

Karaciğer İskemi Reperfüzyonu Sırasında Oluşan Oksidatif Stres Hasarına Karşı Sumak  
(*Rhus coriaria*)'ın Olası Koruyucu Etkilerinin Araştırılması

Sevil Arabacı

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Biyoloji Anabilim Dalı

Haziran 2011

The Examination of Protective Effects of Sumac (*Rhus coriaria*) Against Damage of  
Oxidative Stres During Induced Experimental Liver Ischemia-Reperfusion in Rats

Sevil Arabacı

**MASTER OF SCIENCE THESIS**

Department of Biology

June 2011

Karaciğer İskemi Reperfüzyonu Sırasında Oluşan Oksidatif Stres Hasarına Karşı Sumak  
(*Rhus coriaria*)'ın Olası Koruyucu Etkilerinin Araştırılması

Sevil Arabacı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca  
Biyoloji Anabilim Dalı  
Moleküler Biyoloji Bilim Dalında  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Doç. Dr. Mediha Canbek

Haziran 2011

## ONAY

Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Sevil ARABACI'nın YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı “Karaciğer İskemi Reperfüzyonu Sırasında Oluşan Oksidatif Stres Hasarına Karşı Sumak (*Rhus coriaria*)’ın Olası Koruyucu Etkilerinin Araştırılması” başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Danışman : Doç. Dr. Mediha Canbek

### **Yüksek Lisans Tez Savunma Jürisi:**

Üye : Doç. Dr. Mediha Canbek

Üye : Yrd. Doç. Dr. Ünal Özelmas

Üye : Yrd. Doç. Dr. Temir Ali Demir

Üye : Yrd. Doç. Dr. Ayşe Pınar Öztöpe Vatan

Üye : Yrd. Doç. Dr. Mustafa Uyanoğlu

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ..... tarih ve ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Nimetullah BURNAK

Enstitü Müdürü

## ÖZET

Bu tez çalışmasında; sıçanlarda, deneysel karaciğer iskemi/reperfüzyon (İ/R) hasarı sonucu oluşan oksidatif strese karşı sumak (*Rhus coriaria*)'ın olası koruyucu etkileri araştırıldı.

35 adet dişi Spraque Dawley sıçan rasgele seçilerek; Grup I (İ/R), Grup II (Kontrol), Grup III (İ/R + 50mg.kg<sup>-1</sup> sumak), Grup IV (İ/R + 100mg.kg<sup>-1</sup> sumak) ve Grup V (İ/R + 200mg.kg<sup>-1</sup> sumak) oluşturuldu. Ksilazin (10 mg.kg<sup>-1</sup>) ve ketamin (70 mg.kg<sup>-1</sup>) anestezisi altında Grup II dışındaki tüm gruplara total karaciğer iskemisi yapıldı. Tedavi uygulaması iskemiden 30 dk önce tek doz intraperitoneal olarak yapıldı. Ardından bu gruplara 45 dk iskemi / 60 dk reperfüzyon uygulandı. Deney sonunda tüm gruplardan, kan örnekleri ve karaciğer dokuları alındı. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. Kontrol grubuna göre İ/R grubunda serum ALT ve AST değerlerinin ve karaciğer dokusuna ait CAT aktivitelerinin arttığı; tedavi gruplarında doza bağlı olarak bu değerlerde iyileşme tespit edildi. Histopatolojik analizlerde ise İ/R grubunda karaciğer dokusunda hepatositlerde dejenerasyon, kanama alanlarında, yoğun nekroz, sinusoidlerde genişleme, nüklear infiltrasyon ve hücresel vakuolizasyon gözlenmiş olup, 200 mg.kg<sup>-1</sup> uygulamasına ait karaciğer dokusu incelendiğinde nekroz ve vakuolizasyona rastlanmayıp, kanama da anlamlı düşüş gözlemlendi. Sonuç olarak bu grupta hücre bütünlüğü korunmuş olup, histopatolojik olarak kontrole yakın değerler görüldü.

Çalışma, intraperitoneal olarak uygulanan sumak ekstresinin 200 mg.kg<sup>-1</sup> dozunun karaciğer İ/R hasarında koruyucu etkisi olduğunu gösterdi.

Anahtar Kelimeler: İskemi/Reperfüzyon, Sumak (*Rhus coriaria*), Karaciğer, Antioksidan, Serbest radikal.

## SUMMARY

In this thesis study; possible protective effects of sumac (*Rhus coriaria*) was investigated against oxidative stress which occurred as a result of induced liver ischemia/reperfusion (I/R) injury in rats.

By randomly selecting 35 female Spraque Dawley rats; Group I (I/R), Group II (Control), Group III (I/R + 50 mg.kg<sup>-1</sup> sumac), Group IV (I/R + 100 mg.kg<sup>-1</sup> sumac) and Group V (I/R + 200 mg.kg<sup>-1</sup> sumac) were formed. Except Group II, liver ischemia was performed to all groups, under Xylazine (10 mg.kg<sup>-1</sup>) and ketamine (70 mg.kg<sup>-1</sup>) anaesthesia. Treatment application was performed 30 min before the ischemia as a single dose intraperitoneally. After that, 45 min of ischemia / 60 min of reperfusion was applied to these groups. Blood samples and liver tissues were taken from all groups at the end of the experiment. Results were evaluated statistically. It was determined that, in I/R group, serum ALT and AST values, and CAT activities of liver tissue increased with respect to control Group; in treatment group, a dose-dependent improvement was determined for these values. In I/R group, degeneration of hepatocytes, congestion areas, dense necrosis, expansion of sinusoids, nuclear infiltration and cellular vacuolisation was observed in histopathological analysis of liver tissues. When liver tissue belonging to 200 mg.kg<sup>-1</sup> application was examined, necrosis and vacuolisation wasn't observed and a significant decrease in congestion areas was determined. As a result, in this group cell integrity was protected and values close to control were observed histopathologically.

Study showed that, intraperitoneally applied 200 mg.kg<sup>-1</sup> dosage of sumac extract has protective effect on liver I/R injury.

Key Words: Ischemia/Reperfusion, Sumac (*Rhus coriaria*), Liver, Antioxidant, Free radical.

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans çalışmalarımda, gerekse derslerimde, bana danışmanlık ederek, beni yönlendiren ve her türlü olanağı sağlayan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mediha Canbek' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans tez çalışmamda değerli bilgilerini ve deneyimlerini paylaşan, yardımlarını esirgemeyen, Arş. Gör. Dr. Hakan ŞENTÜRK, Yrd. Doç. Dr. Mustafa UYANOĞLU, Arş. Gör. Emre CEYHAN ve Yrd. Doç. Dr. Gökhan BAYRAMOĞLU hocalarıma teşekkür ederim.

Laboratuvarda birlikte çalıştığım, çalışmalarımda destek veren tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamda bana yardımcı olan Prof. Dr. Müberra Koşar ve Uzm. Fatih Göger'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda bana destek olan başta Yrd. Doç. Dr. Ali UZUN olmak üzere SAÜ Biyoloji Bölümü'nde ki değerli hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca benden sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olduklarını bildiğim ve daima bana güvenen AİLEM'e sevgi dolu teşekkürlerimi sunarım.

**İÇİNDEKİLER****Sayfa**

<b>ÖZET .....</b>	<b>v</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>vi</b>
<b>TEŞEKKÜR .....</b>	<b>vii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ .....</b>	<b>xii</b>
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ .....</b>	<b>xiv</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....</b>	<b>xv</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. İskemi.....</b>	<b>3</b>
2.1.1. Geri dönüşümlü iskemik hasar .....	3
2.1.2. Geri dönüşümsüz iskemik hasar .....	4
<b>2.2. Reperfüzyon.....</b>	<b>4</b>
2.2.1. Karaciğer iskemi/reperfüzyon hasarı .....	5



**İÇİNDEKİLER (devam)**

<b>2.3. Serbest Radikaller .....</b>	<b>7</b>
2.3.1. Serbest oksijen radikalleri ve oksidatif stres .....	8
2.3.1.1. Süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot-}$ ).....	8
2.3.1.2. Hidrojen peroksit radikali ( $H_2O_2$ ).....	8
2.3.1.3. Hidroksil radikali ( $OH^{\cdot}$ ).....	9
2.3.1.4. Nitrik oksit ( $NO^{\cdot}$ ).....	10
2.3.1.5. Singlet oksijen ( $^1O_2$ ).....	11
2.3.2. Serbest radikal kaynakları.....	11
2.3.3. Serbest radikallerin etkileri.....	12
2.3.4. Kompleman sistemi .....	14
2.3.5. Endotel hücrelerinin rolü .....	14
<b>2.4. Hücre Adhezyon Molekülleri (HAM) .....</b>	<b>15</b>
<b>2.5. Antioksidanlar .....</b>	<b>16</b>
2.5.1. Antioksidan etki tipleri .....	16
2.5.1.1. Süpürme etkisi (scavenging).....	16

## İÇİNDEKİLER (devam)

2.5.1.2. Bastırıcı etkisi (queching).....	17
2.5.1.3. Zincir kırıcı etkisi (chain breaking) .....	17
2.5.1.4. Onarıcı etkisi (repair).....	17
2.5.2. Endojen (doğal) kaynaklı antioksidanlar .....	17
2.5.2.1. Enzim olan endojen kaynaklı antioksidanlar .....	17
2.5.2.2. Enzim olmayan endojen kaynaklı antioksidanlar .....	19
2.5.3. Eksojen kaynaklı antioksidanlar .....	20
<b>2.6. Karaciğer .....</b>	<b>20</b>
<b>2.7. Sumak (<i>Rhus coriaria</i>) .....</b>	<b>28</b>
<b>3. MATERYAL METOD .....</b>	<b>33</b>
<b>3.1. Deney Hayvanları.....</b>	<b>33</b>
<b>3.2. Deney Grupları.....</b>	<b>33</b>
<b>3.3. Sumak Ekstresi Uygulaması .....</b>	<b>34</b>
<b>3.4. Cerrahi İşlemler .....</b>	<b>35</b>
<b>3.5. Doku Örneklerinin Alınması ve Değerlendirilmesi .....</b>	<b>35</b>
3.5.1. Serum örnekleri .....	36
3.5.2. Karaciğer doku örnekleri .....	36

**İÇİNDEKİLER (devam)**

3.5.2.1. Karaciğer doku örneklerinin biyokimyasal analizleri.....	36
3.5.2.2. Karaciğer doku örneklerinin histolojik analizleri .....	37
3.5.3. İstatistiksel Değerlendirmeler .....	38
<b>4. SONUÇLAR.....</b>	<b>39</b>
<b>4.1. Biyokimyasal Analizler .....</b>	<b>39</b>
4.1.1. Serum örneklerinde biyokimyasal analizler .....	39
4.2.2. Karaciğer doku örneklerinde elektroforetik analizler .....	41
<b>4.2. Karaciğer doku örneklerinin histolojik analizleri .....</b>	<b>43</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>49</b>
<b>6. KAYNAKLAR DİZİNİ.....</b>	<b>54</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1 Karaciğerde histolojik olarak altıgen yapıda görülen lobüller (Van der Plaats,2005).....	22
Şekil 2.2 Karaciğerde sinusoidal yapının detaylı görünüşü (Van der Plaats, 2005).....	23
Şekil 4.1 Grup I, II, III, IV ve V' e ait serum ALT seviyelerinin ortalama ve Standart hata grafiği.....	40
Şekil 4.2 Grup I, II, III, IV ve V' e ait serum AST seviyelerinin ortalama ve standart hata grafiği .....	41
Şekil 4.3 Gruplara ait CAT izoenziminin elektroforetik bandları .....	42
Şekil 4.4 Grup I, II, III, IV ve V' e ait karaciğer dokusu örneklerinde belirlenen CAT enzim aktivitesi sonucu oluşan band alanlarının ortalama değerleri (mm <sup>2</sup> ) .....	43
Şekil 4.5 İ/R grubu (Grup I) hayvanlarına ait karaciğer kesitinde sinusoidal kanama (HE x40).....	44
Şekil 4.6 İ/R grubu (Grup I) hayvanlarına ait karaciğer kesitinde hepatosit dejenerasyonu (HE x100).....	44
Şekil 4.7 İ/R grubu (Grup I) hayvanlarına ait karaciğer kesitinde hepatositlerde vakuolizasyon (HE x100).....	45

**ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)**

Şekil 4.8 Kontrol grubu (Grup II) hayvanlarına ait karaciğer kesitinde sentral ven (SV) çevresindeki hepatositler (HE x40) .....	45
Şekil 4.9 İ/R + 50 mg.kg <sup>-1</sup> sumak grubu (Grup III) hayvanlarına ait karaciğer dokusunda sinosoidal alanda kanama (HE x40).....	46
Şekil 4.10 İ/R + 50 mg.kg <sup>-1</sup> sumak grubu (Grup III) hayvanlarına ait karaciğer dokusunda nüklear infiltrasyon (HE x40).....	46
Şekil 4.11 İ/R + 100 mg.kg <sup>-1</sup> sumak grubu (Grup IV) hayvanlarına ait karaciğer kesitinde sinosoidlerde kanama (HE x40).....	47
Şekil 4.12 İ/R + 200 mg.kg <sup>-1</sup> sumak grubu (Grup V) hayvanlarına ait karaciğer kesitinde korunmuş hepatositler (HE x40) .....	48

**ÇİZELGELER DİZİNİ****Çizelge****Sayfa**

Çizelge 4.1 Deney gruplarına ait hayvanların kan serum örneklerinde belirlenen ALT ve AST . miktarlarının Ortalama değerleri $\pm$ Standart hata değerleri (n=7) .....	39
Çizelge 4.2 Karaciğer dokusu örneklerinde belirlenen CAT enzim aktivitesinin band alanları (mm <sup>2</sup> ) .....	41

**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

<b><u>Simgeler</u></b>	<b><u>Açıklamalar</u></b>
n	Denek sayısı (adet)
rpm	Devir/dakika
dk	Dakika
ml	Mililitre (10 <sup>-3</sup> litre)
kg	Kilogram
kg <sup>-1</sup>	1 / kilogram
gr	Gram
mg	Miligram (10 <sup>-3</sup> gram)
mM	Milimolar (10 <sup>-3</sup> molar)
µm	Mikrometre
m	Metre
cm	Santimetre
mm	Milimetre

**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)**

°C Santigrad derece

V Volt

mA Miliamper

Fe Demir

Cu Bakır

H Hidrojen

Zn Çinko

Mn Mangan

O Oksijen

Mg Magnezyum

Na Sodyum

K Potasyum

Ca Kalsiyum



**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)**

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklamalar</u>
DNA	Deoksiribonükleik asit
ATPaz	Adenozin trifosfataz
CAT	Katalaz
SOD	Süperoksit Dismutaz
GPx	Glutasyon Peroksidaz
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aşpartat Aminotransferaz
SGPT	Serum Glutamat Piruvat Transaminaz
SGOT	Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminaz
TNF- $\alpha$	Tümör Nekroz Faktör-Alfa
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6

**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)**

HE	Hematoksilin ve Eosin
PMS	Fenazin metasülfat
SOR	Serbest oksijen radikalleri
HCl	Hidroklorik asit
KCl	Potasyum klorür
NBT	Nitroblue tetrazolium
vd.	Ve diğerleri
et al.	Ve diğerleri

## 1.GİRİŞ VE AMAÇLAR

İskemi, dokuya gelen kan akımının çeşitli nedenlerle kesilmesi ya da azalması olarak tanımlanır. Reperfüzyon ise iskemiye neden olan etkinin ortadan kaldırılmasıyla kan akımının yeniden sağlanmasıdır (Majino, et al., 1995; Siemionow and Arslan, 2004; Basım, 2005).

İ/R hasarı, hipoksiye maruz kalan dokunun oksijenlenmesi ile oluşan hücresel zedelenmedir. İ/R hasarı; şok, karaciğer rezeksiyonu, ciddi abdominal kanama, travma ve karaciğer transplantasyonu sonrasında oluşabilir. Hemorajik şok sonrasında görülen fonksiyon kaybının da bozulmasının temel nedeni İ/R hasarıdır (Baykara, 2009).

Karaciğer İ/R hasarında; Kupffer hücrelerinin aktivasyonu, serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşumu, sitokin ve kemokin salgılanması, vasokonstriksiyon, nitrik oksit ve endotelin arasındaki dengesizlik, nötrofil lökositlerin birikmesi, mitokondrial permeabilitenin bozulması, hücre içi kalsiyum dengesinde bozulma ve pH paradoksu sayılabilir (Baykara, et al., 2009). Serbest oksijen radikalleri, kalp, karaciğer, bağırsak, böbrek ve beyin gibi çeşitli organların İ/R hasarında rol oynadığı rapor edilmiştir (Jaeschke, et al., 1987).

Organizmada devamlı SOR üretilmesine rağmen antioksidan savunma sistemleri ile oksidasyon arasındaki dinamik dengeden dolayı zararlı etkiler oluşmaz. Antioksidanlar SOD, CAT, Gpx gibi endojen kaynaklı ya da eksojen kaynaklı olabilirler. Bu dengenin oksidanlar yönünde değişmesi durumunda oksidatif hasar oluşmaktadır (Darendelioğlu, 2008; Şener ve Yeğen, 2009). Yapılan çalışmalarda diyetlerde antioksidan içeren besinler kullanılması serbest oksijen ve nitrojen radikalleri kaynaklı hasarı engellediği rapor edilmiştir (Çakan, 2007).

Sumak (*Rhus coriaria*) meyveleri daha çok tanen, flavon, uçucu yağ, organik asit, antosiyanin ve sabit yağ içermektedir (Brunke, et al., 1993). Yaprakları ise gallotanen, gallik asit, flavonoit, şeker, vaks ve uçucu yağ içermektedir (Kurucu vd., 1993). Sumağın antimikrobiyal, antitümör, antimitojenik, antigenotoksik ve antioksidan özelliğinin bulunduğu rapor edilmiştir (Gali, et al., 1993; Pamukçu vd., 1996; Nasar-Abbas and Halkman, 2003; Chakraborty, et al., 2008; Kosar vd., 2006).

Bu çalışmada, karaciğer iskemi reperfüzyonu sırasında oluşan oksidatif stres hasarına karşı antioksidan özelliği bilinen sumak meyve ekstraktının; histolojik ve biyokimyasal yöntemlerle muhtemel koruyucu etkileri araştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İskemi

Bir dokuya gelen kan akımının çeşitli nedenlerle kesilmesi durumunda, dokunun oksijen ve diğer gereksinimlerinin dolaşım tarafından sağlanamaması ve oluşan artık ürünlerin uzaklaştırılmaması olarak tanımlanır. Dokuya, ihtiyacı olan oksijen miktarının sağlanamaması durumunda, hücre anaerobik metabolik yollar kullanır. Tüm bunlar hücrede fonksiyon bozukluğu, hücre bütünlüğünde kayıp ve hücre ölümüne neden olur (Majino, et al., 1995; Basım, 2005; Özkaya ve Koçdor, 2008).

İskemi, organı veya dokuyu perfüze eden kan akımındaki yetersizliğe bağlı olarak gelişmekte ve geriye dönüşümlü veya geriye dönüşümsüz hücre/doku zedelenmesine neden olabilmektedir (Siemionow and Arslan, 2004).

#### 2.1.1. Geri dönüşümlü iskemik hasar

Hücresin fonksiyonlarını gerçekleştirmesi için oksijen gereklidir. Normal hücre fonksiyonları için gerekli olan yüksek enerjili fosfat bağları aerobik metabolizma tarafından sağlanır. Oksijen yetersizliğindeyse; anaerobik metabolizma devreye girer. Bu da laktik asit ve toksik metabolitlerin birikimi ile asidoz oluşturur. Asidoz nedeniyle normal enzim kinetiği değişerek iskemik dönemde hücrede yapısal ve metabolik değişiklikler oluşur (Basım, 2005).

