



T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEMEL TIP BİLİM DALI

**İÇ ANADOLU BÖLGESİNDE YETİŞEN BAZI ENDEMİK
HYPERİCUM BİTKİLERİNİN İNFLAMASYONA OLAN
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

CİHAN TANRIKUT

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. M. CENGİZ ÜSTÜNER

Eskişehir

2021



T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEMEL TIP BİLİM DALI

**İÇ ANADOLU BÖLGESİNDE YETİŞEN BAZI ENDEMİK
HYPERİCUM BİTKİLERİNİN İNFLAMASYONA OLAN
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

CİHAN TANRIKUT

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. M. CENGİZ ÜSTÜNER

Eskişehir

2021

KABUL VE ONAY SAYFASI

CİHAN TANRIKUT'un Doktora Tezi olarak hazırladığı “**İç Anadolu Bölgesinde Yetişen Bazı Endemik *Hypericum* Bitkilerinin İnflamasyona Olan Etkilerinin Karşılaştırılması**” başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek “**KABUL**” edilmiştir.

Tarih:

05/02/2021

Üye: Doç. Dr. M. Cengiz ÜSTÜNER

Üye: Prof. Dr. Didem TURGUT COŞAN

Üye: Prof. Dr. Emre ENTOK

Üye: Prof. Dr. Matem TUNÇDEMİR

Üye: Prof. Dr. A. Gaye TOMATIR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ... / ... / ... tarih ve ... / ... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Selma METİNTAŞ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bana yol gösteren, akademik kariyerimin ilerlemesine katkıda bulunan, bilgi ve deneyimleriyle her zaman sürekli yeni bilgiler öğrendiğim değerli danışmanım sayın Doç. Dr. M. Cengiz ÜSTÜNER'e sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezim için gerekli bitkilerin tanısında ve toplanmasında bana desteklerinden ve emeklerinden dolayı sayın Prof. Dr. Atilla OCAK'a, Öğr. Gör. Dr. Derviş ÖZTÜRK'e ve Arş. Gör. Dr. Kurtuluş ÖZGİŞİ'ye,

Desteklerinden dolayı Anabilim Dalımız Öğretim Üyeleri, Prof. Dr. Didem TURGUT COŞAN'a ve Prof. Dr. Hülyam KURT'a,

PET analizlerinde desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Emre ENTOK'a,

Son olarak bugünlere gelmemi sağlayan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Cihan TANRIKUT

Şubat 2021

ÖZET

İÇ ANADOLU BÖLGESİNDE YETİŞEN BAZI ENDEMİK HYPERİCUM BİTKİLERİNİN İNFLAMASYONA OLAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmamızda, *Hypericum perforatum*, *Hypericum aviculariifolium*, *Hypericum adenotrichum* ve *Hypericum sechmenii* ekstraktlarının, Lipopolisakkarit (LPS) ile inflamasyon oluşturulan sıçanlar üzerine olan etkileri araştırıldı. Bu amaçla, 4-5 aylık, 70 adet Wistar albino ırkı dişi sıçan 10 gruba ayrıldı. İnflamasyonun oluşturulması için; inflamasyon, inflamasyon+*H. perforatum*, inflamasyon+*H. adenotrichum*, inflamasyon+ *H. aviculariifolium* ve inflamasyon+*H. sechmenii* gruplarındaki sıçanlara 1 mg/kg dozunda LPS serum fizyolojik içerisinde çözülerek verildikten sonra, ilgili ekstraktlar 7 gün boyunca 150 mg/kg olarak gavaj yoluyla verildi. Kontrol gruplarına ise serum fizyolojik, *H. perforatum*, *H. adenotrichum*, *H. aviculariifolium* ve *H. sechmenii* verildi. Sıçanların karaciğer, akciğer ve böbrek F-18-florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi (PET) taramaları yapıp, ¹⁸FDG tutulumları sud maks olarak hesaplandı. Görüntülemenin ardından hayvanlar, ketamin/ksilazin anestezisi altında kalp kanı, karaciğer, böbrek dokuları alındı. Eritrosit hemolizatlarında malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT), nükleer faktör kappa β (NF-κβ), tümör nekroz faktör (TNF-α), İnterlökin-1β (IL-1) ve İnterlökin-6 (IL-6), karaciğer ve böbrek doku homojenatlarında MDA, SOD, KAT, NF-κβ ve TNF-α seviyeleri ELISA yöntemiyle belirlendi.

