azalttığını bildirmişlerdir. Kuersetin ile tedavi edilen grupta, Cd tarafından indüklenen karaciğer hasarı ve oksidatif stres hafiflediği ve apoptozu inhibe ettiğini bildirmişlerdir (65).

Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığını (NAFLD) tedavi etmede kuersetinin rolünü araştıran başka bir çalışmada; NAFLD grubundaki sıçanların serum ALT ve AST'de seviyelerinin arttığını, 10. haftadan itibaren, NAFLD grubundaki sıçanların kontrol grubuna kıyasla TC, TG, HDL-C ve LDL-C seviyelerinde önemli farklılıklar gösterdiğini, Histopatolojik inceleme, biyokimyasal göstergelerdeki bu değişiklikleri doğrulamıştır. Kuersetin ile tedavi edilen grupta serum ALT, AST seviyelerinin düştüğünü, antioksidan aktivitenin arttığını bildirmişlerdir (66).

Ghonimi ve ark. altın nanopartikül (GNP)'nin hepatotoksitesine karşı kuersetinin koruyucu etkisini değerlendiren bir çalışmada, sıçanlara 10 nm, 20nm ve 50 nm çapında GNP'ler verilirken, 200mg/kg kuersetin verilerek tedavi edildiğini bildirmişlerdir. 20 ve 50 nm, uygulanan grup ile 10 nm GNP uygulanan gruplarla karşılaştırıldığında serum hepatik enzimleri, aspartat aminotransferaz (AST), alanin transaminaz (ALT), alkali fosfataz (ALP) ve bilirubini önemli ölçüde arttığını. Ayrıca, antioksidan enzimleri; katalaz (KAT), glutatyon peroksidaz (GPX) ve süperoksit dismutaz (SOD) belirgin şekilde azalttığını bildirmişlerdir. İmmünohistokimyasal olarak, 10 nm GNP'ler antikaspaz-3 antikoruyla boyandığında hepatositlerin çekirdeklerinde yoğun pozitif sinyaller olduğunu ve bunun da kapsamlı apoptozu doğruladığını belirtmişlerdir. Kuersetin ile tedavi edilen grupta ise; test edilen tüm hepatik enzimleri azaldığını ve 10 nm GNP'lere kıyasla serum antioksidan enzim seviyesini arttığını bildirmişlerdir. Histopatolojik olarak, 10 nm GNP'ler, hepatik parenkima içinde yaygın hidropik dejenerasyonlar, şiddetli sinüzoidal konjesyon, koagülatif nekroz, şiddetli steatoz ve yaygın hemosiderozis ortaya çıkardığını. Kuersetin tedavisi bu patolojik etkilerin çoğunu iyileştirdiğini bildirmişlerdir (67).

Çomaklı ve ark. farklı kanser tedavilerinde yaygın olarak kullanılan vinkristin (VCR)'nin karaciğerde oluşturduğu hasara karşı tedavi amacıyla kuersetin kullandıkları

çalışmada; sıçanlara tedavi grubunda günlük 25mg/kg kuersetin oral yolla verildiğini bildirmişlerdir. VCR'nin alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve alkalın fosfataz (ALP) enzimlerinin aktivitesini önemli ölçüde arttığını gösterdiği. Ayrıca, VCR uygulana sıçanların karaciğerlerinde malondialdehit (MDA) içeriğinde önemli artışlara neden olurken, glutasyon seviyelerinde, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutasyon peroksidaz enzim aktivitelerinde önemli azalmalara neden olduğunu. VCR toksisitesinde kuersetin tedavisinin ALT, AST, ALP enzimlerinin ve MDA içeriklerinin aktivitesini belirgin şekilde azalttığını ve antioksidan enzimlerin aktivitelerini artırdığını bildirmişlerdir. Ayrıca VCR'nin NFkB, STAT3 seviyelerini ve kaspaz-3, Bax ve MAP LC3 ekspresyonunu önemli ölçüde artırdığını ve Bcl2 ekspresyonunu ve Nrf2, HO-1, SIRT1 ve PGC-1 α seviyelerini azalttığını bildirmişlerdir. VCR grubuyla karşılaştırıldığında, kuersetin tedavisi NF-kB, STAT3 seviyelerini ve kaspaz 3, Bax ve MAP LC3 ekspresyonunu önemli ölçüde daha düşük, Nrf2, HO-1, SIRT1 ve PGC-1 α seviyelerini ise daha yüksek gösterdiğini bildirmişlerdir (68).