İskemiyle birlikte hızla ortaya çıkan hipoksi nedeniyle hücrede aerobik solunum (oksidatif fosforilasyon) bozulur ve hücre içi ATP düzeyi azalır (Kandilci ve Gümüşel, 2005). Bu nedenle hücre; hücresel denge için gerekli olan enerjiden yoksun kalır. Hücresel denge için gerekli olan enerji depolarının özellikle ATP tüketimi, hücre membranında iyon dengesizliğine neden olur. Bu durum  $Na^+/K^+$  ATPaz pompasının

fonksiyonunu bozarak hücre içinde  $\text{Na}^+$  ve  $\text{Ca}^{+2}$  birikmesine,  $\text{K}^+$  azalmasına neden olur (Basım, 2005; Ergün, 2006; Cebeci, 2007; Şener ve Yeğen, 2009).

İskemi esnasında ATP üretimi durduğu halde kullanımı devam eden ATP'den adenozin monofosfat (AMP) ve adenozin oluşur. Adenozin, hücre dışına difüze olur ve inozin ve hipoksantine parçalanır. Dolayısıyla, iskemi sonucu yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin yıkımı, dokuda ksantin ve hipoksantin gibi pürin metabolitlerinin birikimine ve ksantin dehidrojenaz (KDH) ksantin oksidaza (KO) dönüşmesine neden olur. Bu reaksiyonda iskemiden dolayı  $\text{KDH} \longrightarrow \text{KO}$ 'ya dönüştüğünden hipoksantinün ürik aside dönüşümünü KO gerçekleştirir ve elektron alıcısı nikotinamid adenin dinükleotidin okside formu ( $\text{NAD}^+$ ) yerine moleküler oksijendir (Şener ve Yeğen, 2009; Parks, et al., 1998; Jaeschke, 2000).

Dokularda oluşan biyokimyasal ve patolojik bozukluklar, kan akımı tekrar sağlanırsa geriye dönüşlüdür, fakat iskemi devam ederse oluşan hasar geri dönüşümsüz hale gelir.

### **2.1.2. Geri dönüşümsüz iskemik hasar**

Geri dönüşsüz zedelenme yapısal olarak mitokondri ve kristalarında aşırı vakuolizasyon, plazma zarında aşırı zedelenme, lizozomlarda şişme şeklinde oluşur (Cebeci, 2007).

## **2.2. Reperfüzyon**

İskemiye neden olan etkenin ortadan kaldırılmasıyla kan akımının yeniden sağlanmasıdır. İskemik bir dokunun reperfüzyonu dokunun enerji ihtiyacının sağlanması ve toksik metabolitle uzaklaştırılmasını sağlar (Zimmerman and Granger, 1992; Grace, 1994; Kuzu vd., 1998). Ancak iskemik dokuda reperfüzyon

gerçekleşmesi, iskeminin oluşturduğu hasardan daha fazla hasara sebep olmaktadır (Siemionow and Arslan, 2004; Collard, 2001).

Kan akımı her ne kadar normale dönse de iskemik organ, fonksiyonlarını kısmen geri kazanır. Reperfüzyonla kan akımı düzenlenirken iskemi boyunca oluşan biyokimyasal ve moleküler değişimler SOR oluşturur (Özkaya ve Koçdor, 2008).

Reperfüzyonla dokuya gelip yerleşen polimorf nükleer lökositler (PMNL) tarafından salınan serbest radikaller dokudaki yıkıma etki yapmaktadır (Ozan vd., 2004). Süperoksit ( $O_2^-$ ) anyonu, hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hidroksil ( $OH^-$ ) en iyi bilinen serbest radikal türlerindedir. Bu ürün oluşumunda ksantin oksidaz sistemi ile difosfonükleotid sistemi etkin rol oynar (Özkaya ve Koçdor, 2008).

Reperfüzyon hasarının etkisi dokudan dokuya farklılık gösterir. Deri ve kemik dokuları, iskelet kası ve intestinal mukozaya göre daha dirençlidir (Siemionow and Arslan, 2004).

### **2.2.1. Karaciğer iskemi/reperfüzyon hasarı**

Karaciğer'de iskemi/reperfüzyon hasarı ilk kez 1975'de Toledo-Pereyina ve arkadaşlarının deneysel olarak gerçekleştirdikleri karaciğer naklinde gözlenmiştir (Baykara ve Tekmen, 2005).

19. yy'da ünlü cerrah Dr. James Hogart Pringle tarafından pringle manevrası tekniği geliştirilmiştir. Bu teknikte porta hepatisin çapraz klemplenmesi ile hepatik arter ve portal venin kapanması sağlanmıştır. Karaciğerin geniş yaralanmalarında onarma, karaciğer nakli, hepatik kesip çıkartma sırasında kanama kontrolü için yapılan yararlı bir tekniktir. Aksi taktirde şiddetli kanama ve ölümle sonuçlanabilir (Baykara ve Tekmen, 2005; Clarke et al., 2011).

Pringle manevrasının faydalarına rağmen, iskemi sırasında karaciğerde oksijen ve besin yetersizliğinden dolayı İ/R hasarı gerçekleşmektedir (Clarke et al., 2011).

İ/R hasarı, hipoksiye maruz kalan dokunun oksijenlenmesi ile oluşan hücresel zedelenmedir. İ/R hasarı; karaciğer transplantasyonu sonrası, şok, karaciğer kesp çıkartılması, ciddi abdominal kanama, travma gibi çeşitli şekillerde oluşabilir. Hemorajik şok sonrasında görülen fonksiyon kaybının da bozulmasının temel nedeni İ/R hasarıdır (Baykara, 2009).

İskemi sırasında serbest radikal oluşsa da, reperfüzyon döneminde dokunun yeniden oksijenlenmesinin ardından çok daha büyük miktarda serbest radikal oluşur. Reperfüzyon hasarının daha ciddi hasarlar oluşturması SOR'lardan kaynaklanmaktadır (Aydoğdu vd., 2005). Reperfüzyon sırasında süperoksit radikalleri hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerine dönüşerek lipid peroksidasyonunu ve hasarı başlatır (Shah et al., 1999). İ/R hasarını önleyen pek çok endojen kaynaklı antioksidan mekanizması ve ekzojen kaynaklı ilaç tanımlanmıştır (Basım, 2005).

İ/R hasarının fizyopatolojisinde; birbirleriyle ilişkileri karmaşık, hücresel ve humoral olaylar rol oynamaktadır (Şener ve Yeğen, 2009). Kupffer hücre aktivasyonu, reaktif oksijen türevlerinin oluşumu, sitokin, kemokin salınımı, vazokonstrüksiyon, nitrik asit ve endotelin (ET) dengesindeki bozulma, nötrofil lökositlerin toplanması, mitokondri geçirgenliğinin değişikliğe uğraması ve pH paradoksu gibi çeşitli hücresel ve moleküler mekanizmalar rol oynar (Baykara ve Tekmen, 2005). Bu mekanizmalarda:

-SOR

-Kompleman sistemi

-Endotel hücreler



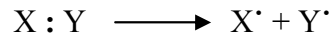
-PMNL olmak üzere dört komponentten söz edilebilir (Özel, 2006).

### 2.3. Serbest Radikaller

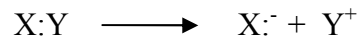
Dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron bulunan kısa ömürlü, reaktif atom veya moleküller serbest radikal olarak tanımlanmaktadır (Dündar ve Aslan, 1999).

Eşlenmemiş elektronundan dolayı serbest radikal molekülü kararsızdır. Kararlı yapı oluşturabilmesi için eşleşmemiş elektronunu başka bir elektronla eşleştirmesi gerekir. Dolayısıyla serbest radikalın kimyasal aktivite potansiyeli yüksektir (Aygün, 2010). Serbest radikaller üç farklı şekilde oluşur :

1- Normal bir molekülün kovalent bir bağının her kısmında bir ortaklanmamış elektron kalacak şekilde homolitik parçalanması.



2- Normal bir molekülün tek bir elektronunu kaybetmesi veya heterolitik füzyonla radikal oluşumu.



3- Normal bir moleküle tek bir elektron ilavesi.



Serbest radikaller pozitif yüklü (katyon), negatif (anyon) veya elektriksel olarak nötron olabilirler (Gutteridge, 1995).

### 2.3.1. Serbest oksijen radikalleri ve oksidatif stres

Vücutta reaktif oksijen ve nitrojen türleri ile antioksidan sistem arasında oksidan-antioksidan dengesi vardır. Bu dengenin oksidan yönde bozulmasıyla oksidatif stres hasarı oluşur (Aygün, 2010). Serbest radikaller ve reaktif karakterli maddeler ile bu maddeleri üreten tüm faktörlere “oksidan veya prooksidan” denir (Dündar ve Aslan, 1999). Biyolojik sistemlerdeki önemli serbest radikaller, oksijen türevli radikallerdir (Mercan, 2004). Başlıcaları:

- Süperoksit anyonu ( $O_2^-$ )
- Hidrojen peroksit radikali ( $H_2O_2$ )
- Hidroksil radikali ( $OH^{\cdot}$ )
- Nitrik oksit (NO)
- Singlet oksijen ( $^1O_2$ )

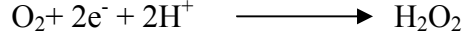
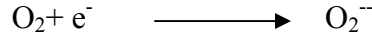
#### 2.3.1.1. Süperoksit radikali ( $O_2^-$ )

Doğal oksijen molekülünün başka bir molekülden elektron almasıyla oluşur. Süper oksit, serbest radikal olmasına rağmen, kendisi direkt olarak fazla zarar vermez. Asıl önemli olan hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) kaynağı ve geçiş metal iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır (Memişoğulları, 2005).

Normal şartlarda  $O_2^-$  antioksidan savunma mekanizması sayesinde hızla ortadan kaldırılır.  $O_2^-$ , mitokondride mangan süperoksit dismutaz (Mn-SOD); sitoplazmada bakır süperoksit dismutaz (Cu-SOD) tarafından  $H_2O_2$ 'e çevrilir (Johansen, et al., 2005).

#### 2.3.1.2. Hidrojen peroksit radikali ( $H_2O_2$ )

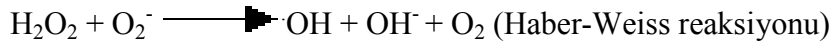
Oksijen molekülüne bir veya iki elektron aktarılarak indirgenmesi sonucunda peroksit oluşur. Peroksit iki hidrojen atomu ile birleşerek  $H_2O_2$ 'i oluşturur (Uzar, 2006).



Aslında  $\text{H}_2\text{O}_2$  eşlenmemiş elektron içermediği için gerçek bir serbest radikal değildir. Ancak hidroksil radikali oluşumuna neden olabildiğinden önemli bir oksidandır (Delibaş ve Özcankaya, 1995)

$\text{H}_2\text{O}_2$  mitokondride glutatyon peroksidaz (GSH-Px), lizozomda katalaz (CAT) tarafından toksik olmayan su ( $\text{H}_2\text{O}$ ) ve moleküler oksijene ( $\text{O}_2$ ) dönüşür (Johansen, et al., 2005).

Hidrojen peroksit geçiş metalleri (Fe, Cu, Mn) varlığında Fenton reaksiyonu ve süperoksit varlığında Haber-Weiss reaksiyonu sonucu hidroksil radikaline dönüşür (Delibaş ve Özcankaya, 1995).



### **2.3.1.3. Hidroksil radikali ( $\text{OH}^{\cdot}$ )**

Hidroksil radikali Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonu sonucu hidrojen peroksitten oluşmaktadır. Yarılanma ömrü çok kısadır. Suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalmasıyla da hidroksil radikali oluşabilir (Akkuş, 1995).

Hidroksil radikali son derece reaktif ve toksik bir radikaldir. Membran lipidlerinde lipid peroksidasyonuna, süperoksit dismutazın inaktivasyonuna, DNA hasarına neden olmaktadır (Mercan, 2004).

#### **2.3.1.4. Nitrik oksit (NO)**

Nitrik oksit, suda ve yağda çözülebilen, solüsyon içinde yarılanma ömrü 30 saniye olan, nitrit (NO<sub>2</sub>) ve nitrata (NO<sub>3</sub>) okside olabilen renksiz bir gazdır (Davies, et al., 1995; Kuyumcu vd., 2004).

L-argininden nitrik oksit sentetaz (NOS) katalizörlüğünde sitrulin oluşumu sırasında, L-arginin guanidin nitrojen grubunun hidroksilasyonu ile oluşan ara üründür (Kuyumcu vd., 2004).

Nitrik oksit sentetaz enzimleri, yapısal nitrik oksit sentetaz (cNOS) ve indüklenebilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) olarak ikiye ayrılır. Karaciğerde yapısal NOS bulunurken, endotel hücrelerinde bulunan endotelyal NOS ve iNOS bu enzimlerin en önemlileridir (Baykara ve Tekmen, 2005; Kuyumcu vd., 2004).

Endotelden sentezlenen NO, vasküler düz kas hücrelerinde guanilat siklazı uyararak siklik guanosin monofosfat (cGMP) oluşturur. Böylece vasküler düz kasın gevşemesini sağlar (Gültekin, 1996).

iNOS, normal koşullarda aktif değildir. İnfeksiyöz ve inflamatuvar süreçlerde sitokinler ve/veya endotoksinler tarafından aktive edilir ve bol miktarda NO üretir (Moshage, 1997). NO bazı durumlarda bir antioksidan gibi davranır ve lipid peroksidasyonundan korur. Ayrıca süperoksit düzeylerinin arttığı durumlarda süperoksit ile reaksiyona girer ve yarılanma ömrü uzun, oldukça reaktif bir oksidan olan peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>) oluşur. Peroksinitritin parçalanmasıyla yüksek konsantrasyonlu NO<sub>2</sub> oluşur (Kuyumcu vd., 2004; Johansen, et al., 2005; Memişoğulları, 2005).

Reaktif nitrojen bileşikleri lipidler, DNA, tioller, aminoasitler ve metallerle reaksiyona girerek enzim fonksiyonlarını ve membran bütünlüğünü bozar, DNA mutasyonuna sebep olabilir. Tüm bunlar lipid peroksidasyonunu başlatmaktadır (Kuo, 1995; Eiserich, 1998).

### 2.3.1.5. Singlet oksijen ( $^1O_2$ )

Singlet oksijen ( $^1O_2$ ), süperoksit radikali ile hidrojen peroksit radikalinin birleşmesiyle oluşan, oldukça reaktif bir moleküldür (Boyunağa, 1989).

### 2.3.2. Serbest radikal kaynakları

Aerobik organizmaların başlıca serbest radikal kaynağı moleküler oksijendir. Oksijenin redüksiyonu ve enzimatik oksidasyonu sırasında süperoksit radikali oluşur.

Antineoplastik ajanlar (nitrofurantoin, bleomisin, doxorubicine, adriamycin ve daunorubicine), kinolon grubu antibiyotikler, radyasyon, alışkanlık yapan maddeler (alkol ve uyuşturucu maddeler), çevresel ajanlar (hava kirliliği yapan fotokimyasal maddeler, sigara dumanı, pestisitler, aromatik hidrokarbonlar) serbest radikallerin oluşmasına neden olurlar.

Mitokondri iç membranında oksidatif fosforilasyon ile ATP oluşurken oksijenin % 1-5 kısmı elektron transport sisteminden dışarı sızar. Bu redüksiyonla süperoksit radikali, hidrojen ve hidroksil radikali olarak salınır (Odabaşı, 2006).

Sitokrom p450 ksantin oksidaz ve nikotinamid dinükleotid fosfat (NADPH) oksidazın katalizlediği reaksiyonlar SOR'u oluşturur. Membranda bulunan lipooksijenaz ve siklooksijenaz gibi enzimlerin substratı olan areşidonik asit, peroksi bileşikleri ve hidroksi radikalleri oluşturur. Oksidan enzimler aracılığıyla da SOR oluşur. Örneğin; ksantin oksidaz, oksijenin  $H_2O_2$ ' ye redüksiyonu sırasında süperoksit oluşturması (Odabaşı, 2006; Delibaş ve Özçankaya, 1995).

Ayrıca plazma membranında monositler, eozinofiller, makrofajlar gibi çeşitli uyarılarla uyarılmış nötrofiller NADPH aracılığıyla süperoksit radikali oluşumuna neden olurlar (Kuyumcu vd., 2004; Duthie, 1991).

Hücrelerde serbest radikal üretimi, oksidatif stres yapıcı durumlarda (tüm hipoksi durumları: iskemi, travma, intoksikasyon), yabancı toksik maddeler (karbontetraklorür) ve bazı metal iyonları ( demir, bakır, kadmiyum, nikel, krom, civa) ekzojen radikal kaynaklarıdır (Soyöz, 2002; Mercan, 2004; Çam, 2007).

Toksinin metabolizmasının en tipik örneği paraguattır. Özellikle karaciğerde birikerek serbest bir radikale indirgenir sonra tekrar yükseltgenerek rejenere edilirken beraberinde oksijen indirgenir. Bol miktarda  $O_2^-$  üretilmiş olur (Odabaşı, 2006).

### 2.3.3. Serbest radikallerin etkileri

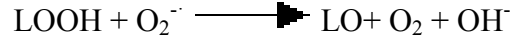
Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklere etki etmektedirler. En duyarlı olanlar ise lipidlerdir. Özellikle hücre membranında bol miktarda bulunan çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) serbest radikallere çok duyarlıdır. PUFA radikaller ile tepkimeye girer ve peroksidasyon oluşur. PUFA'ların oksidasyon yıkımı, lipid peroksidasyonu olarak bilinir ve oldukça zordur. Çünkü kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler (Delibaş ve Özçankaya, 1995; De Zwart, et al., 1999).

Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin, PUFA'ların metilenik karbonların hidrojen atomu çıkarmak için yaptıkları atakla başlar. Hidrojen atomunun zincirden çıkarılması karbon atomu üzerinde eşleşmemiş bir elektron bıraktığından karbon merkezli bir radikal oluşur.

Oluşan lipid radikali ve moleküler oksijen reaksiyona girmesiyle peroksi radikali (LOO $\cdot$ ) oluşur. Bu peroksi radikali de diğer doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girer ve zincirleme bir reaksiyon başlar (Delibaş ve Özçankaya, 1995).

Ayrıca lipid peroksidiller ortamdaki hidrojen atomları ile de reaksiyona girerek lipid hidroperoksidleri (LOOH) oluştururlar (Memişoğulları, 2005).

Süperoksidin LOOH ile reaksiyonu sonucunda yeni radikal reaksiyonları başlayabilir.



Böylelikle lipid peroksitler oluştukları yerden uzak bölgelerde hasar oluşturabilirler (Delibaş ve Özçankaya, 1995).

Lipid peroksidasyonunun en önemli yıkım ürünü malondialdehid (MDA)'dir. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA oluşur. Oluşan MDA, membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar. Bu da iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişmesine neden olur. MDA lipid peroksidasyonunun şiddetiyle artar, ancak spesifik değildir. Ayrıca MDA, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girip mutajen etki oluşturabilir (Mercan, 2004; Memişoğulları, 2005).

Lipid peroksidasyonunun inhibisyonu için fosfolipaz A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) gerekir. Olası mekanizması; PLA<sub>2</sub>, peroksitlenmiş yağ asitlerini membrandan hidrolize eder. Peroksitlerin serbest radikallere yıkımını önler ve hasarlı membran fosfolipidlerini temizler (Delibaş ve Özçankaya, 1995).