Yapılan çalışma sonucunda, LPS uygulanan inflamasyon gruplarında, MDA, NF-κβ, TNF-α, IL-1β ve IL-6 seviyelerinde artma, SOD ve KAT seviyelerinde azalma tespit edildi. *H. perforatum*, *H. adenotrichum*, *H. aviculariifolium* ve *H. sechmenii* ekstraktları inflamasyon gruplarında, karaciğer MDA, SOD, KAT, NF-κβ ve TNF-α, böbrek MDA, NF-κβ ve TNF-α, hemolizat MDA, SOD, TNF-α ve IL-6 seviyelerini kontrol grubuna yaklaştırdığı belirlendi. *H. sechmenii*'nin, bakılan bütün biyokimyasal parametreleri kontrol grubuna yaklaştırdığı belirlenirken, *H. aviculariifolium*'un, hemolizat KAT, NF-κβ, IL-1β, *H. adenotrichum*'un, böbrek KAT, hemolizat NF-κβ, *H. perforatum*' un, böbrek KAT seviyesi üzerine etkisi görülmedi.

Akciğerde, *H. sechmenii*'nin ¹⁸FDG tutulumunu kontrol seviyesine yaklaştırdığı belirlendi. Akciğer, karaciğer ve böbrek FDG-PET analizlerinde, *H. perforatum*, *H.*

adenotrichum, *H. aviculariifolium* ve *H. sechmenii*'nin inflamasyonu azalttığı gösterildi.

Sonuç olarak, *H. adenotrichum*, *H. aviculariifolium* ve *H. sechmenii*'nin, LPS'nin neden olduğu inflamatuvar ve oksidatif etkilerden, karaciğer, böbrek, kan parametreleri ve FDG-PET analizleri deđerlendirildiđinde, *H. perforatum*'a kıyasla benzer etkide olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: *Hypericum perforatum*, *Hypericum adenotrichum*, *Hypericum aviculariifolium*, *Hypericum sechmenii*, LPS, inflamasyon, antioksidan

SUMMARY

COMPARISON OF EFFECT OF SOME ENDEMIC HYPERICUM PLANTS GROWING IN CENTRAL ANATOLIA REGION AGAINST INFLAMMATION

In our study, the effects of *Hypericum perforatum*, *Hypericum aviculariifolium*, *Hypericum adenotrichum* and *Hypericum sechmenii* extracts on Lipopolysaccharides (LPS) induced inflammation in rats was investigated. For this purpose, 4-5 months old, 70 Wistar albino rats were divided into 10 groups. To induce inflammation; 1 mg / kg LPS was administrated to inflammation, inflammation+*H. perforatum*, inflammation+*H. adenotrichum*, inflammation+*H. aviculariifolium* and inflammation+*H. sechmenii* groups, intraperitoneally, which was followed by treatment of 150 mg/ kg related extracts for 7 days by gavage to LPS induced groups, whereas saline, *H. perforatum*, *H. adenotrichum*, *H. aviculariifolium* and *H. sechmenii* was administrated as control groups. Fluoro-18-deoxyglucose positron emission tomography (¹⁸FDG-PET) scans of rats' liver, lung and kidney were performed and ¹⁸FDG uptake was calculated as sud max. Following imaging, hemolysate, liver and kidney tissues were obtained under ketamine / xylazine anesthesia. In erythrocyte hemolysates, the levels of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), catalase (KAT), nuclear factor kappa- β (NF- $\kappa\beta$), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-6 (IL-6), in liver and kidney homogenates the levels of MDA, SOD, KAT, NF- $\kappa\beta$ and TNF- α were determined by ELISA method.

As a result of the study, an increase in the levels of MDA, NF- $\kappa\beta$, TNF- α , IL-1 β and IL-6, and a decrease in the levels of SOD and KAT were detected in LPS induced inflammation groups. Administration of *H. perforatum*, *H. adenotrichum*, *H. aviculariifolium* and *H. sechmenii* extracts recovered liver MDA, SOD, KAT, NF- $\kappa\beta$, TNF- α , kidney MDA, NF- $\kappa\beta$, TNF- α , and hemolysate MDA, SOD, TNF- α , IL-6 to the control levels. while *H. sechmenii* recovered all biochemical parameters to the control group, there was no effect of *H. aviculariifolium* on hemolysate KAT, NF- $\kappa\beta$, IL-1 β , *H. adenotrichum* on kidney KAT, hemolysate NF- $\kappa\beta$ levels, and *H. perforatum* on kidney KAT level.