Siklofosfamid (CYC) tarafından sıçan karaciğerinde meydana gelen hepatoksisiteye karşı kuersetin tedavisinin uygulandığı başka bir çalışmada, oral yolla 100mg/kg kuersetin uygulayan araştırmacıdır. Deney gruplarından alınan karaciğer örnekleri, IL-1 β , TNF, Bax ve Kaspaz-3 antijenlerinin yoğunluğunu belirlemek için immünohistokimyasal olarak boyandığını. Kontrol veya kuersetin gruplarında IL-1 β , TNF, Bax veya Kaspaz-3 immün pozitifliği gözlenmediğini Pro-inflamatuar ve apoptozis belirteçleri, kontrol grubuna kıyasla CYC grubunda belirgin şekilde arttığını. Ayrıca, TNF, Bax ve Kaspaz-3 yoğunlukları, CYC grubuna kıyasla kuersetinle tedavi edilen gruplarda önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir. Histopatolojik incelemelerde; Morfometrik ve yarı kantitatif puanlama CYC grubunda kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek hepatosit dejenerasyonu, vasküler konjesyon, sinüzoidal dilatasyon, infiltrasyon, bağ dokusu yoğunluğu olduğunu bildirmişlerdir (69).

Klotianidin kaynaklı karaciğer hasarı (CTD)'na karşı kuersetinin tedavi amacıyla kullanıldığı bir çalışmada, 35 gün boyunca kuersetin 10mg/kg intraperitoneal olarak uygulandığını, CTD grubunda kontrol gruplarına kıyasla ALT ve AST enzim aktivitesinde önemli bir artış gözlemlendiğini, Klotianidin + kuersetin (10 mg/kg) grubunda ALT ve AST enzim seviyeleri, klotianidin kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azaldığını. Karaciğer MDA düzeyinin, klotianidin uygulana grupta kontrol gruplarına kıyasla arttığını. CTD ile uygulanan grupta, kontrol gruplarına kıyasla doku toplam antioksidan kapasite (TAK) seviyesinin azaldığını. Kuersetin, klotianidin + Kuersetin

(10 mg/kg) ile tedavi edilen grubun karaciğer dokusundaki TAK seviyesini, klotianidin kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde arttığını. Karaciğer nitrat-nitrit ölçümü, klotianidin grubunda normal kontrol grubuna kıyasla önemli bir artış gösterdiğini. Karaciğerdeki nitrat-nitrit seviyesi, klotianidin + Kuersetin (10 mg/kg) grubunda klotianidin kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azaldığını. Histopatolojik inceleme, CTD ile temasın doku düzensizliğine ve inflamatuvar hücre infiltrasyonuna neden olduğunu, ancak CTD ve Kuersetin (10 mg/kg) ile tedavi edilen sıçanların karaciğer dokularında küçük histopatolojik değişiklikler tespit edildiğini bildirmişlerdir (70).