Serbest oksijen radikalleri, aminoasit yan zincirleri oksidasyonuna ve ara zinciri okside ederek proteinlerin parçalanmasına neden olurlar. Aromatik aminoasitler (fenilalanin, tirozin, triptofan) ve sülfür aminoasitleri (sistein, sistin) oksidatif ataklara çok hassastırlar. Böylece hücrede fonksiyonel önemi olan enzimlerde bozulmalar görülür (Delibaş ve Özçankaya, 1995; Özel, 2006). İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller, DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyon ve hücre ölümüne neden olur (Biekalski, 1997). Ayrıca reaktif oksijen türleri, pürin ve pirimidin bazlarında kimyasal modifikasyonlar oluşturmasının yanı sıra DNA-protein çapraz bağlanmasına da sebep olabilir (De Zwart, et al., 1999). Nükleusta bulunan DNA molekülleri sıkı heliks yapıda

ve onlarla korunduklarından serbest radikallerle temasa bağlı değişimleri azdır. Eğer hasar oluşursa enzim sistemlerince tamir edilir (Satoh and Lindahl, 1994).

Reperfüzyon hasarını önlemeye yönelik çalışmalarda, reperfüzyonda mikrovasküler permabilitedeki artıştan başlıca nötrofillerin sorumlu olduğu görülmüştür (Lopez-Neblina, et al., 1996). PMNL'ler kapiller düzeyde mikrodolaşımın fiziksel engellenmesi, sitoplazmik granüllerden elastaz gibi proteolitik enzimlerin salgılanması, yüksek oranda SOR üretimi gibi çeşitli zararlı etkilere yol açarlar (Siemionow and Arslan, 2004). PMNL'lerin aktivasyonu ve göçleri endotel hücrelerinde ve lökositlerde bulunan adhezyon molekülleri aracılığıyla olur (Woodfin, 2007).

#### **2.3.4. Kompleman sistemi**

İ/R kompleman sisteminin aktivasyonunu sağlar. Kompleman aktivasyonunun mekanizması tartışmalıdır ve tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Özellikle önemli anaflatoksinler C3a ve C5a'dır. Komponentler lökosit aktivasyonunu ve kemotoksisini uyarır. Ayrıca TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 gibi sitokinlerin oluşumunu uyararak inflamatuvar cevabı güçlendirirler (Özel, 2006; Collard and Gelman, 2001).

#### **2.3.5. Endotel hücrelerinin rolü**

İ/R hasarında endotel hücreleri önemli rol oynar. Oksidatif stres endotel hücrelerinin aktivasyonuna ve işlevlerinin bozulmasına neden olur. Endotel hücreleri SOR için potansiyel hedef konumundayken diğer yandan da SOR üretim kaynağıdır. Endotel mikrovasküler homeostazdan sorumlu olan endotelini ve NO'yu üretir. Ayrıca endotel hücrelerinin oksidatif stresi sonucu kompleman aktive edilir; lökosit adhezyon molekülerinin üretimi artar (Şener ve Yeğen, 2009).

SOR etkisi ile endotelden salınan trombosit aktive edici faktör lökositleri aktive eder. Lökosit endotel hücre etkileşimi sonucu lökositler endotele yapışır ve



transmigrasyon başlar (Özel, 2006; Carden and Granger, 2000). Nötrofillerin transmigrasyondan sonra hepatositlere yapıştığı ve birçok hasara yol açtığı görülmüştür (Jeaschke, 2000).

#### **2.4. Hücre Adhezyon Molekülleri (HAM)**

Hücre düzeyinde yapısal olarak var olan, bazı uyarılarla hücre yüzeyinde beliren membran bağımlı proteinlerdir (Şensoy ve Öznurlu, 2009).

Hücrelerin özgül olarak dokulara yönelmelerinde, birbirlerini tanımalarında, embriyogenez hücre büyümesi, farklılaşması ve inflamasyonu gibi olayların düzenlenmesinde görev alırlar (Güç, 2004).

Hücre adhezyon molekülleri, yapısal ve fonksiyonel özelliklerine göre dört sınıfta incelenmektedir: Selektinler, integrinler, immünglobulin süper ailesi ve kaderinler. Selektin, integrin ve kaderinler  $Ca^{++}$  veya  $Mg^{++}$  bağımlı çalışırlar (Terekeci, 2008). Selektinler, endotel hücresi ve lökositlerin yüzeyinde bulunan transmembran yapısında yüzey glikoproteinleridir. Lökositlerin erken dönemde inflamasyon alanına lokalizasyonunda görev alırlar (Şensoy ve Öznurlu, 2009).

Nötrofiller, iskemi esnasında diğer lökositler, endotel hücreleri kan pulcukları vasıtasıyla üretilen kimyasal sinyaller ile yangı bölgesine çekilirler. Aktifleşen nötrofiller endotel hücreleriyle adhezyon gerçekleştirir (Siemionow and Arslan, 2004).

PMNL'lerde bulunan P selektin glikoprotein 1 (PSGL-1) adlı reseptörü ile etkileşerek lökosit endotel bağlantısını oluşturur. Lökosit rolling olarak da karakterize edilir. Lökosit betaz integrin (CD11a/ CD18) ile endoteldeki intersellüler adhezyon molekülü 1 (ICAM-1) arasında gerçekleşen etkileşimle lökosit adhezyonu ve agregasyonu gerçekleşir. Sonrasında trombosit-endotel hücresi adhezyon molekülü 1 (DECAM-1) ile endotel hücre bağlantıları arasındaki etkileşim sonucu lökosit transmigrasyonu gerçekleşir. Aktive olmuş lökositler damar dışına ulaştınca hasarlı

bölgeye göç etmeye başlarlar (Collard and Gelman, 2001; Siemionow and Arslan, 2004; Şener ve Yeğen, 2009). Nötrofil, bağ dokusuna geçip daha önce mast hücrelerinden salınan histamin ve heparin ile genişlemiş olan hücreler arası alandan yabancı maddeleri fagosite eder (Cooper and Hausman, 2006).

## **2.5. Antioksidanlar**

Çeşitli mekanizmalar sonucu oluşan serbest radikallere karşı vücutta doğal bir savunma mekanizması vardır. Bu savunma mekanizmasını oluşturan bileşiklere “antioksidanlar” denir (Gökpınar vd., 2006).

Organizmada devamlı SOR üretilmesine rağmen antioksidan savunma sistemleri ile oksidasyon arasındaki dinamik dengeden dolayı zararlı etkiler oluşmaz. Bu dengenin korunması organizmanın canlılığını sürdürebilmesi için son derece önemlidir. Bu dengenin oksidanlar yönünde değişmesi durumunda oksidatif hasar oluşmaktadır (Darendelioğlu, 2008).

Antioksidan savunma; radikal metabolit üretiminin önlenmesi, üretilmiş radikallerin temizlenmesi, oluşan hücre hasarının giderilmesi, sekonder radikal oluşturan zincir reaksiyonlarının durdurulmasını sağlar (Gutteridge, 1995).

### **2.5.1. Antioksidan etki tipleri**

#### **2.5.1.1. Süpürme etkisi**

Oksidanları daha zayıf yeni bir moleküle dönüştürerek etkisizleştirir. Antioksidan enzimler ve mikromoleküller bu yolla etki gösterirler (Gökpınar vd., 2006).

### **2.5.1.2. Bastırıcı etkisi**

Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip, onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan veya etkisiz hale getiren etki tipine bastırıcı etki denir. Vitaminler, flavonoidler, timetazidin ve mannitol bu şekilde etki etmektedir (Şener ve Yeğen, 2009).

### **2.5.1.3. Zincir kırıcı etkisi**

Oksidanları bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyen ağır metaller şeklinde olan bu etki hemoglobin, seruloplazmin ve minerallerde görülür (Şener ve Yeğen, 2009).

### **2.5.1.4. Onarıcı etkisi**

Oksidatif hasara uğramış biyomolekülleri onarırlar (Gökpınar vd., 2006). Antioksidanlar doğal (endojen kaynaklı) ve dışarıdan alınan (ekzojen kaynaklı) antioksidanlar olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar (Jerry, 2000).

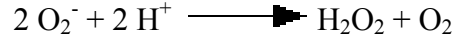
## **2.5.2. Endojen (doğal) kaynaklı antioksidanlar**

Endojen antioksidanlar enzim ve enzim olmayanlar üzere ikiye ayrılırlar.

### **2.5.2.1. Enzim olan endojen kaynaklı antioksidanlar**

SOD, CAT, Gpx, GST, mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi bu grupta yer alan enzimlerdir (Valko, et al., 2007).

SOD; süperoksidin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler.

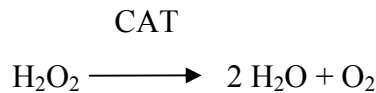


Oksijeni metabolize eden hücreleri, süperoksit serbest radikalının zararlı etkilerine karşı korur. Böylece lipid peroksidasyonunu inhibe eder. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanımı olan dokularda fazladır. Normal metabolizma sırasında hücrelerde yüksek oranda süperoksit üretilmesine rağmen hücre içi düzeyi SOD sayesinde düşüktür (Akkuş, 1995; Şenol, 2006).

Bir metalloprotein yapısında olan SOD'un içerdiği metal iyonuna göre hücrede; SOD 1; sitoplazmada bulunan, Cu-Zn SOD, SOD 2; mitokondride bulunan, Mn-SOD, SOD 3; ekstrasellüler ortamda bulunan olmak üzere üç izoenzimi tanımlanmıştır (Johansen, 2005).

CAT; yapısında 4 hem grubu içeren hemoproteindir. Görevi  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'i oksijen ve suya dönüştürmektedir. Böylece daha toksik olan hidroksil radikallerinin oluşumunu engeller (Beutler, 1973; Darendelioğlu, 2008). Bir molekül  $\text{H}_2\text{O}_2$  elektron verici, bir molekül  $\text{H}_2\text{O}_2$  de oksidan veya elektron alıcı olarak kullanılabilir (Delibaş ve Özçankaya, 1995).

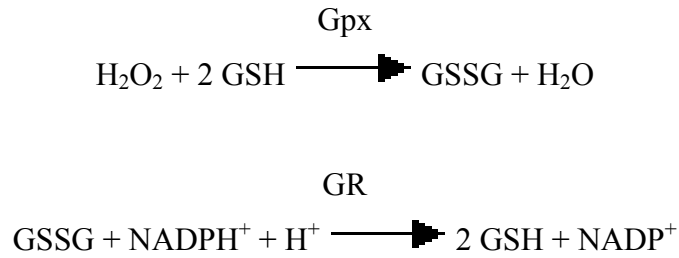
Katalaz peroksizomlarda, daha az olarak sitozolde ve mikrozomal fraksiyonda bulunur (Şener ve Yeğen, 2009). Katalazın indirgeyici aktivitesi hidrojen peroksit, metil/etil-hidroperoksitleri gibi küçük moleküllere karşıdır. Lipid hidroperoksit gibi büyük moleküllere etki etmez (Akkuş, 1995).



Gpx; hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. Sitozolde yerleşmiş, dört selenyum atomu içeren tetramerik bir enzim olan Gpx'in fagositik hücrelerde de önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlar ile birlikte serbest radikal peroksidasyonu ile fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde oksidatif strese karşı en

etkili antioksidandır (Akkuş, 1995; Toros, 2005; Masella, et al., 2005; Şener ve Yeğen, 2009).

Gpx aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar. Hidroksiperoksidlerin redükte olmasıyla meydana gelen okside glutatyon (GSSG), glutatyon redüktazın katalizlediği reaksiyonla tekrar glutatyona (GSH) dönüşür (Şenol, 2006).



Hidroksiperoksidlerin redükte olması esnasında hidrojen kaynağı olarak glutatyon kullanıldığından GSH okside şekline dönüşür. Bu esnada H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'de suya çevrilir. Okside glutatyon, glutatyon redüktaz (GR) enzimi ile NADPH kullanılarak tekrar redükte glutatyona dönüştürülür (Urso and Clarkson, 2003).

Gpx tarafından katalizlenen glutatyon redoks siklusu, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> miktarını düşürerek, süperoksit radikalleri arasındaki reaksiyon zincirini kırar (Farajı and Kang, 1987). Böylece membran lipidleri ve hemoglobin oksidan strese karşı korunmuş olur (Akkuş vd., 1996). Ayrıca ortamda H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> düşük yoğunlukta ise Gpx, CAT'a göre daha aktiftir (Gilbert and Colton, 2002).

#### **2.5.2.2. Enzim olmayan endojen kaynaklı antioksidanlar**

Melatonin, seruloplazmin, transferrin, miyoglobin, hemoglobin, ferritin, bilirubin, glutatyon, sistein, metiyonin, ürat, laktoferrin, albümin v.b. moleküler bu grupta yer alır (Şehirli, 2001).

### 2.5.3. Eksojen kaynaklı antioksidanlar

Vitamin, bazı ilaçlar ve gıda antioksidanları olarak sınıflandırılabilir.

**Vitaminler;**  $\alpha$ -tokoferol (vitamin E),  $\beta$ -karoten, askorbik asit (vitamin C), folik asit (folat) bu sınıfta yer almaktadır (Şener ve Yeğen, 2009).

**Eksojen antioksidan olan bazı ilaçlar;** ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten), NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar), rekombinant süperoksit dismutaz, trolox-C (vitamin E analogu), endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (glutasyon peroksidaz aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein), nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin), demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin), nötrofil adhezyon inhibitörleri, sitokinler (TNF ve IL-1), barbitüratlar ve demir şelatörleridir (Akkuş, 1995; Şener ve Yeğen, 2009).

## 2.6. Karaciğer

Karaciğer, vücudun deriden sonra en büyük organı ve en büyük bezidir. Ağırlığı yaklaşık 1200-1500 gr'dır. Oldukça yumuşak ve esnek bir yapıya sahip olan karaciğer; karın boşluğunun sağ üst kısmında, diyaframın altında bulunur. Karaciğer kostaların arkasında korunmuş konumda olup çok az bir bölümü karın ön duvarı ile doğrudan ilişkilidir (Karaöz, 2002; Dilek, 2003; Junqueira and Carneiro, 2009).

Ürettiği çeşitli kan proteinleri, lipoproteinler gibi maddeleri kana vermesiyle endokrin bir organ; safrayı safra kanal sistemine vermesiyle eksokrin bir organ olarak fonksiyon yapar.

Karaciğeri en dıştan saran seröz zara, visseral peritom denir. Tek katlı yassı bir epitel türü olan mezotelyum ve altındaki ince bir bağ dokusundan oluşur.

Visseral peritomun hemen altında sıkı bağ dokusundan yapılmış, bol kollagen lif ve az oranda elastik lif içeren özel bir kapsül vardır, bu kapsüle, Glisson kapsülü ya da kapsüle fibroza denir. Glisson kapsülü ince olmasına rağmen, karaciğeri destekleyip şeklini verir. Dış mezotel örtü patojen bakterilerin ve diğer zararlı etkenlerin karaciğere girişlerini engeller (Murathanoğlu, 1996). Kan damarları, sinirler ve lenf damarlarının karaciğere girip, çıktığı hilum ya da porta hepatis bölgesinde kapsül kalınlaşır.

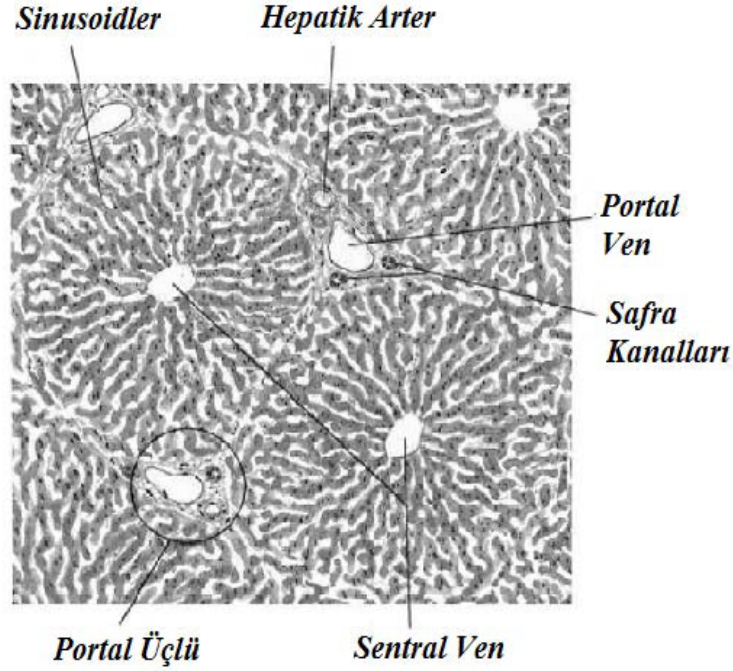
Hilumdan organın içerisine giren bağ dokusu bölmeleri, gittikçe incelerek içerisindeki damar ve sinirlerle beraber ilerler ve karaciğeri, loblara ve lobüllere ayırır (Murathanoğlu, 1996; Dilek, 2003; Karaöz, 2002).

Ayrıca Glisson kapsülü karaciğeri sağ ve sol loplarını oluşturur. Sağ lobun arka (posterior) yüzeyinde kaudate (kaudat) lop, alt (inferior) yüzeyinde quadrate (kuadrat) lop yer alır. Sıçanlarda ek olarak kuyruk lobu da bulunmaktadır. Loplar ortalama çapları 0,7-2 mm uzunlukta olan karaciğer lobüllerine ayrılır.

Lobüller bal peteği gibi yan yana dizilmiş düzensiz altıgenler şeklinde gözlenir. Lobülleri birbirinden ayıran ince bağ dokusu bölmeleri insanlarda az gelişmiştir. Bir karaciğer lobülünün komşu lobüllerle birleştiği köşelerde ince bağ dokusu artarak genişler ve kabaca üçgen ya da altıgen alanlar şeklinde gözlenir. Bu alanlara portal alan veya Kiernan aralığı adı verilir. Portal alanda portal üçlü denilen hepatik arter, portal ven ve safra kanalı bulunmaktadır. Lobüllerin ortasında santral ven bulunur. Böylece poligonal (çok yüzlü) bir doku kitlesi oluşur (Şekil 2.1).

Karaciğer lobülü içindeki hepatositler ışımsal olarak dizilirler. Bu hücre plakları lobülün periferinden merkezine doğru yönlenerak serbestçe anostomozlaşır. Bu plaklar arasındaki boşlukta karaciğer sinüzoidleri yer alır. Sinüzoidal kapiller sadece

kesintili bir pencereci endotel tabakasından oluşan düzensiz olarak genişlemiş damardır (Junqueira and Carneiro, 2009).

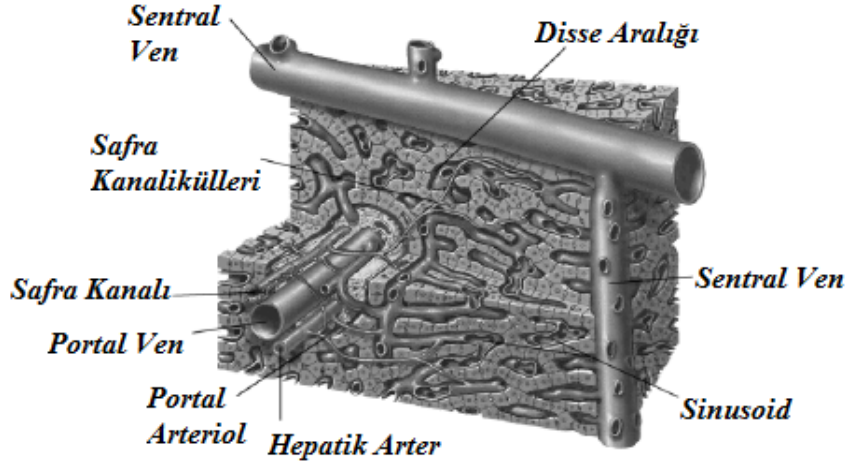


Şekil 2.1 Karaciğerde histolojik olarak altıgen yapıda görülen lobüller (Van der Plaats, 2005).

Hepatosit ile sinüzoidleri döşeyen endotel hücreleri arasındaki boşluğa “Disse aralığı” denir (Şekil 2.2). Sinüzoidlerdeki kan endotel hücreleri arasından sızarak Disse aralığına geçer ve böylece hepatositler ile madde alışverişi sağlanır. Disse aralığı kollagen (retiküler) fibriller içerdiğinden sinüzoidlere desteklik sağlar (Dilek, 2003).