In the lung, it was determined that *H. sechmenii* recovered completely lung¹⁸FDG uptake to the control level. ¹⁸FDP-PET analysis of lung, liver and kidney

was indicated that *H. perforatum*, *H. adenotrichum*, *H. aviculariifolium* and *H. sechmenii* reduced inflammation.

In conclusion, it can be deduced that *H. adenotrichum*, *H. aviculariifolium* and *H. sechmenii* have similar effects compared to *H. perforatum* when the inflammatory and oxidative effects caused by LPS were evaluated by liver, kidney, hemolysate parameters and FDG-PET analysis.

Key Words: *Hypericum perforatum*, *Hypericum adenotrichum*, *Hypericum aviculariifolium*, *Hypericum sechmenii*, LPS, Inflammation, Antioxidant

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KABUL VE ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
SUMMARY	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO DİZİNİ	xii
ŞEKİL DİZİNİ	xiii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. İnflamasyon	4
2.1.1. İnflamasyonun aşamaları	5
2.1.1.1. Akut inflamatuvar durum	8
2.1.1.1.1. Akut faz mediyatörler	9
2.1.1.1.1.1. Vazoaktif aminler	9
2.1.1.1.1.2. Peptitler.....	9
2.1.1.1.1.3. Eikosanoidler	9
2.1.1.1.1.4. Sitokinler	10
2.1.1.1.1.5. Akut faz proteinleri.....	10
2.1.1.2. Kronik inflamatuvar durum	10
2.1.1.2.1. Kronik inflamasyon ve hastalıklar	11
2.2. Lipopolisakkarit	12
2.3. Stres ve Antioksidan Sistem.....	14
2.3.1. Stres türleri.....	15
2.3.1.1. Soğuk stres	15
2.3.1.2. Fiziksel egzersiz ve stres	15
2.3.1.3. Kronik stres.....	15
2.3.1.4. Beslenme stresi	16
2.3.1.5. Hipoksik stres	16
2.3.1.6. Oksidatif stres	16
2.3.1.6.1. Prooksidanlar/oksidanlar	17
2.3.1.6.1.1. Serbest radikaller	17

2.3.1.6.1.2. Reaktif oksijen türleri	17
2.3.1.6.1.2.1. Süperoksit	18
2.3.1.6.1.2.2. Hidroksil radikali	18
2.3.1.6.1.2.3. Peroksil radikal	18
2.3.1.6.1.2.4. Hidrojen peroksit	18
2.3.1.6.1.2.5. Singlet oksijen	19
2.3.1.6.1.3. Reaktif nitrojen türleri (RNS).....	19
2.3.1.6.1.3.1. Nitrik oksit.....	19
2.3.1.6.1.3.2. Peroksinitrit	19
2.3.1.6.1.4. Serbest radikallerin hücrel kaynakları.....	19
2.3.1.6.1.4.1. Sitoplazma	19
2.3.1.6.1.4.2. Mitokondri	20
2.3.1.6.1.4.3. Peroksizom	20
2.3.1.6.1.4.4. Endoplasmik retikulum.....	20
2.3.1.6.1.5. Serbest radikallerin moleküler hedefleri.....	21
2.3.1.6.1.5.1. Deoksiribonükleik asit (DNA).....	21
2.3.1.6.1.5.2. Ribonükleik asit (RNA).....	21
2.3.1.6.1.5.3. Lipid.....	22
2.3.1.6.1.5.4. Protein.....	22
2.3.1.6.2. Antioksidanlar.....	23
2.3.1.6.2.1. Enzimatik antioksidanlar	23
2.3.1.6.2.1.1. SOD	23
2.3.1.6.2.1.2. KAT	23
2.3.1.6.2.1.3. Glutasyon peroksidaz	24
2.3.1.6.2.2. Enzimatik olmayan antioksidanlar	24
2.4. Hypericum Cinsi	25
2.4.1. Hypericum perforatum	26
2.4.1.1. Aktif bileşenler	27
2.4.1.2. Etki mekanizmaları.....	27
2.4.2. Hypericum adenotrichum	28
2.4.3. Hypericum aviculariifolium	29
2.4.4. Hypericum sechmenii	29
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	30
3.1. Gereç	30
3.1.1. Deney hayvanları	30