Abo-EL-Sooud ve arkadaşları, alüminyum oksit nanopartikülleri (Al₂O₃NP)'ler ve kurşun asetat (Pb)'le indüklenen oksidatif hepatotoksisiteye karşı kuersetin'in (QCN) olası iyileştirici rolünü değerlendirdikleri çalışma modelinde, 60 gün boyunca oral yola 20 mg/kg kuersetin uygulamışlardır. Kuersetin uygulanan grupta toksik maddeye maruz kalan gruplarla kıyaslandığında hepatik enzimler AST, ALT, ALP ve bilirubin serum seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğü, SOD, GPx ve MDA konsantrasyonları açısından, kuersetin grubunda GPx'te önemli artış olurken, hepatik MDA seviyesinde kontrol grubuna göre önemli bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, TC, TG, LDL ve VLDL'nin serum seviyeleri Al₂O₃NP'lerde ve/veya Pb'ye maruz kalan gruplarda önemli ölçüde arttığını, HDL seviyesinin düştüğünü bildirmişlerdir. Kuersetin ile tedavi edilen grupta lipid profillerini önemli ölçüde düzeldiğini bildirmişlerdir (71).

Oksidatif stresi arttırdığı düşünülen tramadol'un yüksek dozda alınması durumunda kuersetinin tedavi amacıyla kullanıldığı bir çalışmada, 14 gün boyunca sıçanlara 100mg/kg kuersetin tedavi amacıyla uygulanmıştır. Kuersetin uygulanan grupta hemoglobin seviyesinin düştüğü ve trombosit sayısının yükseldiğini, hepatik enzimler; AST, ALP, ALT düzeylerinin tedavi grubunda düştüğünü, serum glukoz ve kreatinin seviyesinin çok etkelenmediğini bildirmişlerdir (72).

Bizim çalışmamızda araştırmacıların sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Tumor nekrozis faktör α (TNF) ve Interlökin-6 (IL-6) sitokinler olarak adlandırılır ve bunlar bağışıklık sistemin de görev alırlar. Her iki sitokin de akut faz protein üretiminin ve inflamatuvar durumun indüklenmesinden sorumlu ana faktörlerdir. Hepatosit homeostazisi için oldukça önemlidirler. Bu sitokinlerin sürekli aktivasyonu karaciğere zarar verir ve sonuçta karaciğer tümörleri oluşumuna neden olurlar. Tartrazin uygulanmasıyla gerek karaciğer dokusunda gerekse de ratların serumlarında Tnf- α ve IL-

6 seviyelerinde artış karaciğer hepatositlerinde metabolik bozukluğa ve yaygın inflamasyon oluşumuna neden olmuştur.

AST enzimi karaciğerde bir problem olup olmadığının araştırılmasında kullanılan en yaygın testlerden biridir. Karaciğerdeki olası hasar veya hastalık durumunu belirlemek için yapılır. AST, ALT ile birlikte ALP karaciğer fonksiyon testleri olarak değerlendirilmektedir. Yine aynı zamanda kandaki bilirubin seviyeleri, karaciğer ve safra yollarının sağlık durumu hakkında önemli ipuçları verir ve yüksekliği karaciğer hasarına işaret edebilir. Tartrazin uygulaması AST, ALT, ALP, Direkt Bilirubin ve Total Bilirubin seviyelerinde artışa yol açmıştır. Tartrazin oksidan kapasite artışını indüklemiş ve buda oksidatif stresi tetiklemiştir. Bu da bu enzimlerin kanda artış göstermesine sebebiyet vermiştir.