Disse aralığında Ito hücreleri (karaciğer yıldız hücreleri) bulunur. Bu hücreler mezenşimal kaynaklı olup, yağ içerirler. Vitamin A'nın depolanması ve metabolizmasında görev alırlar. Farklı uzunlukta sitoplazmik çıkıntılara sahiptirler (Demir, 2006).





Şekil 2.2 Karaciğerde sinusoidal yapının detaylı görünüşü (Van der Plaats, 2005).

Endotel hücrelerine ek olarak, sinüzoidler Kupffer hücreleri adı verilen makrofajları içerirler. Kupffer hücrelerinin birbirleriyle ve endotelle sitoplazmik bağlantısı bulunmaz. Dolayısıyla göç edebilme yetenekleri vardır. Bu hücrelerin başlıca işlevi yaşlanmış eritrositleri metabolize etmek, hemoglobini sindirmek, immünolojik olaylarla ilgili proteinleri salgılamak ve kalın bağırsaktan portal kana geçen bakterileri ortadan kaldırmaktır (Dilek, 2003; Junqueira and Carneiro, 2009).

NK hücreleri (Natural Killer) daha önceleri pit hücreleri olarak da bilinen NK'lar kısa pseudopodları ve sitoplazmik granülleri ile çeşitli viral etkilere karşı karaciğeri korumaktadır (Dilek, 2003).

Karaciğer yapısal organizasyonu ile ilgili olarak üç önemli karaciğer lobül modeli vardır (Demir, 2006; Dilek, 2003).

Klasik karaciğer lobülü, köşelerinde portal olanlar, ortada ise vena santralisin yer aldığı, kabaca altıgen şekilli yapılardır. Hepatositler, merkezden periferine doğru

hücre kordonları şeklinde kümeler oluşturarak uzanırlar. Kordonlar arasındaki bölgede ise sinüzoidler yer almaktadır (Dilek, 2003).

Portal lobül, hepatositlerce salgılanan safranın salgılanışı göz önünde bulundurularak tasarlanmıştır. Portal lobül, komşu üç klasik karaciğer lobülünün, üçgen şeklindeki dilimlerinin birleşmesi ile oluşur ve üçgen şeklinde olan portal lobülün, köşelerinde sentral (merkezi) venler yer alırlar (Murathanoğlu, 1996).

Safra hepatositlerce sentezlenir ve birbirine komşu iki karaciğer hücresi arasındaki hücreler arası boşluğa bırakılır. Bu boşluğa, safra kanalikülü adı verilir. Bu kanalın duvarını hepatositlerin membranları oluşturur. Bu kanaliküller kanla temas etmeksizin birbirleriyle labirent şeklinde birleşerek bir ağ oluştururlar. Böylece her bir lobülün kenarında Hering kanalı (safra kanalcığı) oluşur. Safra kanalı da portal alandaki interlobuler safra kanalına akar. Safranın akışı kan akımının tersine merkezden periferik doğrudur (Karaöz, 2002). Portal alanlardaki safra kanalları birleşerek genişler ve sağ ve sol ana safra kanalını oluşturarak karaciğeri terk ederler (Dilek, 2003).

Hepatik (portal) asinüs, diğer iki modele göre daha fonksiyonel ve daha fazla kabul gören bir modeldir (Karaöz, 2002; Dilek, 2003). İki komşu klasik lobül içerisindeki dağıtıcı arteriyol ve venülden kanlanan hücre gruplarından oluşur. Komşu iki lobülün portal alanları ile vena sentralislerinin birleştirilmesiyle oluşan baklava dilimi biçiminde bir modeldir (Karaöz, 2002).

Karaciğer asinusunda sınırlar, bir hepatic arterin son dalı ile belirlenmektedir.

Arterden gelen kanın venöz sinüzoidler boyunca akışı esnasında oksijenlenmede ve beslenmede farklılık gösteren bölgeler oluşur. Bunlar;

Bölge I, oksijenden ve besin maddelerinden en zengin bölgedir.

Bölge II, oksijen ve besin maddeleri açısından ara bir durumdadır.

Bölge III, merkezi vene en yakın olup, oksijen açısından fakirdir.

Karaciğere kan, iki kan damarı yolu ile gelmektedir:

- Sindirim yolu, dalak ve pankreastan gelen besin maddelerince zengin ve oksijence fakir düşük basınçlı portal ven (gelen kan hacminin %70-80),
- Merkezi dolaşımdan oksijence zengin, yüksek basınçlı arter kanı taşıyan hepatik arter (Demir,2006; Dilek, 2003).

Portal ven ve hepatik arterin dallarından gelen kan, sinüzoidlerde birbirine karışır. Sinüzoid içerisindeki kan, karaciğer lobülünün merkezi venülünde toplanır. Buradan da hepatik venler sayesinde inferior vena cavaya boşalır (Demir, 2006).

Karaciğer lobüllerinde kanın sinüzoidlerdeki akış yönü lobülün çevresinden merkezine doğrudur. Bu nedenle, lobülün çevresinde yer alan hücreler, besleyici materyal ile oksijen içeren kan ile daha önce temas ederler ve daha fazla yararlanmış olurlar.

Kan, sinüzoidlerden merkezi vene doğru aktıkça, içerdiği besleyici materyali yolu üzerindeki hepatositler kullanır ve giderek venöz kan haline dönüşür. Dolayısıyla lobüllerdeki en aktif bölgeler, çevre hücrelerinin oluşturdukları zonlardır (Murathanoğlu, 1996).

**Hepatositler;** ortalama 30-35 µm çaplı, altı ya da daha fazla yüzeyi olan poligonal hücrelerdir. Karaciğer dokusunun ortalama %80'ini oluştururlar.

Hepatositler aralarında sinüzoidler yer alacak şekilde santral venden periferine doğru ışınal olarak dizilen tek ya da iki hücre kalınlığında hücre kordonları oluştururlar. Tüm lobüllerdeki hepatositler birbirine labirent şeklinde bağlanmıştır. Hepatositlerden oluşan bu labirent kordonları arasında kalan boşluklarda sinüzoidal kapiller yer alır.

Hepatosit yüzeyleri; sinüzoidlere bakan yüz, safra kanaliküle bakan yüz ve komşu hepatosite sıkıca temas eden yüzlerden meydana gelmektedir (Karaöz, 2002; Dilek, 2003).

Karaciğer, çeşitli sentez, salgı ve metabolik fonksiyonları kapsayan çok fonksiyonlu bir organdır. Karbonhidratların depolanması ve metabolizmasının kontrolü, yağ ve protein metabolizması, plazma proteinlerinin sentezi, kandaki besin maddelerinin depolanması ve filtrasyonu, safra yapımı ve sekresyonu, bilirubin metabolizması ve atılımı, demir, vitamin ve glikojen depolanması, ksenobiyotiklerin metabolizması ve atılımı (karaciğerde sistemik dolaşıma girmeden retiküloendotelial sistem tarafından uzaklaştırılırlar), sindirim sisteminden kaynaklanan bakterilerin filtre edilmesi gibi fonksiyonları vardır (Noyan, 2006; Solomon, 2000; Dilek, 2003; Burtis and Ashwood, 2005).

Karaciğer hastalıklarında hepatositlerde oluşan hasarı ve karaciğer hücre nekrozunu belirlerken kullanılan başlıca karaciğer enzimleri ALT, AST, alkalin fosfat (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH) ve  $\gamma$ -glutamat transpeptidaz (GGT)'dir (Dilek, 2003; Burtis and Ashwood, 2005).

Aminotransferazlar; aminoasitler ile 2-okso-asitlerin birbirine çevrilmesini amino gruplarının transferi yolu ile gerçekleştiren enzimlerdir. ALT ve AST hayvan dokularında çokça bulunurken; insan plazması, safra, BOS ve tükürükte normal olarak bulunur. Değişik dokuların transaminaz aktiviteleri birbirinden farklılık gösterir (Dilek, 2003; Burtis and Ashwood, 2005).

Amino transferlerinin gerçekleştiği reaksiyonlarda amino grubu alıcısı ve vericisi olarak 2-okzoglutarat/L-glutamat ikilisi kullanılır. Her enzimin özgülüğü, amino grubu vericisi olarak kullanılan kendi aminoasidinden kaynaklanır. Örneğin; AST enziminin amino grubu vericisi aspartat, ALT enziminin amino grubu vericisi ise alanin aminoasitleridir. Geri dönüşümlü olan AST ve ALT reaksiyonlarında denge sırasıyla aspartat ve alanin oluşumu yönündedir. AST ve ALT ile katalizlenen bu

reaksiyonlarda denge, sırası ile aspartat ve alanin oluşumu yönünde olur (Burtis and Ashwood, 2005).

Hepatosit ile sinüzoidal boşluk arasında enzimler için yüksek konsantrasyon farkı bulunmaktadır. Hücre hasarı membran permabilitesini artırarak sitozolik enzimlerin sinüzoidlere ve oradan da periferal kana geçmesine sebep olmaktadır. Mitokondriyal membranların permabilitesi de artmaktadır (Burtis and Ashwood, 2005).

Hepatosit hasarı bulunan bireylerde enzim miktarı, normal karaciğer hücresi bulunanlara göre oldukça farklıdır. Kronik karaciğer hastalığı bulunan bireylerde ALT'nin aktivitesi AST'ye göre daha fazla azalmaktadır. Böylece karaciğer hastalığı ilerledikçe serum AST'sinin ALT'ye oranı yükselir. Akut hepatit durumlarda ALT ve AST'nin aktiviteleri oldukça düşüktür. Alkolik hepatit durumları hariç ALT'deki yükselme AST'dekinden fazladır. Dokuda gerçekleşen bu değişiklikler serumda görülen enzim aktivitelerine yansımaktadır (Dilek, 2003; Burtis and Ashwood, 2005).

Karaciğerin bütünlüğünü etkileyen hastalıklarda serum AST ve ALT düzeylerinin arttığı görülmesine rağmen ALT karaciğere daha özgün bir enzimdir (Burtis and Ashwood, 2005).

AST karaciğer dışındaki diğer dokularda da bulunduğundan ayırıcı tanıda kısmen yardımcıdır. ALT'nin yarı ömrü AST'den daha uzun olduğu için serum düzeyinin yüksekliği uzun süre devam eder (Dilek, 2003).

ALT ya da SGPT sadece hücre sitoplazmasında ve primer olarak karaciğerde bulunur. Kalp ve iskelet kasında az miktarda bulunur (Dilek, 2003).

AST ya da SGOT kalp ve iskelet kasını da içine alan birçok dokuya yayılmıştır. AST'nin %80'i hücrelerin mitokondrisinde bulunur (Dilek, 2003).

## 2.7. Sumak (*Rhus coriaria*)

Sumak (*Rhus coriaria*), Anacardiaceae familyasından *Rhus* cinsi, yaklaşık 250 türüyle dünyanın çeşitli bölgelerinde yetişmektedir (Kurucu vd., 1993; Ünver vd., 2007; Kossah, et al., 2009).

Sumak veya somak Türkçe, Arapça ve Farsça'da yer alan bir isim olup Süryanice 'kırmızı' anlamına gelen 'sumâqâ' kelimesinden türemiştir (Başoğlu ve Cemeroğlu, 1984).

Başoğlu ve Cemeroğlu (1984), Türkiye'de iki sumak türü bulunduğunu, bunların derici sumağı (*R. coriaria* L.) ve boyacı sumağı (*R. cotinus* L.) olduğunu, boyacı sumağı meyvelerinin baharat olmadığını, ayrıca *R. cotinus*'un bilimsel isminin de artık *Cotinus coggyria* olduğunu ifade etmişlerdir (Ünver vd., 2007).

Bu türün doğal yetişme alanı batıda Kanarya adalarından doğuda Tacikistan'a kadar uzanır. *R. coriaria*'nın Orta Asya ve Kafkasya'da yıllık yağışın 500-600 mm olduğu yerlerde doğal olarak yetiştiği, Tacikistan'da 6-8 m boyunda ağaçların olduğu tespit edilmiştir (Blosenko and Letchamo, 1996). Kuru, taşlı ve kayalık yerlerde, çalılıklarda, yol kenarlarındaki yamaçlarda ve ormanlık, yüksekliği 600-1900 m kadar olan yerlerde yetişmektedir. Haziran-Temmuz aylarında çiçek açar. Ilıman ve sıcak iklimlerde; Güney Avrupa, Kuzey Afrika, Ortadoğu ve Batı Asya'da yaygın olarak yetişmektedir. Tohum veya çelikle çoğaltılabilir (Davis, 1967; Browicz, 1982; Başoğlu ve Cemeroğlu, 1984; Baytop, 1999; Ünver vd., 2007).

Türkiye de ise Ege, Akdeniz (Adana, Antalya, Aydın, Muğla) ve Doğu Anadolu bölgesinde (Bingöl, Diyarbakır, Malatya, Siirt) yabani olarak yetişir (Kurucu vd., 1993; Başoğlu ve Cemeroğlu, 1984). Ayrıca; Adana, Amasya, Ankara, Antalya, Artvin, Çanakkale, Denizli, Gaziantep, Gümüşhane, Hakkari, İstanbul, İzmir, Karaman, Kastamonu, Kütahya, Mersin, Samsun, Siirt, Şanlıurfa, ve Tekirdağ'da yetiştiği rapor edilmiştir (Davis, 1967; Akgül, 1993; Ünver vd., 2007).

Sumak bitkisi doğada kendiliğinden yetişen 0,5-4 metreye kadar uzayabilen çalı veya ağaç formundadır. Çiçekleri yeşilimsi renkli, 20-25 cm boyunda, konik şekilde toplanmıştır. Meyveleri 4-7 mm büyüklükte, yuvarlak veya hafif basık mercimek şeklindedir. Meyveler tek çekirdekli olup, çekirdek basık, böbrek şekilli gri kahve renkli ve son derece serttir. Çekirdek etrafını, ekşi ve hafif baharatımsı lezzette, koyu kıvamlı bir özsu içeren meyve eti sarar. Meyveleri olgunluk derecesine bağlı olarak yeşilimsi renkten kırmızıya kadar değişir. Meyveler olgunlaşınca esmer kırmızı renkli olup üzeri tüylüdür (Tiryaki ve Çınar, 2004).

Yaprakları deri, ipek ve yün boyamada, deri sanayinde tabakalama da kullanılır (Erciyas, et al., 1989; Koyuncu ve Köroğlu, 1991). Ayrıca kırmızı şarap üretiminde mayşeye, sumak yapraklarından ve bazı ağaç kabuklarından elde edilen tanen preparatları katıldığında, renk yoğunluğu ve stabilitesinin, ayrıca antosiyanin konsantrasyonu artmıştır (Oliva, et al., 2001).

Sumak yaprağı ve meyveleri halk arasında sindirim sistemi hastalıkları, ağızdaki yaralara, ishal, şeker, kabızlık, sancılı menstrasyon ve gece yatak ıslatma gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Wetherilt and Pala, 1994; Ünver vd., 2007). Ayrıca Kuzey Amerika'da belirli *Rhus* türlerinin ham meyvelerinden limonataya benzer lezzette hafif bir içecek yapılmaktadır (Al-Shabibi, et al., 1982).

Baharat olarak sumak, 31 Temmuz 2000 tarih ve 24126 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı'nın 2000/16 numaralı tebliğinde, *R. coriaria* L. türüne giren bitkilerin meyvelerinin tekniğine uygun kurutulduktan sonra belirli oranda sofr tuzu katılarak öğütülmüş hali olarak tanımlanır (Anonymous, 2000; Ünver vd., 2007). Kebaplarda, balık ve salatalarda ve yoğurt üzerine serpilerek, meyvesinin perikarpı ise özellikle Anadolu'da ekşi tat verici olarak (çeşni) kullanılmaktadır (Tiryaki ve Çınar, 2004). Meyvenin ekşi tadı, organik asitlere (malik, sitrik, tartarik vb.) bağlıdır (Brunke, et al., 1993; Nasar-Abbas and Halkman, 2004).

Meyveleri daha çok tanen, flavon, uçucu yağ, organik asit, antosiyanin ve sabit yağ içerir (Brunke, et al., 1993). Bitkinin yaprakları ise gallotanen, gallik asit, flavonoit, şeker, vaks ve uçucu yağ içerir (Kurucu vd., 1993).

Öncü (1951), sumağın dericilikte sepi maddesi olarak kullanılması üzerine yaptığı araştırmada, ülke genelinde elde edilen öğütülmüş sumak örneklerinde su %7.0, tanen %21.7, monosakkaritler %2.4, disakkaritler %0.3 ve toplam seker %2.7 olarak belirlemiştir. Baytop (1999), sumak perikarplarının % 4 tanen içerdiğini bildirmiştir.

Tanenler (tannik asit), çeşitli bitkilerden ekstraksiyonla ayrılarak elde edilebilir. Kondanse olanlar yapıştırıcılar ve reçinelerde kullanılır. Hidrolize olabilen tanenlerden en önemli grup gallotanenlerdir. Tanenlerin elde edildiği dört önemli ticari bitki *R. semialata*, *R. coriaria*, *Quercus infectoria* ve *Caesalpinia spinosa*'dır. Bu bitkisel ürünlerde tanen yapısı, gallik grupların merkezi bir polioll çekirdeğine hidrolize olabilir bir esterle bağlanması şeklindedir. Hidrolize olabilen tanenler, antioksidan özelliklerinden ve çözünür veya çözünmeyen proteinlerle kompleks oluşturma özelliklerinden dolayı çok geniş kullanım alanlarına sahiptir.

Tanenler; deri, ilaç, kozmetik ve bira endüstrilerinde kullanılır (Verzele, et al., 1985; Acar, 1998). Tanenler, 'tanoit' denen kompleksler halinde bulunur. Bazı şekerlerle birleşmişlerdir (açillenme); bu şeker genellikle glikozdur. Tanenler, bitkilerde genellikle hücre vakuolünde ve çoğunlukla alkaloit, protein ve şeker gibi bazı maddelerle birleşmiş olarak bulunur.

Asitler ve tannaz yalnız glikozit yapısındaki tanenleri hidrolize eder. Tanenler, özellikle alkalın ortamda kolayca oksitlenebilir. Etanolle ekstraksiyon da mümkündür, fakat bu durumda reçineler ve bazı renk maddeleri de alınmış olur. Tanenin bitkideki rolü çok iyi bilinmemektedir. Meyveler olgunlaştıkça tanen miktarının azalması bitkinin bu maddeyi kullandığını gösterir. Bununla birlikte birçok bitki için tanen artık madde olabilir.



Tanenler iki sınıfa ayrılır:

a-) Hidrolize tanenler

Fenolik asitlerin şekerlerle (özellikle glikoz) yaptıkları esterlerdir. Eskiden pirogallik tanenler olarak da bilinirlerdi. İki grupta incelenirler;

i-) Gallotanenler; gallik ve digallik asitin ozlarla yaptığı esterlerdir.

Gallotanenlerin temel yapı taşı gallik asidin hidroksil grupları  $\beta$ -pentagallolyl-D-glikozu vermek için gallik asidin esterifikasyonu ile elde edilen polyol D-glikoz'dur (Haslam, 1998, Niemetz, et al., 1999).

ii-) Elajitanenler; daha kompleks yapıya sahiptir.

b-) Kondanse tanenler

Hidrolize olmayan bu tanenlere "kateşik tanenler" de denir. Asitlerle ve tannazla hidrolize olmazlar. Genellikle kateşol türevi bileşiklerdir. Çözünür tannik asit (gallotanenler), bira sanayiinde bulanıklık verici proteinlerin çöktürülmesinde ve Fe, Al, Pb, Cu gibi metallerin uzaklaştırılmasında kullanılır ( Ünver vd., 2007).