3.1.2. Kimyasal maddeler	30
3.1.3. Aygıtlar	31
3.2. Yöntem	32
3.2.1. Deney grupları ve doz miktarları	32
3.2.2. Deney planı ve uygulamalar	33
3.2.3. Bitkilerin toplanması	34
3.2.4. Örneklerin hazırlanması.....	36
3.2.4.1. Eritrosit hemolizatlarının hazırlanması.....	36
3.2.4.2. SOD, MDA homojenatlarının hazırlanması	36
3.2.4.3. KAT, NF- κ B, TNF- α homojenatının hazırlanması	37
3.2.5. Enzim aktivitelerinin ölçümü	37
3.2.5.1. SOD seviyesi ölçümü	37
3.2.5.2. CAT seviyesi ölçümü	38
3.2.5.3. MDA seviyesi ölçümü	39
3.2.5.4. NF- κ B seviyesi ölçümü.....	39
3.2.5.5. TNF- α seviyesi ölçümü	40
3.2.5.6. IL-1 β seviyesi ölçümü	41
3.2.5.7. IL-6 seviyesi ölçümü	41
3.2.5.8. Toplam protein ölçümü.....	42
3.3. 18 F-FDG-PET Analizi.....	43
3.4. İstatistiksel Analiz	44
4. BULGULAR	45
4.1. Karaciğer Homojenatına Ait Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirmeler	45
4.1.1. Karaciğer homojenatında MDA seviyeleri.....	45
4.1.2. Karaciğer homojenatında SOD seviyeleri	47
4.1.3. Karaciğer homojenatında KAT seviyeleri	48
4.1.4. Karaciğer homojenatında NF- κ B seviyeleri.....	50
4.1.5. Karaciğer homojenatında TNF- α seviyeleri	51
4.2. Böbrek Homojenatına Ait Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirmeler	53
4.2.1. Böbrek homojenatında MDA seviyeleri.....	53
4.2.2. Böbrek homojenatında SOD seviyeleri	54
4.2.3. Böbrek homojenatında KAT seviyeleri	56
4.2.4. Böbrek homojenatında NF- κ B seviyeleri.....	57
4.2.5. Böbrek homojenatında TNF- α seviyeleri	59
4.3. Hemolizata Ait Bulgular Ve İstatistiksel Değerlendirmeler	60

4.3.1. Hemolizatta MDA seviyeleri	60
4.3.2. Hemolizatta SOD seviyeleri	61
4.3.3. Hemolizatta KAT seviyeleri	63
4.3.4. Hemolizatta NF- κ β seviyeleri	64
4.3.5. Hemolizatta TNF- α seviyeleri	66
4.3.6. Hemolizatta IL-1 β seviyeleri	67
4.3.7. Hemolizatta IL-6 seviyeleri	69
4.4. ^{18}F -FDG Tutulumu	70
4.4.1. Karaciğer ^{18}F -FDG tutulumu	70
4.4.2. Akciğer ^{18}F -FDG tutulumu	72
4.4.3. Böbrek ^{18}F -FDG tutulumu	74
5. TARTIŞMA	76
5.1. MDA Seviyesine Olan Etkilerinin Kıyaslanması	76
5.2. SOD Seviyesine Olan Etkilerinin Kıyaslanması	77
5.3. KAT Seviyesine Olan Etkilerinin Kıyaslanması	78
5.4. NF- κ β Seviyesine Olan Etkilerinin Kıyaslanması	79
5.5. TNF- α Seviyesine Olan Etkilerinin Kıyaslanması	81
5.6. IL-1 β Seviyesine Olan Etkilerinin Kıyaslanması	82
5.7. IL-6 Seviyesine Olan Etkilerinin Kıyaslanması	83
5.8. ^{18}F -FDG Tutulumuna Olan Etkilerinin Kıyaslanması	84
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	85
KAYNAKLAR DİZİNİ	87
EKLER DİZİNİ	115
EK-1 ETİK KURUL KARARI	115
ÖZGEÇMİŞ	118