6. SONUÇ

- Tartrazin uygulanması ratların karaciğer dokularında oksidatif stres parameterlerinden; MDA ve SOD seviyelerinin artmasına, GSH ve KAT seviyelerinin azalmasına sebebiyet vermiştir.
- Tartrazin uygulanması ratların karaciğer dokularında oksidatif stres indeks belirteçlerinden; TOK ve OSI seviyelerinin artmasına, TAK seviyelerinin azalmasına sebebiyet vermiştir.
- Tartrazin uygulanması ratların serum numuneleri oksidatif stres indeks belirteçlerinden; TOK ve OSI seviyelerinin artmasına, TAK seviyelerinin azalmasına sebebiyet vermiştir.
- Tartrazin uygulanması ratların karaciğer dokularında inflamasyon parameterlerinden; IL-6 ve Tnf- α seviyelerinin artmasına sebebiyet vermiştir.
- Tartrazin uygulanması ratların serum numuneleri inflamasyon parameterlerinden; IL-6 ve TNF seviyelerinin artmasına sebebiyet vermiştir.
- Tartrazin uygulanması ratların serum numuneleri karaciğer fonksiyon testlerinden; AST, ALP, ALT, Direkt Bilirubin ve Total Bilirubin seviyelerinin artmasına sebebiyet vermiştir.
- Tartrazin uygulanması ratların karaciğer dokularında histopatolojik belirteçlerden; nekroz, infiltrasyon, dejenerasyon ve ödemlerin oluşmasına sebebiyet vermiştir.
- Tartrazin uygulanması ratların karaciğer dokularında apoptotik belirteçlerden; kaspaz-3 seviyelerinin artmasına sebebiyet vermiştir.
- Kuersetin uygulanması ratların karaciğer dokularında oksidatif stres parameterlerinden; GSH ve KAT seviyelerinin artmasına, MDA ve SOD seviyelerinin azalmasına sebebiyet vermiştir.
- Kuersetin uygulanması ratların karaciğer dokularında oksidatif stres indeks belirteçlerinden; TAK seviyelerinin artmasına, TOK ve OSI seviyelerinin azalmasına sebebiyet vermiştir.
- Kuersetin uygulanması ratların serum numuneleri oksidatif stres indeks belirteçlerinden; TAK seviyelerinin artmasına, TOK ve OSI seviyelerinin azalmasına sebebiyet vermiştir.
- Kuersetin uygulanması ratların karaciğer dokularında inflamasyon

parameterlerinden; IL-6 ve Tnf- α seviyelerinin azalmasına sebebiyet vermiştir.

- Kuersetin uygulanması ratların serum numuneleri inflamasyon parameterlerinden; IL-6 ve Tnf- α seviyelerinin azalmasına sebebiyet vermiştir.
- Kuersetin uygulanması ratların serum numuneleri karaciğer fonksiyon testlerinden; AST, ALP, ALT, Direkt Bilirubin ve Total Bilirubin seviyelerinin azalmasına sebebiyet vermiştir.
- Kuersetin uygulanan ratların karaciğer histopatolojisinde ve kaspaz- 3 immünoreaktivesinde herhangi bir anormal duruma sebebiyet vermemiştir.
- Tartrazin ve Kuersetinin birlikte uygulanmasıyla ratların karaciğer dokusunda biyokimyasal parametreler ve histopatolojik parametreler ve serum numuneleri açısından Tartrazin uygulanmış gruba kıyasla iyileşmeler tespit edilmiştir.

Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde Tartrazin oksidan kapasite artışına yol açmış ve oksidatif stresi tetiklemiştir. Tartrazin bununla da kalmayıp inflamasyona neden olmuştur. Bu tablo hepatoksisiteye götürmüştür. Kuersetin ise güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar etki göstermiştir.

Paketlenmiş ve dondurulmuş hazır gıdaların tüketimi gün be gün dahada artış göstermektedir. Bu gıdaların daha cazibeli hale getirilmesi için kullanılan gıda boyalarının maruziyet tüketim ile doğru orantılı olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durum yoğun miktarda tartrazine maruz kalınacağını ve tartrazin maruziyetinden kaçınmanın mümkün olamayacağını göstermektedir. Tartrazin indüklü hepatoksisitesinin ve inflamasyonun bertaraf edilmesinde Kuersetin kullanımının çok önemli bir koruyucu kalkan olabileceğini düşünüyoruz. Kuersetinin günlük yeterince tüketimini şiddetle tavsiye ediyoruz.