Tanenlerin ekstrakte edilebilirliği; bitki cinsine, bitki dokusunun tipine, olgunluğa ve nem içeriğine bağlı olup, kurutma/muhafaza ve ekstraksiyon koşulları ve ekstraksiyonda aşama sayısından çok etkilenmektedir (Haslam, 1977; Hagerman, 1988; Wilson and Hagerman, 1990; Tiryaki ve Çınar, 2004).

Tanenler deri ve mukozada tabakalama yaparak, deri yüzeyini daha az geçirgen hale getirirler. İnce damarlarda daraltıcı etkileri vardır. Bu sebeple yüzeysel yaralarda ve hemoroitlerde kullanılır. Tanen ekstreleri yanıkların iyileştirilmesinde etkilidir. Aynı zamanda bağırsak hareketlerini azalttıklarında ötürü ishale karşı etkilidirler ve

buna antiseptik etki de eklenir. Serbest tanen ince bağırsağın alkali ortamında hemen parçalanır. Bu yüzden tanen bileşikleri veya daha iyisi kompleks bitki ekstraları kullanılır. Böylece tanenlerin sindirim sırasında azar azar serbest hale geçmesi sağlanmış olur.

Gallik ve klorojenik asitler safra salgısını artırıcı etkiye sahiptir. Yüksek konsantrasyon da tahriş edici etkiden dolayı saç toniği olarak da kullanılırlar (Ünver vd, 2007).

Sumak yaprakları ve tanen içeren bazı bitkilerle yapılan bir çalışmada, fare deri tümörü inhibitörü olarak tespit edilmiştir (Gali, et al., 1993).

Sumağın meyvelerinden elde edilen kersetinin *S.typhimurium* TA100'de mutasyonlara sebep olduğu, *S. typhimurium* T98'de mutajen olmadığı görülmüştür. Yiyeceğinin 1/3'ü sumak olan farelerde ise karsinojenik bir etki görülmemiştir (Pamukçu vd., 1996).

Farelerde, CCl<sub>4</sub> 'le (karbon tetraklorür) oluşmuş akut karaciğer hasarının önlenmesi amacıyla *R. javanica* gal ekstraktları ve gallik asit denenmiş, her iki uygulamanın da akut karaciğer hasarını önlediği görülmüştür (Kanai and Okano, 1998).

Nasar-Abbas ve Halkman (2004), olgunlaşmış ve olgunlaşmamış sumak meyvelerinin sudaki ekstraktının bazı gıda kaynaklı patojen mikroorganizmalar (6 adet gram negatif ve 6 adet gram pozitif bakteri) üzerine antimikrobiyal etkilerini araştırmışlardır. Olgunluğa bağlı olmayan antimikrobiyal etkinin, hem sudaki ekstraktın asit içeriği (sitrik asit ve malik asitten kaynaklanan) (pH 2.5) hem de sumaktaki bazı antimikrobiyal maddelerden kaynaklandığını belirtmişlerdir (Tiryaki ve Çınar, 2004).

Kosar ve arkadaşlarının (2006) yaptığı çalışmada sumak meyvesinin antioksidan özelliği rapor edilmiştir (Kossah, et al., 2009).

### 3. MATERYAL METOD

Deneysel çalışmamızın tamamı; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü; Deney Hayvanları, Moleküler Biyoloji ve Toksikoloji Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 198/2011 sayılı izni ile yapılmıştır.

#### 3.1. Deney Hayvanları

Deneysel çalışmamızda sağlıklı, 200-250 gram ağırlıkta, dişi, 3-4 aylık, *Sprague-Dawley* cinsi, albino sıçanlar kullanıldı. Tüm deney hayvanları T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkez Başkanlığı, Deney Hayvanları Üretim Laboratuvarı'ndan temin edildi. Deney hayvanları deney süresince 12:12 aydınlık/karanlık ışıklandırması olan, ısı ( $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) ve nemi (%45- 50) otomatik olarak ayarlanmış odalarda yaşatıldı. Deneye başlamadan önce hayvanların bir hafta süre ile ortama adaptasyonu sağlandı. Deney sürecinde tüm sıçanlar polikarbonat şeffaf kafeslerde standart sıçan yemi ile beslendi ve çeşme suyu verdi.

#### 3.2. Deney Grupları

Toplam 35 adet deney hayvanı arasından rastgele seçimle her birinde  $n=7$  sıçan olmak üzere toplam 5 grup oluşturuldu.

Grup I (İR + Serum Fizyolojik): Bu grubun deney hayvanlarına total karaciğer iskemi işlemi gerçekleştirilmeden 30 dk önce serum fizyolojik ( her bir hayvan için 1ml) intraperitoneal olarak uygulandı ve 45 dk'lık iskeminin ardından 60 dk reperfüzyon gerçekleştirildi. Reperfüzyonun bitiminde eter anestezisi altında deney hayvanlarının diseksiyonu yapıldı.

Grup II (Sham Grubu): Bu grup deney hayvanlarına cerrahi işlemden 30 dk önce her bir hayvan için 1 ml serum fizyolojik intraperitoneal olarak uygulandı. Median laparotomi ile portal ven, hepatik arter ve safra kanalı çevre dokuların temizlenmesiyle ortaya çıkarıldı ve herhangi bir uygulama yapılmadan kapatıldı. 105 dk bitiminde eter anestezisi altında deney hayvanlarının diseksiyonu gerçekleştirildi.

Grup III (I/R + 50 mg.kg<sup>-1</sup> Sumak): Bu grubun deney hayvanlarına total karaciğer iskemi işlemi gerçekleştirilmeden 30 dk önce 50 mg.kg<sup>-1</sup> Sumak ekstresi ( her bir deney hayvan için 1 ml serum fizyolojik içinde çözdürülerek) intraperitoneal olarak uygulandı ve 45 dk'lık iskeminin ardından 60 dk reperfüzyon gerçekleştirildi. Reperfüzyonun bitiminde eter anestezisi altında deney hayvanlarının diseksiyonu yapıldı.

Grup IV (I/R + 100 mg.kg<sup>-1</sup> Sumak): Bu grubun deney hayvanlarına total karaciğer iskemi işlemi gerçekleştirilmeden 30 dk önce 100 mg.kg<sup>-1</sup> Sumak ekstresi ( her bir deney hayvanı için 1ml serum fizyolojik içinde çözdürülerek) intraperitoneal olarak uygulandı ve 45 dk'lık iskeminin ardından 60 dk reperfüzyon gerçekleştirildi. Reperfüzyonun bitiminde eter anestezisi altında deney hayvanlarının diseksiyonu yapıldı.

Grup V (I/R + 200 mg.kg<sup>-1</sup> Sumak): Bu grubun deney hayvanlarına total karaciğer iskemi işlemi gerçekleştirilmeden 30 dk önce 200 mg.kg<sup>-1</sup> Sumak ekstresi ( her bir deney hayvanı için 1ml serum fizyolojik içinde çözdürülerek) intraperitoneal olarak uygulandı ve 45 dk'lık iskeminin ardından 60 dk reperfüzyon gerçekleştirildi. Reperfüzyonun bitiminde eter anestezisi altında deney hayvanlarının diseksiyonu yapıldı.

### 3.3. Sumak Ekstresi Uygulaması

Deneylerde kullanılan sumak (*Rhus coriaria*) perikarp ekstresi; Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı'ndan temin edildi. Sumak dozları, her bir deney hayvanı için 1 ml % 0,9'luk steril serum fizyolojik

içerisinde çözüldü. Taze olarak hazırlanan çözeltiler, steril tek kullanımlık enjektörler ile tek doz, intraperitoneal olarak uygulandı.

### **3.4. Cerrahi İşlemler**

Diurnal hormonal değişimlerin sıçanlar üzerine olası etkileri dikkate alınarak tüm cerrahi işlemler 09.00-12.00 saatleri arasında yapıldı (Kaya, et al., 2002). İ/R yapılacak hayvanların anestezisi 10 mg.kg<sup>-1</sup> ksilazin ve 70 mg.kg<sup>-1</sup> ketamin karışımının kas içine enjeksiyonu ile sağlandı (Aydoğdu, et al., 2005). Cerrahi uygulama bölgesinin %70'lik etil alkol ile temizliği sağlandı. Steril şartlar altında median laparotomi uygulandı.

Tüm gruplarda önce hepatik arter, portal ven, safra duktusu görünür hale getirildi. Sham grubunda başka bir işlem gerçekleştirilmeden kapatıldı. Diğer gruplarda ise antitratmatik vaskular klemp yardımıyla 45 dk süre ile kan akışı durdurularak iskemi gerçekleştirildi. 45 dk süren iskeminin hemen ardından antitratmatik vaskular klemp uzaklaştırılarak 60 dk boyunca tekrar dokuya kan akışı sağlandı ve reperfüzyon işlemi gerçekleştirilmiş oldu. Reperfüzyon süresince kas ve deri kesileri ayrı ayrı fakat devamlı olarak 3/0 ipek sütürle dikilerek kesi bölgesi kapatıldı. İskemi sırasında, sıvı kaybını önlemek için, 0,5 ml serum fizyolojik intraperitoneal olarak verildi (Sener, et al., 2003).

### **3.5. Doku Örneklerinin Alınması ve Değerlendirilmesi**

Deney gruplarına ait hayvanlar eter anestezisi altında intrakardiyak olarak kalpten bütün kanın alınması ile yaşamları sonlandırılmıştır.

### 3.5.1. Serum örnekleri

Kan örnekleri MSE Mistral 2000 marka cihaz ile 10 dk 3000 rpm devirde santrifüjlenerek serumları elde edildi. Ependorf tüplere aktarılan serum örnekleri biyokimyasal ALT ve AST miktar analizleri için -80 °C derin dondurucuda korundu. ALT ve AST değerleri ticari kit (Biolabo, Maizy, France) kullanılarak Crony Airone 200 RA otoanalizatör ile belirlendi.

### 3.5.2. Karaciğer doku örnekleri

Tüm hayvanlardan intrakardiyak kanın alınmasını takiben, karaciğerleri çıkarıldı serum fizyolojik ile hızlı bir şekilde yıkandı. Sol lobların bir kısmı histopatolojik teşhisler için %10'luk nötral formalin tespit çözeltilisine, median lobları ise biyokimyasal analizler için -80 °C derin dondurucuda koruma altına alındı.

#### 3.5.2.1. Karaciğer doku örneklerinin biyokimyasal analizleri

Karaciğer İ/R sitotoksitesini aydınlatmak için deney gruplarımızdaki sıçanlardan karaciğer doku örneklerinde CAT enzim aktivitesine bakıldı.

Karaciğer dokusunun homojenizasyonu için; -80 °C'den çıkarılan karaciğer dokusundan küçük bir parça alınarak hassas terazide tartıldı ve 1:4 oranında KCl çözeltilisi içinde homojenize edildi. Homojenatlar +4 °C 5000 G'de Ependorff Centrifuge marka ve 5804 R model cihaz ile 1 saat santrifüj edildi.

Karaciğer doku örneği homojenatlarında Doğal (Native) Jel Elektroforez tekniğiyle Scie-Plas marka mini vertical Electroforesis ünitesi kullanılarak CAT'ın jelde yürümesi sağlandı ve substrat ile tepkimesine göre aktivitesi belirlendi (Jayakumar, et al., 2007).

CAT aktivitesinin belirlenmesi Woodbury ve arkadaşlarının (1971) metoduna göre yapıldı. Proteini yürüttüğümüz %8'lik jel 5mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solüsyonunda 10 dk bekletilip yıkandıktan sonra %1'lik potasyum ferrik siyanid ve %1'lik ferik kloritten oluşan reaksiyon karışımına koyuldu, jel boyanana kadar beklendi. Koyu yeşil zeminde CAT aktivitesi gösteren protein bantları beyaz renkte boyandı. Yürütme işlemi 170 V, 80 mA' da 1 saat yapıldı.

Çalışmamızda protein miktarı ölçümü için kullandığımız Lowry yöntemi, fosfomolibdotungstik asit çözeltisinin (folin-ciocalteau belirteci) tirozin bakiyeleri ile reaksiyona girerek mavi bir renk oluşturması esasına dayanır. Reaksiyon bakır ile protein arasında kompleks oluşumuyla başlar; alkali çözeltide, oda sıcaklığında 5-10 dk içinde tamamlanır. Folin belirtecindeki molibden ve tungsten ile birleşerek yeni bir kompleks ortaya koyan bakır ile yöntemin duyarlılığı 3-15 kat artırıldı. Bu yöntemin uygulanabilmesi için, 6 mL reaksiyon karışımında 10-100 mg protein bulunduruldu. Bu sınırlara göre, 6 mL reaksiyon ortamına katılacak olan 0,5 mL örneğin 10-200 mg protein içermesi sağlandı.

Tüm deney grubu hayvanlarının karaciğer dokularına ait olan CAT enzim aktiviteleri sonucu jelde ortaya çıkan bandlar Kodak Gel Logic 1500 Imaging System Jel görüntüleme sisteminde Kodak Molecular Imaging Software paket programı kullanılarak fotoğraflandırıldı. Jel üzerinde enzim aktiviteleri sonucu oluşan bölgelerin alanları deney grupları arasında karşılaştırmalar yapılmak üzere sayısal olarak ölçüldü.

### **3.5.2.2. Karaciğer doku örneklerinin histolojik analizleri**

Deney hayvanlarının diseksiyonu sırasında histolojik incelemeler için alınan karaciğer dokularının her biri doku takip kaseti içerisinde %10 nötral formaldehit solüsyonunda 24 saat süre ile fiksasyonu sağlandı. Tespit işlemi sonrasında rutin histolojik takip işlemleri uygulandı ve parafin blokları hazırlandı. Etil alkol serisinde sırasıyla 1'er saat %70, %80, %90<sub>1</sub>, %90<sub>2</sub>, %96<sub>1</sub>, %96<sub>2</sub> ve 30 dk absolü etil alkolden geçirilerek dehidratasyon sağlandı. 30'ar dk 2 kez ksilol uygulamasıyla dokuların şeffaflanması sağlandı. Dokular parafinizasyon için 57°C etüvdeki 3 ayrı parafinde

(paraplast plus Sigma P3683) sırasıyla 30, 60, 60 dk sürelerle bekletilerek bloklandı. Bu bloklardan standart H&E boyama için Leica RM 2025 marka mikrotom yardımı ile 5µm kalınlığında kesitler alınarak Poly-L-Lysine kaplı lamlar üzerine tespit edildi. Kesitlerin bir kısmı 37°C etüvde 1 gece bekletildi ve daha sonra ksilolde deparafinize edildi. Derecesi azalan etil alkol serilerinde hidrasyonu sağlanarak H&E boyamaları yapıldı. H&E boyanmış karaciğer preparatlarında ışık mikroskop düzeyinde histopatolojik olarak incelemeler yapıldı.

Hazırlanan tüm doku kesitleri Olympus marka, CH40 model ışık mikroskopunda incelenerek Spot Insight marka, 3.2.0. model dijital kamera ve Spot advanced, 4.0.6 version program yardımıyla fotoğraflandırdı.

### **3.5.3. İstatistiksel değerlendirmeler**

Elde ettiğimiz ALT ve AST ölçümlerinin değerlendirilmesinde SPSS 12.0 for Windows paket program ile One Way Anova-Tukey testi kullanıldı. Tüm istatistik uygulamalar sonucunda sayısal olarak ortaya çıkan değer (p) açısından gruplar karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki farklar  $p < .05$  olduğunda anlamlı olarak kabul edildi



## 4. SONUÇLAR

### 4.1. Biyokimyasal Analizler

#### 4.1.1. Serum örneklerinde biyokimyasal analizler

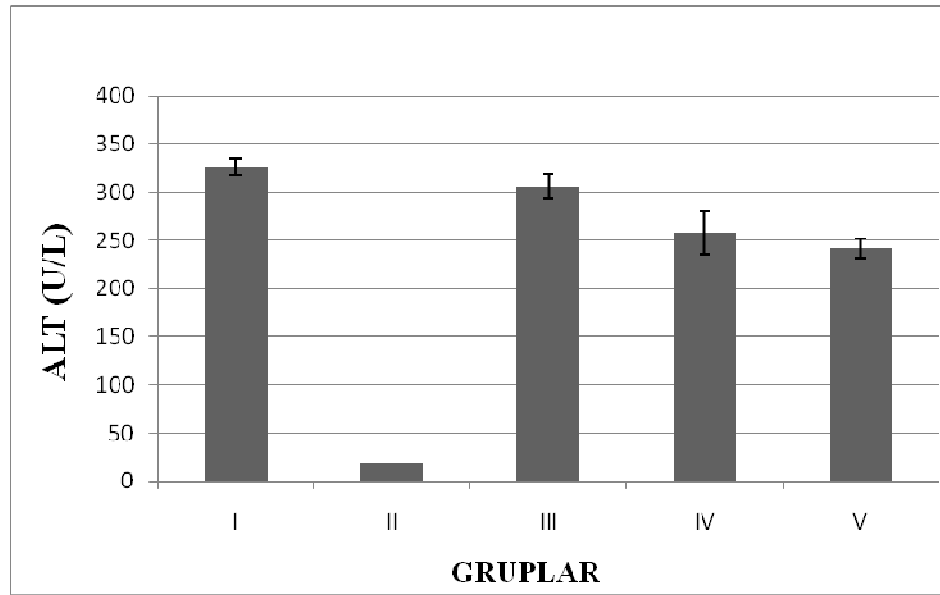
Grup I, II, III, IV ve V'teki deney hayvanlarına ait kan serumlarının biyokimyasal analizlerinden elde edilen ALT ve AST miktarları gruplar arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirildi (Çizelge 4,1).

**Çizelge 4.1** Deney gruplarına ait hayvanların kan serum örneklerinde belirlenen ALT ve AST miktarlarının ortalama değerleri  $\pm$  Standart hata değerleri (n=7).

Gruplar	ALT (U/L)	AST (U/L)
I	325,58 $\pm$ 8,71 <sup>a</sup>	293,20 $\pm$ 17,57 <sup>a</sup>
II	19,62 $\pm$ 0,08	45.80 $\pm$ 2,55
III	306,08 $\pm$ 12,25 <sup>a</sup>	280.80 $\pm$ 9,04 <sup>a</sup>
IV	258,37 $\pm$ 22,43 <sup>ab</sup>	260.20 $\pm$ 12,50 <sup>a</sup>
V	241,95 $\pm$ 10,02 <sup>ab</sup>	233.38 $\pm$ 17,63 <sup>ab</sup>

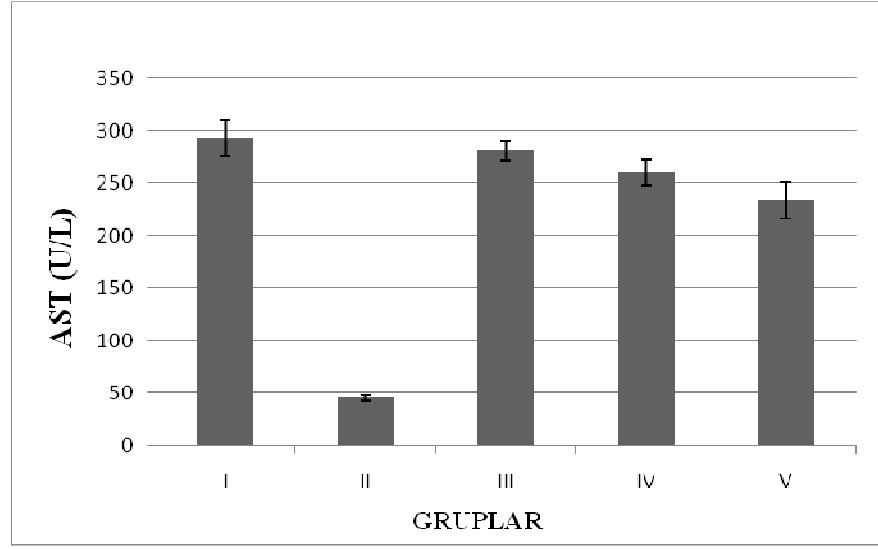
p< .05 **a**: Grup II'den; **b**: Grup I'den anlamlı fark vardır.