TABLO DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 2.1. Radikal ve Radikal olmayan ROS ve RNS örnekleri.	17
Tablo 3.1. Deney gruplarına uygulanan maddeler ve miktarları.....	33
Tablo 4.1. Karaciğer homojenatında MDA değerleri.....	46
Tablo 4.2. Karaciğer homojenatında SOD değerleri.	47
Tablo 4.3. Karaciğer homojenatında KAT değerleri.....	49
Tablo 4.4. Karaciğer homojenatında NF- κ B değerleri.	50
Tablo 4.5. Karaciğer homojenatında TNF- α değerleri.....	52
Tablo 4.6. Böbrek homojenatında MDA değerleri.....	53
Tablo 4.7. Böbrek homojenatında SOD değerleri.	55
Tablo 4.8. Böbrek homojenatında KAT değerleri.....	56
Tablo 4.9. Böbrek homojenatında NF- κ B değerleri.	58
Tablo 4.10. Böbrek homojenatında TNF- α değerleri.....	59
Tablo 4.11. Kan Hemolizatında MDA değerleri.....	61
Tablo 4.12. Kan Hemolizatında SOD değerleri.	62
Tablo 4.13. Kan Hemolizatında KAT değerleri.	64
Tablo 4.14. Kan Hemolizatında NF- κ B değerleri.....	65
Tablo 4.15. Kan Hemolizatında TNF- α değerleri.	67
Tablo 4.16. Kan Hemolizatında IL-1 β değerleri.	68
Tablo 4.17. Kan Hemolizatında IL-6 değerleri.	70
Tablo 4.18. Deney gruplarının karaciğer ¹⁸ F-FDG tutulum değerleri.....	72
Tablo 4.19. Deney gruplarının akciğer ¹⁸ F-FDG tutulum değerleri.....	73
Tablo 4.20. Deney gruplarının böbrek ¹⁸ F-FDG tutulum değerleri.....	75

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. LPS'nin yapısı	12
Şekil 2.2. H. adenotrichum (A), H. aviculariifolium (B), H. perforatum (C), H. sechmenii (D) bitkilerinin gövde üstü ve çiçek yapıları	26
Şekil 3.1. H. adenotrichum, H. aviculariifolium ve H. sechmenii toplama alanı	35
Şekil 3.2. H. sechmenii toplama alanı	35
Şekil 4.1. Karaciğer homojenatında MDA değerleri	46
Şekil 4.2. Karaciğer homojenatında SOD değerleri.....	48
Şekil 4.3. Karaciğer homojenatında KAT değerleri	49
Şekil 4.4. Karaciğer homojenatında NF- κ B değerleri	51
Şekil 4.5. Karaciğer homojenatında TNF- α değerleri.....	52
Şekil 4.6. Böbrek homojenatında MDA değerleri	54
Şekil 4.7. Böbrek homojenatında SOD değerleri.....	55
Şekil 4.8. Böbrek homojenatında KAT değerleri	57
Şekil 4.9. Böbrek homojenatında NF- κ B değerleri	58
Şekil 4.10. Böbrek homojenatında TNF- α değerleri.....	60
Şekil 4.11. Kan Hemolizatında MDA değerleri.....	61
Şekil 4.12. Kan Hemolizatında SOD değerleri.....	63
Şekil 4.13. Kan Hemolizatında KAT değerleri.....	64
Şekil 4.14. Kan Hemolizatında NF- κ B değerleri	66
Şekil 4.15. Kan Hemolizatında TNF- α değerleri.....	67
Şekil 4.16. Kan Hemolizatında IL-1 β değerleri.....	69
Şekil 4.17. Kan Hemolizatında IL-6 değerleri.....	70
Şekil 4.18. Deney gruplarının 18 F-FDG- PET görüntüleri.....	71
Şekil 4.19. Deney gruplarının karaciğer 18 F-FDG tutulum değerleri	72

Şekil 4.20. Deney gruplarının akciğer ^{18}F -FDG tutulum değerleri	74
Şekil 4.21. Deney gruplarının böbrek ^{18}F -FDG tutulum değerleri	75