KAYNAKLAR

1. Güneş B. Tartrazinin insan periferel lenfositlerindeki in vitro sitotoksosite ve genotoksitesisi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı. Doktora Tezi, Ordu: Ordu Üniversitesi; 2016.
2. Yırtıcı Ü. Tartrazinin *Cyprinus carpio*'daki genotoksik etkisinin mikronükleus yöntemi ile araştırılması. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi; 2007.
3. Karaali A, Özçelik B. Gıda Katkısı Olarak Doğal ve Sentetik Boyalar. Gıda.
4. 1993;18: 389–96.
5. EFSA. Scientific Opinion on the re-evaluation of Tartrazine (E102) as a food additive. EFSA Journal. 2009;7(11): 1331.
6. Jones R, Ryan AJ, Wright SE. The metabolism and excretion of tartrazine in the rat, rabbit and man Food Chem Toxicol. 1964;2: 447–52.
7. Elhkim MO, Héraud F, Bemrah N, Gauchard F, Lorino T, Lambré C, et al. New considerations regarding the risk assessment on Tartrazine. An update toxicological assessment, intolerance reactions and maximum theoretical daily intake in France. Regul Toxicol Pharmacol. 2007;47: 308–16.
8. Chung KT. Azo dyes and human health: A review. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev. 2016;34(4):233-261.
9. Amin KA, Abdel Hameid H, Abd Elsttar AH. Effect of food azo dyes tartrazine and carmoisine on biochemical parameters related to renal, hepatic function and oxidative stress biomarkers in young male rats. Food Chem Toxicol. 2010;48(10):2994-9.
10. Moutinho IL, Bertges LC, Assis RV. Prolonged use of the food dye tartrazine (FD&C yellow no 5) and its effects on the gastric mucosa of Wistar rats. Braz J Biol. 2007;67(1):141-5.
11. Feng J, Cerniglia CE, Chen H. Toxicological significance of azo dye metabolism by human intestinal microbiota. Front Biosci (Elite Ed). 2012;1;4(2):568-86.
12. Mikkelsen H, Larsen JC, Tarding F. Hypersensitivity reactions to food colours with special reference to the natural colour annatto extract (butter colour). Arch Toxicol Suppl. 1978;(1):141-3.
13. Ardern KD, Ram FS. Tartrazine exclusion for allergic asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2001;2001(4).

14. McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007;370 (9598):1560-7.
15. King-Thom Chung, S. Edward Stevens, Jr. Degradation of azo dyes by environmental microorganisms and helminths. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 1993;21– 2132.
16. Bastaki M, Farrell T, Bhusari S, Pant K, Kulkarni R. Lack of genotoxicity in vivo for food color additive Tartrazine. *Food Chem Toxicol*. 2017;105:278-284.
17. Stevenson J, Buitelaar J, Cortese S, Ferrin M, Konofal E, Lecendreux M, et al. Research review: the role of diet in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder--an appraisal of the evidence on efficacy and recommendations on the design of future studies. *J Child Psychol Psychiatry*. 2014;55(5):416-27.
18. Merinas-Amo R, Martínez-Jurado M, Jurado-Güeto S, Alonso-Moraga Á, Merinas-Amo T. Biological Effects of Food Coloring in In Vivo and In Vitro Model Systems. *Foods*. 2019; 24;8(5):176.
19. Kashanian S, Zeidali SH. DNA binding studies of tartrazine food additive. *DNA Cell Biol*. 2011;30(7):499-505.
20. Hassan GM. Effects of some synthetic coloring additives on DNA damage and chromosomal aberrations of rats. *Arab Journal Biotech*. 2010;13: 13-24.
21. F. Aguilar, UR Charrondiere, B. Dusemund, P. Galtier, J. Gilbert, DM Gott, et al. Scientific opinion on the re-evaluation of tartrazine (E 102) as a food additive. *EFSA Journal*. 2009;7(11),1331.
22. Ibioku Elekima, Ogechi Edna Nwachuku, Nsirim Nduka, Harrison Ugo Nwanjo and Damion Ukwukwu. Biochemical and Histological Changes Associated with Azo Food Dye (Tartrazine) in Male Albino Rats. 2019; 5(1): 1-14.
23. Amin KA, Abdel Hameid H, Abd Elsttar AH. Effect of food azo dyes tartrazine and carmoisine on biochemical parameters related to renal, hepatic function and oxidative stress biomarkers in young male rats. *Food Chem Toxicol*. 2010; 48: 2994–9.
24. Mamun AA, Sufian MA, Uddin MS, Sumsuzzman DM, Jeandet P, Islam MS et al. Exploring the role of senescence inducers and senotherapeutics as targets for anticancer natural products. *Eur J Pharmacol*. 2022;5;928:174991.
25. Qi W, Xiong D, Long M. Quercetin: Its Antioxidant Mechanism, Antibacterial