Buna göre, serum ALT seviyeleri ele alındığında Grup I, III, IV ve V'in Grup II'den (p< .001) istatistiksel olarak önemli fark gösterdiği bulundu. Grup I ve Grup III arasında fark bulunmamıştır. Grup IV ve V serum ALT seviyesi bakımından benzer olmasına karşın her ikisinin de Grup I'den (p< .001) fark gösterdiği saptandı (Şekil 4.1).



**Şekil 4.1 Grup I, II, III, IV ve V' e ait serum ALT seviyelerinin ortalama ve standart hata grafiği**

Serum AST seviyeleri ele alındığında Grup I, III, IV ve V' in Grup II'den ( $p < .001$ ) istatistiksel olarak önemli fark gösterdiği bulundu. İ/R yapılmış ve tedavi için sumağın sırasıyla 50 ve 100  $\text{mg.kg}^{-1}$  uygulandığı Grup III ve IV arasında fark bulunmamıştır. Grup V'in serum AST seviyesi bakımından Grup I'den ( $p < .05$ ) fark gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 Grup I, II, III, IV ve V' e ait serum AST seviyelerinin ortalama ve standart hata grafiği.

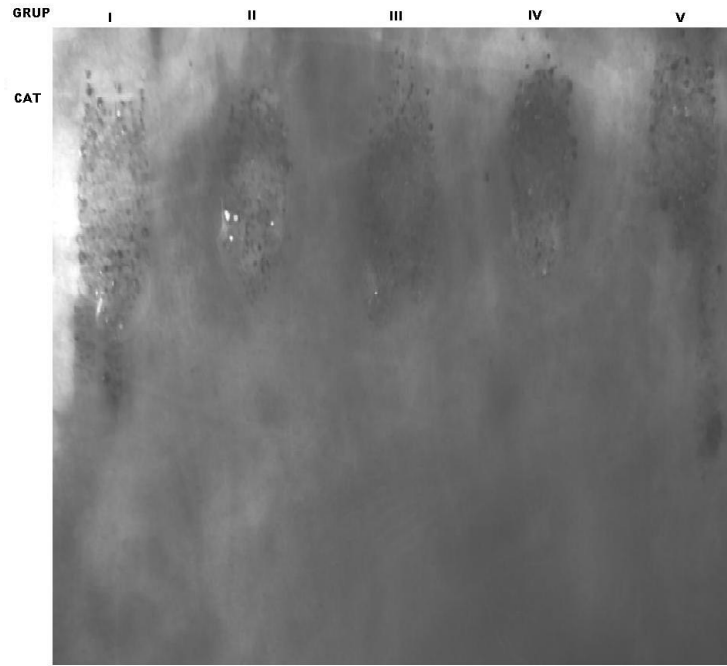
#### 4.1.2. Karaciğer doku örneklerinde elektroforetik analizler

Tüm deney gruplarına ait karaciğer doku örneklerinde Doğal Jel Elektroforez tekniğiyle tespit edilen CAT enzim aktivitesi sonucu ortaya çıkan alanlar jel üzerinde görüntülendi ve alanların sayısal değerleri ölçüldü (Çizelge 4.2).

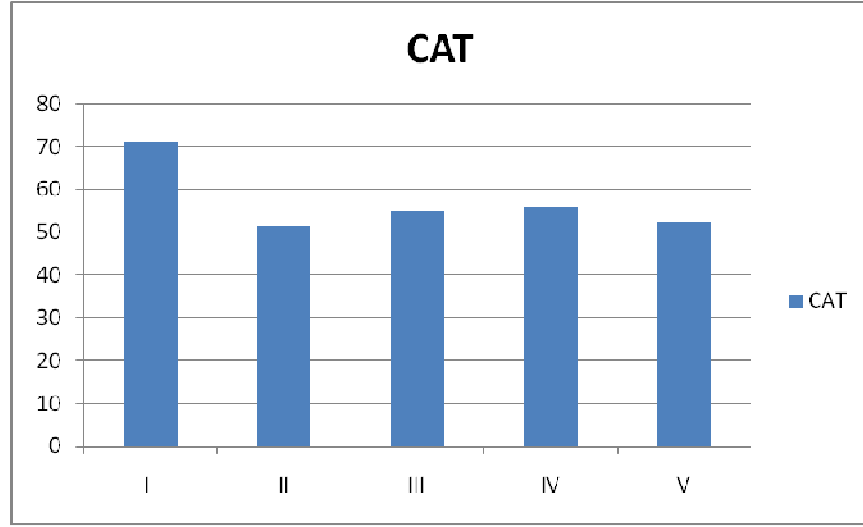
Grup	CAT (mm <sup>2</sup> )
I	71,21921
II	51,27887
III	55,00072
IV	55,68584
V	52,1404

Çizelge 4.2 Karaciğer dokusu örneklerinde belirlenen CAT enzim aktivitelerinin band alanları (mm<sup>2</sup>).

CAT enziminin elektroforetik analiz sonuçlarında tüm gruplarda tek bir band ortaya çıktı. Grup II' e ait karaciğer dokusunda band alanı düşük iken; Grup I' de band alanı yüksek bulundu. Grup III ,IV ve V'deki band alanları Grup I'den küçük; Grup II'den büyük ölçüldü. Grup V' deki band alanı Grup II' ye yakın ölçüldü (Şekil 4.3; Şekil 4.4).



Şekil 4.3 Gruplara ait CAT izoenziminin elektroforetik bandları



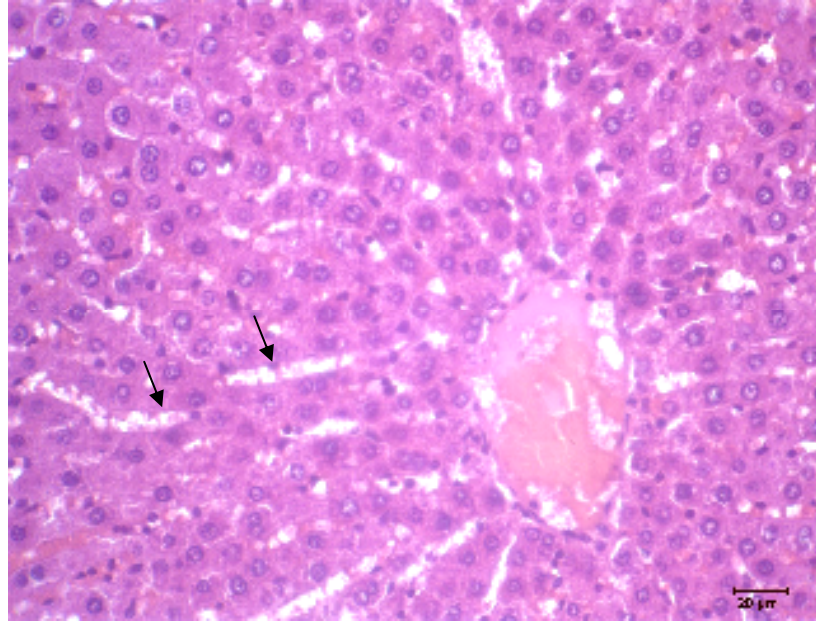
**Şekil 4.4** Grup I, II, III, IV ve V'e ait karaciğer dokusu örneklerinde belirlenen CAT enzim aktivitesi sonucu oluşan band alanlarının ortalama değerleri (mm<sup>2</sup>).

#### 4.2. Karaciğer doku örneklerinin histolojik analizleri

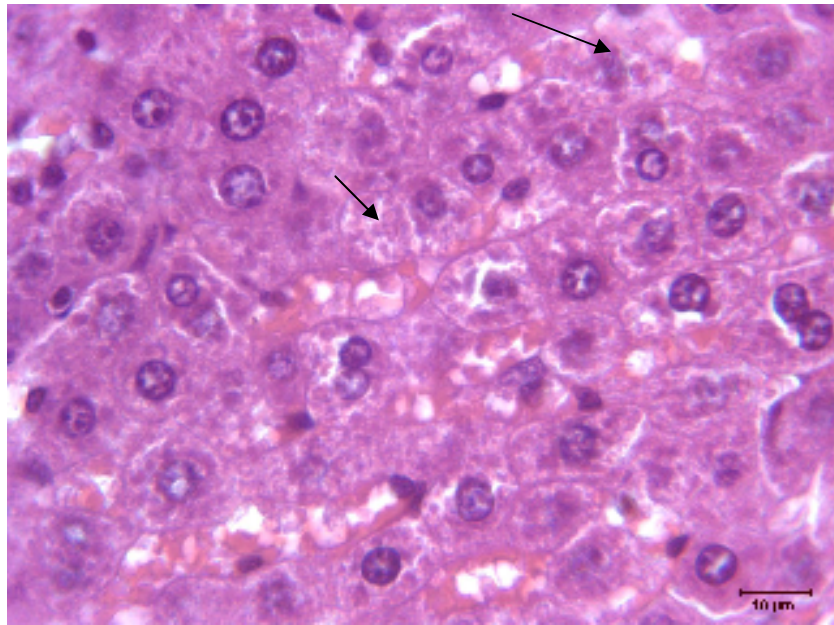
Deneysel çalışmamızda negatif kontrol olarak değerlendirmeye aldığımız Grup I' e ait sıçanların karaciğer doku preparatlarında İ/R hasarına bağlı olarak sinusoidlerde genişleme ve hepatositlerde dejenerasyon gözlemlendi (Şekil 4.5; Şekil 4.6). Ayrıca hepatositlerde vakuolizasyon gözlemlendi (Şekil 4.7).

Kontrol grubunu teşkil eden Grup II sıçanlarına ait karaciğer doku preparatları incelendiğinde gruba ait örneklerde histolojik olarak herhangi bir doku hasarına rastlanmadı. Hepatositler sentral ven çevresinde ışınal olarak dizilmiş olup portal alanlarda ve venlerde histolojik yapının korunduğu tespit edildi (Şekil 4.8).

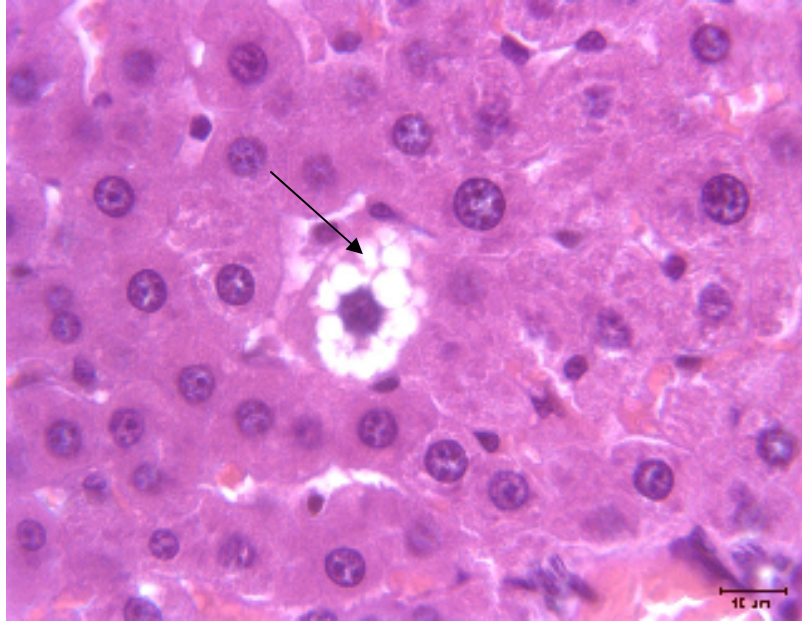
Deneysel çalışmamızda sumak uygulamasının 50 mg.kg<sup>-1</sup> olarak uygulandığı Grup III'e ait karaciğer doku kesitlerinde sinusoidal alanda kanama gözlemlendi (Şekil 4.9). Ayrıca nükleer infiltrasyon tespit edildi (Şekil 4.10).



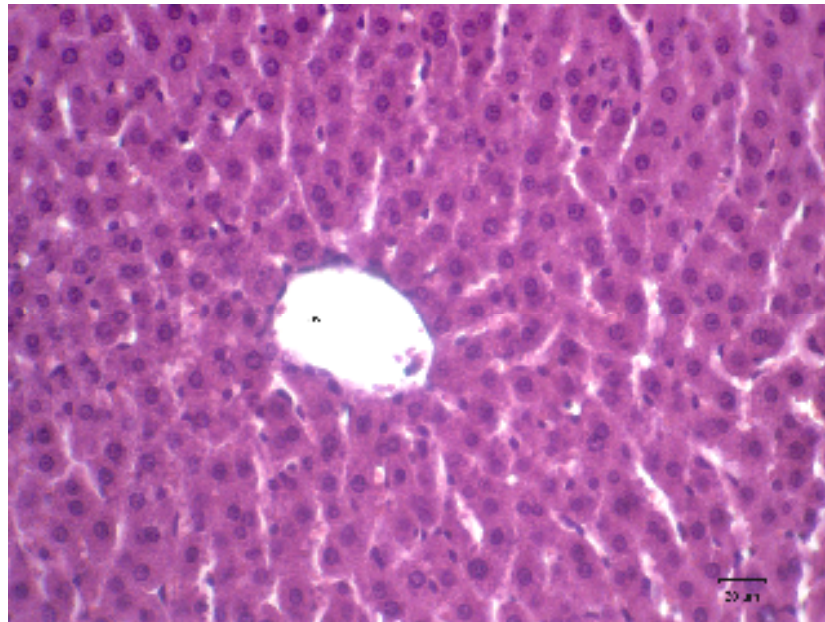
Şekil 4.5 İ/R grubu (Grup I) hayvanlarına ait karaciğer kesitinde sinosoidal genişleme (HE x40).



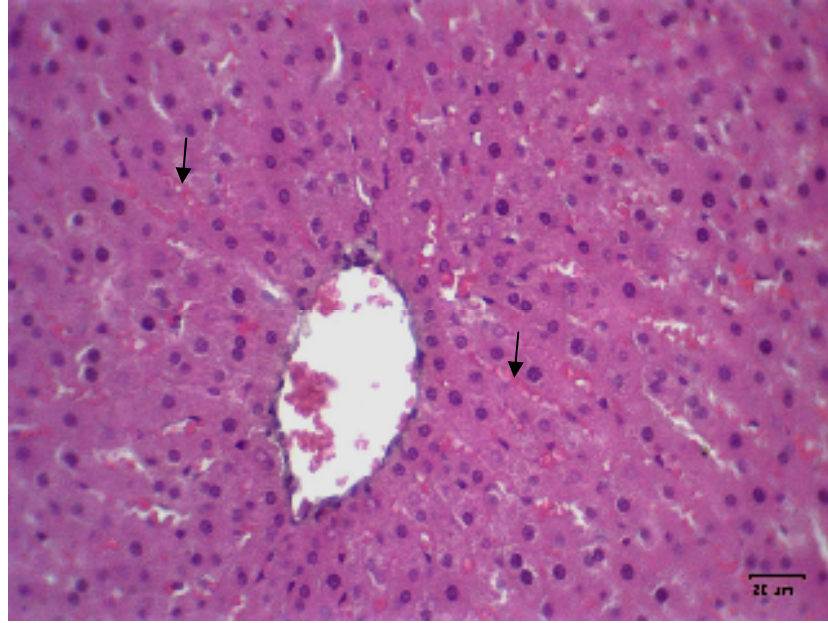
Şekil 4.6 İ/R grubu (Grup I) hayvanlarına ait karaciğer kesitinde hepatosit dejenerasyonu (HE x100).



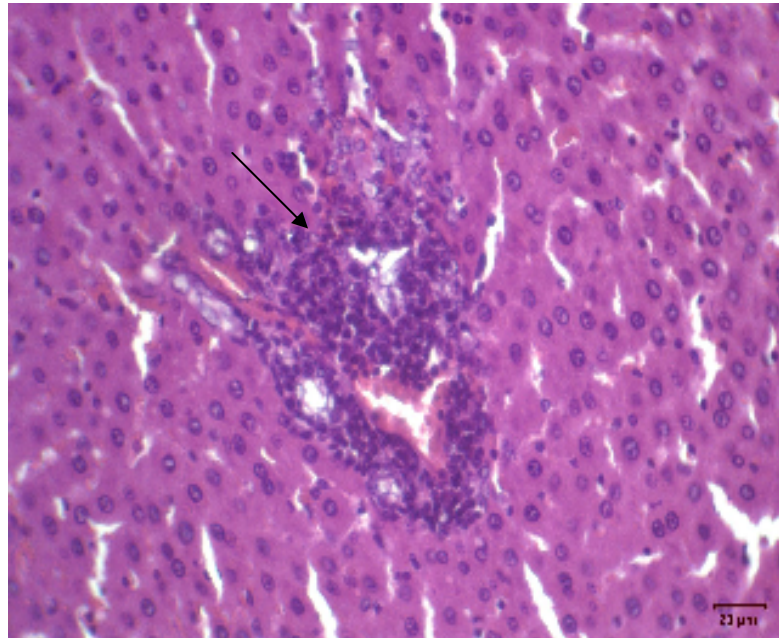
Şekil 4.7 İ/R grubu (Grup I) hayvanlarına ait karaciğer kesitinde hepatositlerde vakuolizasyon (HE x100).



Şekil 4.8 Kontrol grubu (Grup II) hayvanlarına ait karaciğer kesitinde sentral ven (SV) çevresindeki hepatositler(HE x40).



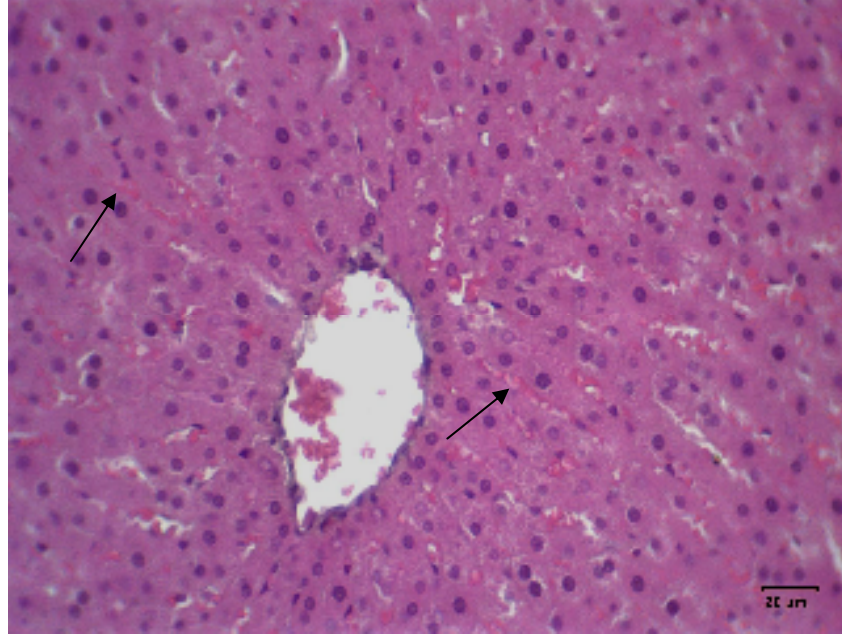
Şekil 4.9 İ/R + 50 mg.kg<sup>-1</sup> sumak grubu (Grup III) hayvanlarına ait karaciğer dokusunda sinusoidal alanda kanama (HE x40).



Şekil 4.10 İ/R + 50 mg.kg<sup>-1</sup> sumak grubu (Grup III) hayvanlarına ait karaciğer dokusunda nükleer infiltrasyon (HE x40).