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

¹O₂	: Singlet Oksijen
4-HNA	: 4-Hidroksil Nonenal
8-oksoG	: 7, 8-Dihidro-8-Okso-Guanozin
bFGF	: Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
C3	: Komplement Bileşeni C3
C5a	: Tamamlayıcı Faktör 5a
CAM	: Hücre Adezyon Molekülü
CD11a	: Farklılaşma Kümesi-11a
CD11b-CD18	: ICAM-1'i Bağlayan Mac-1
CD14	: Farklılaşma Kümesi14
CD34	: Farklılaşma Kümesi34
CD99	: Farklılaşma Kümesi-99
CRP	: C-Reaktif Protein
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
ESM	: Hücre Dışı Matriks
FDG	: F-18-Florodeoksiglukoz
Fe⁺-EDTA	: Ferrik-Etilen Diamintetraasetik Asit
FGF-7	: Fibroblast Büyüme Faktörü-7
GPX	: Glutasyon Peroksidaz
GSH	: Glutasyon
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HNO₂	: Nitrik Asit
HRP	: Horseradish Peroksidaz
ICAM-1	: Hücre İçi Adezyon Molekülü-1
ICAM-2	: Hücre İçi Adezyon Molekülü-2

IGF-I	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I
IGF-II	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü- II
IL-1	: İnterlökin-1 β
IL-10	: İnterlökin-10
IL1α	: İnterlökin1 α
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterleukin8
IRF3	: İnterferon Düzenleyici Faktör3
KAT	: Katalaz
KCl	: Potasyum Klorür
KGF	: Keratinosit Büyüme Faktörü
LBP	: LPS Bağlayıcı Protein
LFA-1	: Lenfosit Fonksiyon İlişkili Antijen-1
LPS	: Lipopolisakkarit
MadCAM-1	: Mukozal Adresin Hücre Adezyon Molekülü-1
MBP	: Mannoiz Bağlayıcı Protein
MD2	: Miyeloid Farklılaşma Faktörü 2
MDA	: Malondialdehit
MMP	: Matris Metaloproteinaz
NF-$\kappa$$\beta$: Nükleer Faktör Kappa β
NO\cdot	: Nitrik Oksit
NO$_2$$\cdot$: Azot Dioksit
O$_2$$\cdot^-$: Süperoksit
O$_3$: Ozon
OD	: Optik Yoğunluk
OH\cdot	: Hidroksil
ONOO\cdot^-	: Peroksinitrit

ONOOOH	: Peroksinitrit Asit
PAI1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1
PBS	: Fosfat Tampon Çözeltisi
PDGF	: Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü
PECAM-1	: Trombosit Endotel Adezyon Molekülü-1
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PF-4	: Trombosit Faktörü-4
PSGL-1	: P-Selektin Glikoprotein Ligand-1
Q	: Koenzim Q
QH2	: İndirgenmiş Koenzim Q Formu
RNS	: Reaktif Nitrojen Türleri
RO•	: Alkoksil
ROO•	: Peroksil
ROOH	: Organik Peroksit
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SF	: Serum Fizyolojik
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TEM	: Transmigrasyon
TGF-β	: Trombosit Aktive Edici Faktör
TICAM	: Tıbbi ve Cerrahi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi
TLR4	: Toll Benzeri Reseptör 4
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör
VCAM-1	: Endotelial Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
Vitamin C	: Askorbik Asit
Vitamin E	: Tokoferol

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamasyon, canlıların, endojen veya eksojen, canlı veya cansız faktörlere verdiği hücreyel, humoral ve vasküler yanıt olarak tanımlanmaktadır. İnflamasyonun temel amacı, inflamasyonu tetikleyen nedeni ortadan kaldırmak, etkisizleştirmek ve/veya doku onarımına yardımcı olmaktır (Entok vd., 2014; Libby, 2007; WF, 2002).

İnflamasyonun infeksiyöz (bakteri, virüs, vb.) veya infeksiyöz olmayan (stres, iskemi, pankreatit, vb.) ajanlarla uyarılarak birçok farklı mekanizmayı aktive etse de, uyaranlara verilen cevap aynıdır. İnflamasyon aktive edildiğinde, canlı da çeşitli sinyal yollarını uyararak bir dizi reaksiyon gerçekleşmesini sağlar. İnflamasyonun amacı meydana gelen hasarın tamir edilmesidir. İnflamasyon, nedenin ortadan kaldırılmasıyla tam iyileşme gerçekleşir. İnflamasyona neden olan faktör ortadan kaldırılmazsa ve canlı bu uyaran sürekli maruz kalırsa, kronik inflamasyon ve sonrasında fibrozis gelişebilir. Uyaran değeri belli bir değeri aştığı zaman, lokal inflamasyondan sistemik inflamasyon meydana gelir. İnflamasyonun, ateroskleroz, miyokard infarktüsü, kanser, romatid artrit, sepsis, tüberküloz, sarkoidoz, menenjit gibi çeşitli hastalıklarla olan ilişkisi yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (S. Prasad, Tyagi, ve Aggarwal, 2016).