- Properties and Potential Application in Prevention and Control of Toxipathy. *Molecules*. 2022;3;27(19):6545.
26. Shen P, Lin W, Deng X, Ba X, Han L, Chen Z, et al. Potential Implications of Quercetin in Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021;23;12:689044.
 27. Boots AW, Haenen GR, Bast A. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *Eur J Pharmacol*. 2008;13;585(2-3):325-37.
 28. Huan Yi , Hengyang Peng , Xinyue Wu , Xinmei Xu, Tingting Kuang , Jing Zhang, et al. The Therapeutic Effects and Mechanisms of Quercetin on Metabolic Diseases: Pharmacological Data and Clinical Evidence.2021;23:6678662.
 29. Boots AW, Haenen GR, Bast A. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *Eur J Pharmacol*. 2008 13;585(2-3):325-37.
 30. Andres S, Pevny S, Ziegenhagen R, Bakhiya N, Schäfer B, Hirsch-Ernst KI, et al. Safety Aspects of the Use of Quercetin as a Dietary Supplement. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(1).
 31. Askari G, Ghiasvand R, Feizi A, Ghanadian SM, Karimian J. The effect of quercetin supplementation on selected markers of inflammation and oxidative stress. *J Res Med Sci*. 2012;17(7):637-41.
 32. Rabidas SS, Prakash C, Tyagi J, Suryavanshi J, Kumar P, Bhattacharya J, et al. A Comprehensive Review on Anti-Inflammatory Response of Flavonoids in Experimentally-Induced Epileptic Seizures. *Brain Sci*. 2023;5;13(1):102.
 33. Han X, Shen T, Lou H. Dietary Polyphenols and Their Biological Significance. *Int J Mol Sci*. 2007;12;8(9):950–88.
 34. Ahmad N, Ahmad R, Naqvi AA, Alam MA, Abdur Rub R, Ahmad FJ. Enhancement of Quercetin Oral Bioavailability by Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System and their Quantification Through Ultra High Performance Liquid Chromatography and Mass Spectrometry in Cerebral Ischemia. *Drug Res (Stuttg)*. 2017;67(10):564-575.
 35. Amirhossein Sahebkar. Effects of quercetin supplementation on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 2017;4;57(4):666-76
 36. Serban MC, Sahebkar A, Zanchetti A, Mikhailidis DP, Howard G, Antal D, et al. Effects of Quercetin on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2016;12;5(7):e002713.
 37. Al-Khayri JM, Sahana GR, Nagella P, Joseph BV, Alessa FM, Al-Mssallem MQ.