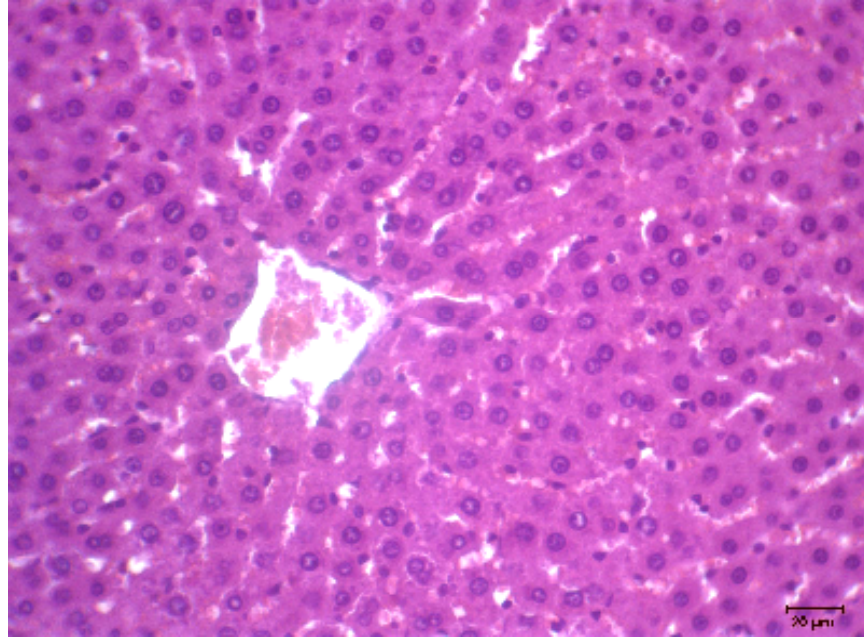


Deneysel çalışmamızda  $100 \text{ mg.kg}^{-1}$  sumak uygulanan Grup IV'den elde edilen karaciğer doku kesitlerinde yapılan inceleme sonucunda sinusoidlerde kanama gözlenmiş olup nekrozun kısmen yer aldığı tespit edilmiştir (Şekil 4.11).



Şekil 4.11 İ/R +  $100 \text{ mg.kg}^{-1}$  sumak grubu (Grup IV) hayvanlarına ait karaciğer kesitinde sinusoidlerde kanama (HE x40).

Deneysel çalışmamızda sumak uygulamasının  $200 \text{ mg.kg}^{-1}$  olarak uygulandığı Grup V'e ait karaciğer doku kesitlerinde düşük seviyede nükleer infiltrasyon ve kanama gözlenmiş olup, dokuda nadir nekroz görüldü. Vakuolizasyon olgusuna ise rastlanmamıştır (Şekil 4.12). Grup V hayvanlarının karaciğer histolojisi diğer gruplara göre hasarın büyük ölçüde önlenildiğini göstermektedir.



Şekil 4.12 İ/R + 200 mg.kg<sup>-1</sup> sumak grubu (Grup V) hayvanlarına ait karaciğer kesitinde korunmuş hepatositler (HE x40).

## 5. TARTIŞMA

İskemi, bir dokuya gelen kan akımının çeşitli nedenlerle yetersiz hale gelmesi ya da durması olayıdır. Reperfüzyon ise iskemiye neden olan etkenin ortadan kaldırılmasıyla kan akımının yeniden sağlanmasıdır.

Karaciğer İ/R'si karaciğer nakli, yetmezliği ve cerrahisi gibi pek çok klinik koşullarda yaygın bir problem olup karaciğer hücrelerinde fonksiyonel ve yapısal bozulmalara sebep oluşturmaktadır (Debonera, et al., 2001; Okatani, et al., 2003).

İskemik dokunun yeniden oksijenlenmesiyle özellikle dokuya gelip yerleşen PMNL tarafından salınan SOR dokuda ciddi hasarlar oluşturmaktadır (Aydoğdu vd., 2005). İ/R hasarının fizyopatolojisinde; birbirleriyle ilişkileri karmaşık çeşitli olaylar rol oynamaktadır (Şener ve Yeğen, 2009). Tüm bunlar hücrede fonksiyon bozukluğu, hücre bütünlüğünde kayıp ve hücre ölümüne neden olmaktadır. Çeşitli çalışmalar SOR'un İ/R hasarında lipit peroksidasyonunu başlatarak hasar oluşumunda önemli rolü olduğunu ortaya koymuştur (Delibaş ve Özçankaya, 1995; De Zwart, et al., 1999). SOR'ların bazı canlı yapılarıdaki biyomoleküllerle reaksiyona girerek dokudaki hasarı arttırdığı rapor edilmiştir (Aydoğdu vd., 2005). Vücutta reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için birçok savunma mekanizması gelişmiştir. Bunlar antioksidanlar olarak bilinirler. Antioksidanlar peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ya da reaktif oksijen türlerini toplayarak lipit peroksidasyonunu inhibe ederler (Soyöz, 2002).

Organizmada çok sayıda antioksidan sistemi vardır. Antioksidan enzimlere; SOD, CAT, Gpx, kimyasal bileşiklere de;  $\alpha$ -tokoferol,  $\beta$ -karoten, askorbik asit, melatonin ve glutatyon örnek olarak verilebilir (Soyöz, 2002).

Enzimatik antioksidanlar kadar olmasa da bitkisel kaynaklı antioksidanlarında oksidatif hasara karşı koruyucu etkili olduğu bilinmektedir (Wu and Ng, 2008).

Tıbbi olarak, hasar görmüş karaciğerin daha çabuk iyileştirilmesi için çeşitli ilaç uygulamaları yapılır. Ancak, birçok kimyasal ilaç tedavisinde olduğu gibi yan etkiler kaçınılmazdır. İnsan sağlığı bakımından antioksidan fonksiyonları ile ön plana çıkan maddeler E ve C vitaminleri, karotenoidler ve fenolik maddelerdir (Sivritepe, 2000). Fenolik maddeler doğal antioksidanların en önemli gruplarını oluştururlar. En yaygın bitkisel fenolik antioksidanlar flavonoidler, sinamik asit türevleri, kumarinler, tokoferoller ve fenolik asitlerdir (Tunalıer vd., 2004). Fenolik maddeler, meyve, sebze, baharat, tahıl ve içecekler gibi bitkisel gıdalarda yaygın olarak bulunmaktadır (Tosun ve Karadeniz, 2005). Bunların besinlerde bulunan ve kolaylıkla oksitlenebilen maddeleri oksidasyondan korudukları bilinmektedir (Tunalıer vd., 2004). Bu nedenle, son yıllarda doğal maddelerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Bu maddelerin büyük çoğunluğunu doğadaki bitkiler oluşturur ve bunlar normal olarak halk tarafından kullanılır. Örneğin sumak (*Rhus coriaria*) yaprağı ve meyveleri halk arasında sindirim sistemi hastalıkları, ağızdaki yaralara, ishal ve şeker gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Wetherilt and Pala, 1994; Ünver vd., 2007).

Sumak ile ilgili birçok toksisite çalışması yapılmıştır. Nasar-Abbas ve Halkman (2004), olgunlaşmış ve olgunlaşmamış sumak meyvelerinin sudaki ekstraktının bazı gıda kaynaklı patojen mikroorganizmalar (6 adet gram negatif ve 6 adet gram pozitif bakteri) üzerine yaptıkları çalışmada antimikrobiyal etki rapor etmişlerdir. Sumağın meyvelerinden elde edilen kersetinin *S.typhimurium* TA100'de mutasyonlara sebep olduğu, *S. typhimurium* T98'de mutajen olmadığı görülmüştür. Yiyeceğinin 1/3'ü sumak olan farelerde ise karsinojenik bir etki görülmemiştir (Pamukçu vd., 1996). Ayrıca farelerde, CCl4'le (karbon tetraklorür) oluşmuş akut karaciğer hasarının önlenmesi amacıyla *R. javanica* gal ekstraktları ve gallik asit denenmiş, her iki uygulamanın da akut karaciğer hasarını önlediği görülmüştür (Kanai and Okano, 1998).

Hepatik iskemi reperfüzyon hasarı sonrası karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmenin en çok kullanılan ve en çok kabul gören yöntemi serum AST ve ALT aktivitesinin tayinidir (Ahmetova, 2010).

Yapılan çalışmamızda serum ALT ve AST değerlerinden elde ettiğimiz istatistiksel verilere göre; İ/R uygulanan grupta bu değerler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında farkın oldukça anlamlı olduğu görülürken, tedavi gruplarında (50, 100, 200 mg.kg<sup>-1</sup> sumak) ise bu değerlerin doza bağlı olarak azaldığı saptandı.

Baykara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (2009) İ/R uygulanan grupların ALT ve AST değerleri sham grupları ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde arttığı ve tedavi gruplarında ise bu değerlerin çalışmamıza paralel olarak İ/R gruplarına göre azaldığı gözlenmiştir. Benzer sonuçlar Terzi ve arkadaşları (2009) tarafından gerçekleştirilen 60dk iskemi yapıldıktan sonra 60dk reperfüzyon uygulaması yapılan karaciğer iskemisi çalışmanın ALT ve AST değerleri sham grubuna göre İ/R grubunda anlamlı derecede arttığını rapor etmişlerdir. Benzer çalışmalarda karaciğer İ/R sonucu oluşan hasarda ALT ve AST değerleri, kontrol ve tedavi gruplarına göre artış göstermiştir (Sener, et al., 2003; Shen, et al., 2007; Tuncer, et al., 2007 Hanawa, et al., 2009).

Çeşitli mekanizmalar sonucu oluşan serbest radikallere karşı hücrede birçok antioksidan savunma mekanizmaları vardır (Gökpınar vd., 2006). Antioksidan savunma; radikal metabolit üretiminin önlenmesini, üretilmiş radikallerin temizlenmesini, oluşan hücre hasarının giderilmesini sağlar (Gutteridge, 1995). Organizma bu hasarın giderilmesinde SOD, CAT ve Gpx gibi antioksidan savunma sisteminde öncelikle etkili olan antioksidan enzimleri kullanmaktadır (Ozan, et al., 2004).

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre CAT aktivitesi İ/R grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Bu durum İ/R grubundaki hayvanların karaciğer dokusunda SOR artışının bir göstergesi olabilir. Tedavi gruplarında ise İ/R grubuna göre anlamlı bir düşüş gözlenmiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda CAT aktivitesinin tedavi gruplarında İ/R grubuna göre düşüş gösterdiği bildirilmiştir (Jayakumar, et al., 2006, 2007). Buda çalışmamızdaki elde ettiğimiz verileri destekler niteliktedir. Yapılan bazı çalışmalar da ise CAT

aktivitesinin İ/R grubunda azaldığı bildirilmiştir (Sun, et al., 2004; Shen, et al., 2007; Karaman, et al., 2006). Yapılan çalışmalar arasında ki farklılıkların büyük olasılıkla deney hayvanı türü, metod, İ/R modeli (iskemi ve reperfüzyon süresi) gibi farklılıklardan kaynaklanmış olabileceğini söyleyebiliriz.

Histolojik değerlendirmelerde İ/R uygulanan organda yoğun nekroz (Aydoğdu vd., 2005; Baykara, et al., 2009), yaygın kanama alanları (Ozan vd., 2004; Sener, et al., 2003; Baykara, et al., 2009), nüklear infiltrasyon (Ozan vd., 2004; Hassan-Khabbar, et al., 2008) ve vakuolizasyon (Canbek, et al., 2008; Senturk, et al., 2008; Okuhama, et al., 1999) gibi histopatolojik değişimler görüldüğü bildirilmiştir.

Çalışmamızda histopatolojik olarak kontrol grubuna ait doku örneklerinin karaciğer kesitinde, sentral ven çevresindeki hepatositler normal yapı gösterirken, İ/R grubunda ise hepatositlerde dejenerasyon, kanama alanları,, yoğun nekroz, sinusoidlerde genişleme, nüklear infiltrasyon ve hücresel vakuolizasyon gözlenmiştir. Bu bulgularımız başka çalışmalarla da desteklenmiştir (Sener, et al., 2003; Hassan-Khabbar, et al., 2008; Baykara, et al., 2009).

Yapılan çalışmalar da İ/R sonucu oluşan oksidatif strese karşı antioksidan maddelerin doku bütünlüğünü koruduğu rapor edilmiştir (Sener, et al., 2003; Jayakumar, et al., 2006; Canbek, et al., 2008; Senturk, et al., 2008). Uyanoglu ve arkadaşları (2008) yaptığı parsiyel hepatektomi çalışmasında da histolojik olarak, kullandığı farklı antioksidanların karaciğer rejenerasyonunu olumlu yönde etkilediğini bildirmişlerdir

Tedavi gruplarındaki (50, 100 ve 200 mg.kg<sup>-1</sup>) histopatolojik değerlendirmelerde nüklear infiltrasyon, sinusoidlerde genişleme ve hepatositlerde vakuolizasyon doz artışına bağlı olarak azalma göstermiştir. 200 mg.kg<sup>-1</sup> uygulamasına ait karaciğer dokusu incelendiğinde nekroz ve vakuolizasyona rastlanmayıp, kanama da anlamlı düşüş gözlenmiştir. Sonuç olarak bu grupta hücre bütünlüğü korunmuş olup, histopatolojik olarak kontrole yakın değerler görülmüştür.

Çalışmamızda, biyokimyasal ve histolojik verileri istatistiksel olarak göz önüne alındığında, sumak uygulamasının  $200 \text{ mg.kg}^{-1}$  dozunun karaciğer İ/R hasarından önce, intraperitoneal olarak uygulandığında, karaciğer üzerine koruyucu etkili olduğu ortaya konmuştur.

Sonuç olarak; bugüne kadar sumak ekstresi ile yapılan in vivo çalışmalar oldukça sınırlı olduğundan elde ettiğimiz veriler bundan sonraki çalışmalara kaynak sağlayacaktır.

## 6. KAYNAKLAR DİZİNİ

- Acar, J., 1998, Fenolik bileşikler ve doğal renk maddeler, Gıda Kimyası, İ. Saldamlı, (Der.), Hacettepe Üniversitesi yayınları. s. 435-449, Ankara.
- Akgül, A., 1993, Baharat Bilimi ve Teknolojisi, Gıda Teknolojisi Derneği Yay., No:15, Ankara.
- Ahmetova, A., 2010, Deneysel hepatik iskemi-reperfüzyon modelinde Levosimendan infüzyonunun karaciğere etkilerinin araştırılması, Uzmanlık tezi, T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı.
- Akkuş, İ., 1995. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 1. Baskı, Mimoza Yayınları, s.1-60.
- Akkuş, İ., Kalak, S., Vural, H., Çağlayan, O., Menekşe, E., Can, G., Durmuş, B., 1996, Leukocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and serum and leukocyte vitamin c levels of patients with type II diabetes mellitus. Clin Chim Acta. 244:221-227.
- Al-Shabibi, M.M.A., Siddiqi, A.M., Kassim, S., Haddad, B.A., 1982, Studies on the sumach of Iraq. I. proximate analysis and characterization of seed coat lipids, Can. Inst. Food Sci. Technl. J, 15, 65-67.
- Anonymous, 2000, Türk Gıda Kodeksi, Baharat Tebliği (Tebliğ No: 2000/16), Resmî Gazete 31 Temmuz 2000, 24126, 177-186.
- Aydoğdu, N., Kaymak, K., Yalcin, Ö., 2005, Sıçanlarda böbrek iskemi/reperfüzyon hasarında n-asetilsisteinin etkileri, Fırat Tıp Dergisi, 10 (4): 151-155.



**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)**

- Aygün, F.Ö., 2010, Sıçanlarda deneysel gentamisin nefrotoksitesinde oksidatif stresin rolünün ve olası oksidatif stres üzerine kafeik asit fenetil ester'in etkisinin araştırılması, Uzmanlık tezi, T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji Anabilim dalı, 45 s.
- Basım, S., 2005, Alt ekstremitelerde iskemi-reperfüzyon oluşturulan ratlarda *Ginkgo biloba* EGB 761'in barsak anastomoz iyileşmesi üzerine etkisi, Uzmanlık Tezi, T.C.Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, 50.
- Başoğlu, F. ve Cemeroğlu, B., 1984, Sumak'ın kimyasal bileşimi üzerine araştırma, Gıda Teknolojisi Dergisi Yayın Organı, Yıl:9 Sayı:3 Mayıs-Haziran.
- Baytop, T., 1999, Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi: Geçmişte ve Bugün, ilaveli 2. baskı. Nobel Kitabevi, İstanbul.
- Baykara, B. ve Tekmen, I., 2005, Karaciğer iskemi reperfüzyon hasarı, DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi , cilt: 19 sayı:3 185-194.
- Baykara, B., Tekmen, I., Pekcetin C., Ulukus C., Tuncel P., Sagol O., Ormen M., Ozogul C., 2009, The protective effects of carnosine and melatonin in ischemia-reperfusion injury in the rat liver, Acta histochemica, 111, 42-51.
- Beutler, E., 1973, Red cell metabolism. A manuel of biocecmical methods. New York: In Grune and stratton;74 .
- Biekalski, H.K., Böhles H, Esterbauer H, Fürst P, Gey F, Hundsdörfer G, Kasper H., 1997, Consensus statement: Antioxidant vitamins in prevention. Clin Nutr., 16:151-5.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)**

- Bloshenko, E.K. and Letchamo, W., 1996, Characterization of natural distribution and some biological traits of sumach (*Rhus coriaria*) in central Asia. Acta Hort., 426, 113-121.
- Boyunağa, H., 1989, Organ nakillerinde dikkate alınmayan 'genetik saat', Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 6(2): 325-335.
- Browicz, K., 1982, Distribution of species from the genus *Rhus* L. in the eastern Mediterranean region and in southwestern Asia, Arboretum Kornickie Rocznik, 26, 3-11.
- Brunke, E.J., Hammerschmidt, F.J., Schmaus, G., Akgül, A., 1993, The essential oil of *Rhus coriaria* L. Fruits, Flavour Fragr. J., 8, 209-214.
- Burtis, C.A. and Ashwood, E.R., 2005, Klinik kimyada temel ilkeler, (Çev. D. Aslan), Palme yayıncılık, s 352-356, s 747-756.
- Canbek, M., Uyanoglu, M., Bayramoglu, G., Senturk, H., Erkasap, N., 2008, Effects of carvacrol on defects of ischemia-reperfusion in the rat liver. Phytomedicine. 15:447-52.
- Carden, D.L. and Granger, N. D., 2000, Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury, Journal of Pathology, 190,255-266.
- Cebeci, O. Ö., 2007, Ratlarda böbrek iskemi-reperfüzyon hasarının erken döneminde sildenafil sitratin etkinliği, Uzamanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, 51 s.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)**

- Chakrabortya, A., Ferka, F., Simic, T., Brantnerb, A., Dusinska, M., Kundi, M., Hoelzla, C., Nersesyana, A. and Knasmullera, S., 2008, DNA-protective effects of sumach (*Rhus coriaria* L.), a common spice: Results of human and animal studies, *Mutation Research*, 661, 10-17, p.
- Collard, C.D. and Gelman S., 2001, Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury, *Anesthesiology*, 94(6), 1133-8.
- Cooper, M.G., Hausman, R.E., 2006, Hücre moleküler yaklaşım, (Çev. M. Sakızlı, N. Atabey), İzmir tıp kitabevi, s 528-531.
- Çakan, M., Çakan, T., Aydos, T., Yılmaz, D., Ögüş, E., Kılıç, A.S., 2007, Sıçan testisindeki iskemi-reperfüzyon hasarı sonucu oluşan oksidatif stres ve histopatolojik değişiklikler üzerine ketoprofenin koruyucu etkisi, *Türk Üroloji Dergisi*, 33 (1): 50-55.
- Çam, H., 2007, Sıçanlarda aspirin ile uyarılan gastritin önlenmesinde kafeik asit fenetil esterinin etkinliğinin araştırılması, Uzmanlık tezi, T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 46 s.
- Darendelioğlu, S., 2008, Ketamin, propofol ve etomidat'ın çizgili kas iskemi-reperfüzyon hasarı üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması, Uzmanlık tezi, T.C. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, 69s.
- Davies, M.G, Fulton G. J, Hagen P. O., 1995, Clinical biology of nitric oxide, *Br J Surg*, 82, 1598-610.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)**