LPS gram (-) bakterilerin hücre duvarında bulunan endotoksin özelliği olan moleküllerdir. Deneysel olarak LPS uygulaması, kanda inflamatuvar mediyatörleri ve reaktif oksijen türleri (ROS) gibi maddelerin artışına neden olup monosit ve makrofajların hücre yüzeyinde bulunan reseptörü ile birleşerek bir transkripsiyon faktörü olan NF- κ B'i uyarmakta ve inflamasyonu başlatmaktadır (Caroff ve Karibian, 2003; Iontcheva, Amar, Zawawi, Kantarci, ve Van Dyke, 2004; İskit, 2005).

Organizmada serbest oksijen radikalleri ile antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması "oksidatif stres" olarak adlandırılır. Serbest oksijen radikallerinin birikimine bağlı olarak doku-organ hasarının önlenmesi vücudun kendi oluşturduğu "antioksidan sistem" adı verilen bir savunma mekanizmasıyla sağlanabilmektedir. Hücre içinde oksijenin metabolize edildiği her yerde antioksidanlar, oksijen ara metabolitlerini azaltmak için spesifik olarak çalışırlar (Barnes, Chung, ve Page, 1998; Kuralay ve Çavdar, 2006). Bitkisel kökenli antioksidanlar (flavanoidler, fenolik asit, fenolik diterpenler vs.) redoks özellikleri sayesinde serbest oksijen radikallerinin

yakalanmasında ve etkisiz hale getirilmesinde önemli rol oynar (Kolaç, Gürbüz, ve Yetiş, 2017).

Hypericum türleri, dünyanın farklı coğrafyalarında yayılım göstermekte olup, 482 *Hypericum* türü bulunmaktadır. Anadolu bölgesinde yetişen 96 *Hypericum* cinslerinden 46'sı endemiktir (C ÇIRAK ve Kurt, 2014). Kantaron, binbirdelik otu, kan otu, kılıç otu, yaraotu, kuzukıran gibi farklı isimlerle anılırlar (Baytop, 1999). *Hypericum* türleri içerisinde en yaygın ve kullanımı sık olanı *Hypericum perforatum* L.'dir. *H. perforatum*' un depresyon tedavisinde kullanılan ticari ekstraktları mevcuttur (C ÇIRAK ve Kurt, 2014). *Hypericum* türlerinde içerdiği hiperforin, hiperisin, fenolikler, psödohiperisin, kuersitin, rutin gibi kimyasal metabolitler aracılığıyla çeşitli antiviral, antifungal, antibakteriyel, antiinflamatuvar, antiülser, sedatif, antidepresan ve antioksidan özellikler gösterdiği bilinmektedir (Berghöfer ve Hözl, 1989; Bystrov, Chernov, Dobrynin, ve Kolosov, 1975; A. Cakir, Kordali, Kilic, ve Kaya, 2005; Chatterjee, Nöldner, Koch, ve Erdelmeier, 1998; Couladis, Chinou, Tzakou, ve Petrakis, 2003; Eckert ve Müller, 2001; Ghasemi, Khalaj, Mohagheghzadeh, Khosravi, ve Morowvat, 2007; Gudžić, Djokovic, Vajs, Palić, ve Stojanovic, 2002; Gurevich, Dobrynin, Kolosov, Popravko, ve Riabova, 1971; Hammer vd., 2007; Hözl, Demisch, ve Gollnik, 1989; Kitanov ve Blinova, 1987; Ladeira vd., 2009; Lavie, Mazur, Lavie, ve Meruelo, 1995; Maisenbacher ve Kovar, 1992; Meruelo, Lavie, ve Lavie, 1988; Nahrstedt ve Butterweck, 1997; Nöldner ve Schötz, 2002; Panossian, Gabrielian, Manvelian, Jurcic, ve Wagner, 1996; Saroglou, Marin, Rancic, Veljic, ve Skaltsa, 2007; Schempp vd., 2002; Sparenberg, Demisch, ve Hözl, 1993; Süntar vd., 2010; Verotta, Appendino, Bombardelli, ve Brun, 2007).