- Flavonoids as Potential Anti-Inflammatory Molecules: A Review. *Molecules*. 2022;27(9):2901.
38. Reza Tabrizi, Omid Reza Tamtaji , Naghmeh Mirhosseini , Kamran B Lankarani , Maryam Akbari, Seyed Taghi Heydari , et al. The effects of quercetin on inflammatory markers: A meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2020;60(11):1855-68.
 39. Balta I, Sevastre B, Mireşan V, Taulescu M, Raducu C, Longodor AL, et al. Protective effect of blackthorn fruits (*Prunus spinosa*) against tartrazine toxicity development in albino Wistar rats. *BMC Chem* 2019; 13: 1–11.
 40. Firouzeh G, Susan A, Zeinab K. Quercetin prevents rats from type 1 diabetic liver damage by inhibiting TGF- β /apelin gene expression. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2024; 7: 100201.
 41. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*. 1979, 95: 351–8.
 42. Ellman GL. Tissue Sulphydryl Groups. *Arch Biochem Biophys* 1959, 82: 70–7
 43. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A Simple Method for Clinical Assay of Superoxide Dismutase. *Clin Chem*. 1988;34: 497–500.
 44. Aebi H. Catalase in Vitro. *Methods Enzymol*. 1984;105: 121–6.
 45. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951;193: 265–75.
 46. 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.
 47. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005;38: 1103–11.
 48. Choi NH, Tobe T, Hara K, Yoshida H, Tomita M. Sandwich ELISA assay for quantitative measurement of SP-40, 40 in seminal plasma and serum. *J Immunol Methods*. 1990;131: 159–63.
 49. Budwit-Novotny DA, McCarty KS, Cox EB, Soper JT, Mutch DG, Creasman WT, Flowers JL, McCarty KS Jr. Immunohistochemical analyses of estrogen receptor in endometrial adenocarcinoma using a monoclonal antibody. *Cancer Res*. 1986;46(10):5419-25.
 50. Ezz El-Arab RF, Waly HSA, Al-Salahy MB, Saleh MA, Saleh SMM. Role of gallic acid against hepatic functional and histological deteriorations in tartrazine-

- intoxicated rats. *Food Chem Toxicol.* 2025;197:115303.
51. Zahedi, Saravy, Poorghasemi. Evaluating the Antioxidant Effects of Onion (*Allium cepa*) on Blood Biochemical Factors and Antioxidants after Consuming Tartrazine in Rats. 2023;78(6):1836–42.
 52. Hanna DH, Beshay SN, El Shafee E, El-Rahman HAA. The protective effect of aqueous extract of *Stevia rebaudiana* against tartrazine toxicity in male Wistar rat. *Cell Biochem Funct.* 2023;41(8):1462-76.
 53. El-Desoky GE, Wabaidur SM, AlOthman ZA, Habila MA. Evaluation of Nano-curcumin effects against Tartrazine-induced abnormalities in liver and kidney histology and other biochemical parameters. *Food Sci Nutr.* 2022;10(5):1344-56.
 54. Demircigil N, Gul M, Gokturk N, Kustepe EK, Bag HG, Erdemli ME. Thymoquinone played a protective role against tartrazine-induced hepatotoxicity. *Iran J Basic Med Sci.* 2023;26(1):99-106.
 55. Velioglu C, Erdemli ME, Gul M, Erdemli Z, Zayman E, Bag HG, et al. Protective effect of crocin on food azo dye tartrazine-induced hepatic damage by improving biochemical parameters and oxidative stress biomarkers in rats. *Gen Physiol Biophys.* 2019;38(1):73-82.
 56. Balta I, Sevastre B, Mireşan V, Taulescu M, Raducu C, Longodor AL, et al. Protective effect of blackthorn fruits (*Prunus spinosa*) against tartrazine toxicity development in albino Wistar rats. *BMC Chem.* 2019; 13(1):104.
 57. El Rabey HA, Al-Seeni MN, Al-Sieni AI, Al-Hamed AM, Zamzami MA, Almutairi FM. Honey attenuates the toxic effects of the low dose of tartrazine in male rats. *J Food Biochem.* 2019;43(4):e12780.
 58. Abd-Elhakim YM, Moustafa GG, Hashem MM, Ali HA, Abo-El-Sooud K, El-Metwally AE. Influence of the long-term exposure to tartrazine and chlorophyll on the fibrogenic signalling pathway in liver and kidney of rats: the expression patterns of collagen 1- α , TGF β -1, fibronectin, and caspase-3 genes. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019;26(12):12368-12378.
 59. Al-Seeni MN, El Rabey HA, Al-Hamed AM, Zamazami MA. *Nigella sativa* oil protects against tartrazine toxicity in male rats. *Toxicol Rep.* 2017;5:146-55.
 60. Guan H, Zhang W, Liu H, Jiang Y, Li F, Wang D, et al. Simultaneous binding of quercetin and catechin to FOXO3 enhances IKK α transcription inhibition and suppression of oxidative stress-induced acute alcoholic liver injury in rats. *J Adv Res.* 2025;67:71-92.