- Davis, P.H., 1967, *Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Vol 2*. University Press, Edinburgh.
- De Zwart, L.L., Meerman, J.H.N., Commandeur, J.N.M., Vermeulen, N.P.E., 1999, Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and inhumans. *Free Radic Biol Med*, 26, 202-226.
- Delibaş, N. ve Özçankaya, R., 1995, Serbest radikaller, SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 2(3), 11-17.
- Dilek, O.N., 2003, Karaciğer (cilt 1), Afyon Kocatepe Üniversitesi Yayınları, Yayın no: 58, s 1-75.
- Debonera, F., Aldeguer, X., Shen, X., Gelman, A.E., Gao, F., Que, X., Greenbaum L.E., Furth E.E., Taub R., and Olthoff K.M., 2001, Activation of interleukin-6/STAT3 and liver regeneration following transplantation, *Journal of Surgical Research* 96, 289- 295, p.
- Duthie, G.G., Arthur, J.R., James W.P., 1991, Effects of smoking and vitamin E on blood antioxidant status, *Am J Klin Nu.tr* , 53(4), 1061 -1063.
- Dündar, Y. ve Aslan, R., 2000, Hekimlikte oksidatif stres ve antioksidanlar, Afyon Kocatepe Üniversitesi Yayınları, Yayın no: 29, s 3-33.
- Eiserich, J.P., Patel, R.P., O'Donnell, V.B., 1998, Pathophysiology of nitric oxide and related species: free radical reactions and modification of biomolecules. *Mol Aspects Med.*, 19, 221-357.
- Erciyes, A.T., Karaosmanoğlu, F., Civelekoğlu, H. 1989. Fruit oils of four plant species of Turkish origin, *J. Amer. Oil Chem. Soc.*, 66,1459-1464.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)**

- Ergün, Y., 2006, Çizgili kas iskemi-reperfüzyon hasarı ve nitrik oksit ile ilişkisi, 15,133.
- Faraji, B. and Kang, H.K., 1987, ValentineJL: Methods compared for determining glutathione peroxidase activity in blood. Clin chem., 33, 539-543
- Gali, H.U., Perchellet, E.M., Gao, X.M., Bottari, V., Perchellet, J.P., 1993, Antitumor promoting effects of gallotannis extracted from various sources in mouse skin in vivo, Anticancer Res., 13, 915-922.
- Gilbert, D.L. and Colton, C.A., 2002, Reactive oxygen species in biological systems: An inter disciplinary approach, Mc Graw Hill New York, 856-867.
- Gökpınar, Ş., Koray, T., Akçiçek, E., Göksan, T., Durmaz, Y., 2006, Algal antioksidanlar, E.Ü. Su Ürünleri Dergisi, Cilt/Volume 23, Ek/Suppl. (1/1), 85-89.
- Grace, P.A., 1994, Ischemia-reperfusion injury, British J of Surgery , 81, 637-647.
- Guteridge, J.M.C., 1995, Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage, Clin chem., 41/12, 1819-1829.
- Güç, D., 2004, Adezyon molekülleri, ANKEM Derg, 18 (Ek 2), 158-163.
- Gültekin, N., Ersanlı, M., Küçükateş, E., 1996, Güncel ve etkin bir transmitter: Nitrik oksid, Türk Kardiol Dern Arş, 24, 311-320.
- Hagerman, A E., 1988, Extraction of tannins from fresh and preserved leaves, Journal of Chemical Ecology, 14, 453-461.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)**

- Hanawa, T., Asayama, S., Watanabe, T., Owada, S., Kawakami, H., 2009, Protective effects of the complex between manganese porphyrins and catalase-poly(ethylene glycol) conjugates against hepatic ischemia/reperfusion injury in vivo, *Journal of Controlled Release* 135, 60–64.
- Hassan-Khabbar, S., Cottart, C.H., Wendum, D., Vibert, F., Clot, J.P., Savouret, J.F., Conti, M., Nivet-Antoine, V., 2008, Postischemic Treatment by *trans*-Resveratrol in Rat Liver Ischemia-Reperfusion: A Possible Strategy in Liver Surgery, *Liver transplantation*, 14, 451-459.
- Haslam, E., 1977, Symmetry and promiscuity of procyanidin biochemistry, *Phytochemistry*, 16, 1625-1640.
- Haslam, E., 1998, *Practical polyphenolics. from structure to molecular recognition and physiological action*, Cambridge University Press, UK.
- Jaeschke, H., 2000, Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 15, 718-724.
- Jayakumar, T., Ramesh, E., Geraldine, P., 2006, Antioxidant activity of the oyster mushroom, *Pleurotus ostreatus*, on CCl<sub>4</sub>-induced liver injury in rats. *Food Chem Toxicol.* 44:1989-96.
- Jayakumar, T., Aloysius, P.T., Geraldine, P., 2007, Protective Effect of an Extract of the Oyster Mushroom, *Pleurotus ostreatus* on Antioxidants of Major Organs of Aged Rats, *Experimental Gerontology*, 42, 183-191.
- Jerry, P., Liu, L., Zeng, M., Stamler, J.S., 2000, An apoptotic model for nitrosative stress, *Biochemistry*, 39:1040-1047.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)**

- Johansen, J. S., Harris, A. K., Rychly, D. J., Ergul, A., 2005, Oxidative stres and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice, *Cardiovascular Diabetology*, 4:5, 11 p.
- Junqueira, L.C. and Carneiro, J., 2009, Temel Histoloji, (Çev. S. Solakoğlu ve Y. Aytekin), Nobel Tıp Kitabevleri, 323-335 s.
- Kanai, S. and Okano, H.S.O., 1998, Mechanism of the protective effects of sumac gall extract and gallic acid on the progression of CC14-induced acute liver injury in rats, *Amer. J. Chinese Med.*, 26, 333-341.
- Kandilci, H. B., Gümüşel, B., 2005, Akciğerlerde iskemi-reperfüzyon hasarı ve iskemik önkoşullama, *Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 25, 35-49.
- Karaman, A., Fadillioglu, E., Turkmen, E., Tas, E., Yilmaz, Z., 2006, Protective effects of leflunomide against ischemia-reperfusion injury of the rat liver, *Pediatr Surg Int*, 22, 428-434.
- Karaöz, E., 2002, Özel histoloji, Süleyman Demirel Üniversitesi Yayınları, Yayın no:29, s 95-112.
- Kaya, Y., Aral, E., Coşkun, T., Erkasap, N., and Var, A., 2002, Increased intraabdominal pressure impairs liver regeneration after partial hepatectomy in rats, *Journal of Surgical Research*, 108, 250-257, p.
- Kierszenbaum, A.L., 2006, Histoloji ve hücre biyolojisi : patolojiye giriş (Çev. R. Demir), Palme yayıncılık, s 459-468.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)**

- Kossah, R., Nsabimana, C., Zhao, J., Chen, H., Tian, F., Zhang, H. and Chen, W., 2009, Comparative study on the chemical composition of Syrian Sumac (*Rhus coriaria* L.) and Chinese Sumac (*Rhus typhina* L.) fruits, Pakistan Journal of Nutrition, 8 (10), 1570-1574.
- Kosar, M., B. Bozan, F. Temelli and Baser, K.H.C., 2007, Antioxidant activity and phenolic composition of sumac (*Rhus coriaria* L.) extracts, Food Chemistry., 103, 952-959.
- Koyuncu, M. ve Köroğlu, A., 1991, *Rhus coriaria* L. yaprak ve meyvelerinin anatomik incelenmesi, Doğa Türk Ecz. Derg., 1, 89-96.
- Kuo, P.C. and Schroeder, R.A., The emerging multifaceted roles of nitric oxide, 1995, Ann Surg, 221, 220-35.
- Kurucu, S., Koyuncu, M., Güvenç (Köroğlu), A., Başer, K.H.C., Özek, T., 1993, The essential oils of *Rhus coriaria* L. (sumac), J. Essent. Oil. Res., 5, 481-486.
- Kuyumcu, A., Düzgün, P. A., Özmen, M., Besler, H. T., 2004, Travma ve enfeksiyonda nitrik oksidin rolü, Ulus Travma Derg, 10(3), 149-159.
- Kuzu, M. A., Köksoy, C., Kale, İ. T., Tanık, A., Terzi, C., Elhan, A. H., 1998, Reperfusion injury delays healing of intestinal anastomosis in a rat, Am J of Surgery, 176, 348-351.
- Lin, H.C., Chen, H.J., Hou, W.C., 2002, Activity staining og glutathione peroxidase after electrophoresis on native and sodium dedocylsulfate polyacrylamide gels. Electrophoresis, 23, 513-16.



**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)**

- Lopez-Neblina, F., Paez-Rollys, A. J., Toledo-Pereyra, L.H., 1996, Mechanism of protection of verapamil by preventing neutrophil infiltration in the ischemic rat kidney, *J SurgRes*, 61, 469-472.
- Masella, R., Di Benedetto, R., Vari, R., Filesi, C., Giovannini, C., 2005, Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes, *J Nutr Biochem*, 16, 577-586.
- Majino, G. And Jorris, I., 1995, Apoptosis, oncosis and necrosis, an overview of the cell death, *Am J Pathol*, 146, 3-9.
- Memişoğulları, R., 2005, Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi, *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 3, 30-39.
- Mercan, U., 2004, Toksikolojide serbest radikallerin önemi, *YYU Vet Fak Derg*, 15(1-2), 91-96.
- Monga S.P.S., 2011, Molecular pathology of liver diseases, Hepatic ischemia/reperfusion injury, C. N. Clarke, A. D. Tevar, A. B. Lentsch (Eds) Springer Science+Business Media, 397-410.
- Moshage, H., 1997, Nitric Oxide Determinations: Much Ado About NO•-Thing?, *Clinical Chemistry*, 43, No:4.
- Murathanoğlu, O., 1996, Histoloji, İ. Ü. Fen Fakültesi basımevi, s 217-224.
- Nasar-Abbas, S.M. and Halkman A.K., 2004, Antimicrobial effect of water extract of sumac (*Rhus coriaria* L.) on the growth of some food borne bacteria including pathogens, *International Journal of Food Microbiology*, 97, 63-67.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)**

- Niemetz, R., Niehaus J.U., Gross G.G., 1999. Biosynthesis and biodegradation of complex gallotannins. In: Plant polyphenols 2. Chemistry, Biology, Pharmacology, Ecology [Gross G.G., Hemingway R.W., Yoshida T., eds], Plenum Press, New York and London, 63-82.
- Noyan, A., 2006, Yaşamda ve hekimlikte fizyoloji, Meteksan anonim şirketi, 882-883.
- Odabaşı, D., 2006, L-karnitin'in rat aortik iskemi-reperfüzyon modelinde akciğer ve endotel hasarı üzerine etkisi, Uzmanlık tezi, T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, 98.
- Okatani, Y., Wakatsuki, A., Enzan, H. and Miyahara, Y., 2003, Edaravone protects against ischemia/reperfusion-induced oxidative damage to mitochondria in rat liver, *European Journal of Pharmacology* 465, 163-170.
- Okuhama, Y., Shiraishi, M., Higa, T., Tomori, H., Taira, K., Mamadi, T., Muto, Y., 1999, Protective effects of ulinastatin against ischemia-reperfusion injury, *Journal of Surgical Research* 82, 34-42.
- Oliva, J., Azorin, P., Camara, M.A., Barba, A., Pardo, F., 2001, Effect of addition of various types of oenological tannin on colour of Monastrell red wines, *Alliment Equip. Technol.*, 20, 87-92.
- Ozan, E., Koyutürk, L., Sapmaz, T., 2004, Böbrek iskemi-Reperfüzyon hasarında antioksidan olarak prostoglandin E1 (PGE1) kullanımının incelenmesi: Deneysel çalışma, *Fırat Tıp Dergisi*, 9, 67-71.
- Öncü, C., 1951, Türkiye'nin sepi maddeleri zenginliği II. Türkiye sumakları üzerine deneysel araştırmalar, Ankara Üniv. Ziraat Fak., Yay. No: 28, Ankara.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)**

- Özel, Y., 2006, Ratlarda karaciğer iskemi/reperfüzyon hasarında grape seed proanthocyanidin koruyucu etkilerinin incelenmesi, Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5. Genel Cerrahi Kliniği, 23s.
- Özkaya, F. C. ve Koçdor, H., 2008, İskemi-reperfüzyon ve kanser metastazı: Biyokimyasal bakış, DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 22(2), 89-98.
- Pamukçu, T., Berkin., S., İstanbulluoğlu, E., 1996, Carcinogenicity and mutagenicity of sumak (*Rhus coriaria*) plant, Türk Vet. Hayv. Derg, 20, 49-53.
- Parks, D.A., Williams, T.K., Beckman, J.S., 1988, Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: a reevaluation. Am J Physiol. May;254 (5 Pt 1):G768-74.
- Satoh, M.S. and Lindahl, T., 1994, Enzymatic repair of oxidative DNA damage, Cancer Research, 54 (7): 1899-901.
- Sener, G., Tosun, A., Şehirli, Ö., Kaçmaz, A., Arbak, S., Ersoy, Y., Ayanoglu-Dülger, G., 2003, Melatonin and n-acetylcysteine have beneficial effects during hepatic ischemia and reperfusion, Life Sciences 72, 2707-2718.
- Senturk, H., Kabay, S., Bayramoglu, G., Ozden, H., Yaylak, F., Yucel, M., Olgun, E.G., Kutlu, A., 2008, Silymarin attenuates the renal ischemia/reperfusion injury-induced morphological changes in the rat kidney, World J Urol, 26, 401-7.
- Şener, G. ve Yeğen B.Ç., 2009, İskemi reperfüzyon hasarı. Klinik Gelişim; 22 (3): 5-13.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)

- Şensoy, E. ve Öznurlu, Y., 2009, Hücre adezyon molekülleri, Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg., Cilt: 4 Sayı: 1, 57-68.
- Shah, P.C., Brodin, R.E., Amenta, P.S. and Deshmukh, D.R., 1999, Effect of aging on intestinal ischemia and reperfusion injury, Mechanisms of Ageing and Development 107, 37-50.
- Siemionow, M. and Arslan, E., 2004, İschemia-reperfusion injury: A review in relation to free tissue transfers, Wiley-Liss, Inc, Microsurgery, 24, 468-475.
- Sivritepe, N. 2000. Asma, Üzüm ve şaraptaki antioksidantlar. Gıda. Dünya Yayınları. 12: 73-78.
- Solomon, E.P., 2000, İnsan anatomisi ve fizyolojisine giriş, (Çev. B. Süzen), Birol basın yayın ve dağıtım ve ticaret ltd. şti., 218 s.
- Soyöz, M., 2002, Okratoksin A ve melatoninin ratlarda bazı serum ve karaciğer enzim düzeylerine etkisi, Yüksek Lisans Tezi, T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, s 67.
- Sun, K., Liu, Z.S., Sun, Q., 2004, Role of mitochondria in cell apoptosis during hepatic ischemia-reperfusion injury and protective effect of ischemic postconditioning World J Gastroenterol;10(13), 1934-1938
- Şehirli, A.O., 2001, Renal iskemi/reperfüzyon hasarında melatonin' in koruyucu etkisi, Yüksek Lisans Tezi, T.C. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Şenol, N., 2006, Uzmanlık tezi, Deneysel beyin hasarında intersellüler Adezyon molekül-1 (ıcam-1) değerlerinin tetkiki ve alfa-tokoferol'ün etkileri, T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, 47 s.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)**

- Shen, S.O., Zhang, Y., Xiang, J.J., Xiong, C.L., 2007, Protective effect of curcumin against liver warm ischemia/reperfusion injury in rat model is associated with regulation of heat shock protein and antioxidant enzymes, *World J Gastroenterol*, 13(13), 1953-1961.
- Terekeci, M.H., Şahan, B, Top, C., 2008, Hücre adezyon molekülleri, *Nobel Med*; 4(1), 4-10.
- Terzi, A., Yıldız, F., Çoban, S., Taşkın, A., Bitiren, M., Aksoy, N., 2009, Karaciğer iskemi reperfüzyon hasarı yapılan sıçanlarda *Urtica Dioica*'nın karaciğer üzerine koruyucu etkisi, *Düzce tıp dergisi*, 12(1), 43-47.
- Tiryaki, Y.G. ve Çınar, İ., 2008, Kahraman Maraş'ta geleneksel sumak (*Rhus coriaria* L.) ekşisi üretimi, I. Geleneksel Gıdalar Sempozyumu, 23-24 Eylül, Yüzüncü Yıl Üniv., Van.
- Toros, Ü.D., 2005, Kronik hemodiyaliz hastalarında raloksifen kullanımının serbest radikal formasyonu ve lipid profili üzerine etkisi, Uzmanlık tezi, T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 90.
- Tosun, İ., Karadeniz B., 2005, Çay ve çay fenoliklerinin antioksidan aktivitesi, O.M.Ü. Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü, Samsun Omü Zir. Fak. Dergisi, 20, 78-83.
- Tunalıer, Z., Öztürk, N., Koşar, M., Başer K:H:C:, Duman, H., Kırımmer, N., 2004, Bazı *sideritis* türlerinin antioksidan etki ve fenolik bileşikler yönünden incelenmesi, 14. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler, 29-31 Mayıs 2002, Eskişehir, Eds. K.H.C.Başer ve N.Kırımmer, ISBN 975- 94077-2-8.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)**

- Tuncer, M.C., Ozturk, H., Buyukbayram, H., Ozturk, H., 2007, Interaction of L-Arginine-methyl ester and Sonic hedgehog in liver ischemia-reperfusion injury in the rats, *World J Gastroenterol*, 13(28), 3841-3846.
- Urso, M.L. and Clarkson, P.M., 2003, Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation, *Toxicology*, 189, 41-54.
- Uyanoglu, M., Canbek, M., Aral, E., Başer, K. H. C., 2008, Effects of carvacrol upon the liver of rats undergoing partial hepatectomy, *Phytomedicine*, 15, 226-9.
- Uzar, E., 2006, Metotreksat uygulanan ratların siyatik sinir ve medülla spinalisinde oksidan / antioksidanların durumu: Kafeik asit fenetil ester'in antioksidan koruyucu etkisi, Uzmanlık tezi, T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, 55 s.
- Ünver, A., Özcan, M.M., Koşar, M., Arslan, D., 2007, Değişik yörelerden sumak (*Rhus coriaria* L.) meyvesinin ayrıntılı kimyasal bileşimi ve oleorezin üretiminde kullanılması üzerine araştırma, Proje No:TOVAG 104 O 447.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T., Mazur, M., Telser, J., 2007, Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 39, 44-84.
- Van der Plaats, A., 2005, The groningen hypothermic liver perfusion system for improved preservation in organ transplantation, PhD-thesis University of Groningen.
- Verzele, M., Delahaye, P., Van Damme, F., 1985, Determination of the tanning capacity of tannic acids by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr*, 362, 363-372.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam)**

- Wetherilt, H. and Pala M., 1994, Herbs and spices indigenous to Turkey. In: Charalambous, G., Spices, Herbs and Edible Fungi. Developments in Food Science, vol. 34. Elsevier, Amsterdam, 285-307.
- Wilson, T.C. and Hagerman A. E., 1990, Quantitative determination of ellagic acid, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 38, 1678-1683.
- Woodbury, W., Spencer, A.K., Stahman, M.A., 1971, An improved procedure using ferricyanide for detecting catalase isozymes. Anal Biochem, 44, 301-5.
- Woodfin, A., Voisin, M.B., Nourshargh, S., 2007, PECAM-1: A multi-functional molecule in inflammation and vascular biology, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 27: 2514-2523.
- Zimmerman, B.J. and Granger DN., 1992, Reperfusion injury. Surg Clin North Am; 72: 65- 83.