61. Abdou HM, Elmageed GMA, Hussein HK, Yamari I, Chtita S, El-Samad LM, et al. Antidiabetic Effects of Quercetin and Silk Sericin in Attenuating Dysregulation of Hepatic Gluconeogenesis in Diabetic Rats Through Potential Modulation of PI3K/Akt/FOXO1 Signaling: In Vivo and In Silico Studies. *J Xenobiot.* 2025; 15(1):16.
62. Shuwu Wu Jiang L, Yi R, Chen H, Wu S. Quercetin alleviates metabolic-associated fatty liver disease by tuning hepatic lipid metabolism, oxidative stress and inflammation. *Anim Biotechnol.* 2025;36(1):2442351.
63. Ahmed AS, Mathew LS, Khan AS, Rohn MM, Docmac OK, Sengupta P, et al. Potential of dehydroepiandrosterone and quercetin to ameliorate copper oxide nanoparticles induced hepatotoxicity in albino wistar rats. *J Mol Histol.* 2024;56(1):17.
64. Shanmugasundaram D, Roza JM. Assessment of Anti-Inflammatory and Antioxidant Activities of a Proprietary Preparation of Quercetin-Rutin Blend (SophorOx™) in Exercised Rats. *ScientificWorldJournal.* 2024;2024:9063936.
65. Shi Y, Wang K, Ling H, Mao J, Xu B, Liu Z, et al. Quercetin attenuates cadmium-induced hepatotoxicity by suppressing oxidative stress and apoptosis in rat. *J Trace Elem Med Biol.* 2024;86:127554.
66. Wang W, Yang C, Xia J, Tan Y, Peng X, Xiong W, et al. Novel insights into the role of quercetin and kaempferol from *Carthamus tinctorius* L. in the management of nonalcoholic fatty liver disease via NR1H4-mediated pathways. *Int Immunopharmacol.* 2024; 143(Pt 1):113035.
67. Ghonimi WAM, Abdelrahman FAAF, Salem GA, Dahran N, El Sayed SA. The Apoptotic, Oxidative and Histological Changes Induced by Different Diameters of Sphere Gold Nanoparticles (GNPs) with Special Emphasis on the Hepatoprotective Role of Quercetin. *Adv Pharm Bull.* 2024;14(1):208.
68. Çomaklı S, Özdemir S, Küçükler S, Kandemir FM. Beneficial effects of quercetin on vincristine-induced liver injury in rats: Modulating the levels of Nrf2/HO-1, NF- κ B/STAT3, and SIRT1/PGC-1 α . *J Biochem Mol Toxicol.* 2023;37(5):e23326.
69. Turedi S. Protective/preventive effects of quercetin against cyclophosphamide-induced hepatic inflammation, apoptosis and fibrosis in rats. *Hepatol Forum.* 2023;4(3):135-41.

70. Gheshlaghi-Ghadim A, Mohammadi V, Zadeh-Hashem E. Protective Effects of Quercetin on Clothianidin-Induced Liver Damage in the Rat Model. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022;18;2022:9399695.
71. Abo-El-Sooud K, Abd-Elhakim YM, Hashem MMM, El-Metwally AE, Hassan BA, El-Nour HHM. Ameliorative effects of quercetin against hepatic toxicity of oral sub-chronic co-exposure to aluminum oxide nanoparticles and lead-acetate in male rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2023;396(4):737-47.
72. Nakhaee S, Farrokhfall K, Miri-Moghaddam E, Foadoddini M, Askari M, Mehrpour O. The effects of quercetin on seizure, inflammation parameters and oxidative stress in acute on chronic tramadol intoxication. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2021;19;22(1):59.



EKLER

EK-1. Özgeçmiş



EK-2. Etik Kurul Onayı