İnflamasyon kanser gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. İnflamasyonla oluşan serbest radikaller deoksiribonükleik asit (DNA) hasarına neden olabilmekte ve kanseri tetikleyebilmektedir. İnflamasyonun önlenmesi aynı zamanda inflamasyon içerikli birçok hastalığın tedavisinde büyük öneme sahiptir.

Çalışmamızda, Wistar albino türü sıçanlarda LPS ile oluşturulmuş inflamasyon PET ile belirlendi. İç Anadolu bölgesinde yetişen *Hypericum perforatum*, *Hypericum sechmenii*, *Hypericum adenotrichum* ve *Hypericum aviculariifolium* endemik bitkilerinin inflamasyon oluşmuş sıçanlar üzerine etkilerini araştırmak üzere kan, böbrek ve karaciğerde, oksidatif hasara neden olan LPS'nin antioksidan enzimler olan SOD, KAT, lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA miktarı ile inflamatuvar markerlar olan TNF- α ve NF- κ B miktarları belirlendi. Ayrıca kanda, inflamatuvar markerlar olan IL-1 β , IL-6 miktarları ile karaciğer, akciğer ve böbrekte ¹⁸FDG tutulumu belirlendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamasyon

İnflamatuar mekanizmaların keşfi ve anlaşılması, Mısırlılar ve Yunanlıların eski zamanlarına dayanmaktadır. İnflamasyonun ilk tanımı, dört temel inflamatuvar belirti ve semptomu tanımlayan Aulus Cornelius Celsus'un çalışmalarında görülür: kızarıklık, şişme, sıcaklık ve ağrı. MS 2. yüzyılda Romalı bir cerrah Galen, inflamatuvar durumu, iyileşmeye yol açan yaralı dokulardaki iyileşme süreçlerinin olumlu bir erken bileşeni olarak tanımladı. Bazı bilim insanları, beşinci inflamasyon belirtisini, yani işlev kaybını ortaya koyduğunu öne sürüyorlar. Bununla birlikte, çoğu bilim adamına göre, “*functio laesa*” (işlev kaybı) terimi 1871’de Virchow tarafından tanıtıldı (Kołaczkowska, 2007).

Mikroskobun icadı, onların anlayışında bir atılımdı ve iltihaplı dokulardaki mikro dolaşım değişikliklerini gözlemlemeyi mümkün kıldı (Scott, Khan, Cook, ve Duronio, 2004). 1824’de Dutrochet, lökositlerin kan içinde göç etme kabiliyetini gösterdi ve 15 yıl sonra Weyner, endotel üzerinde yuvarlanan lökosit sürecini anlattı. Vasküler duvarlardaki moleküler değişikliklerin, lökositlerin endotele yapışmasının altında yattığı bulundu. On dokuzuncu yüzyılda Virchow, araştırmayı inflamatuvar bir duruma yaydı (Granger ve Senchenkova, 2010). Galen’in aksine, İnflamatuar durumu, hasarlı kan damarlarından besinlerin salınmasının neden olduğu hücrelerin aşırı akışı ve çoğalmasıyla ilişkili patolojik bir süreç olarak tanımladı. İnflamatuar bir tepkinin hücresel doğasını ilk gözlemleyen oydu. Ayrıca, bu hücrelerin enfeksiyon ve doku hasarından sorumlu olduğu sonucuna varmasına rağmen, lökositlerin inflamasyona neden olduğu şeklinde yanlış kanıya vardı. Konakçı hücrelerin enfekte bölgeye göçüne, fagositoza ve patojenlerin hasarına neden olan şeyin yabancı bir ajanın istilası olduğunu ilk kanıtlayan Miecznikow’du. Sonraki yıllarda, inflamatuvar hücrelerin (fagositler dahil) rolü tanımlandı ve inflamatuvar durumun gelişiminde “kimyasal mediyatörlerin” rolü gösterildi (Kołaczkowska, 2007).

İnflamasyon, konakçının enfeksiyon veya yaralanmaya verdiği tepkinin temel bir bileşenidir (Henson, 2005; Nathan, 2002). İnflamasyon, vücudun savunma mekanizmasının bir parçasıdır. Bağışıklık sisteminin zararlı ve yabancı uyaranları tanıyıp yok ettiği ve iyileşme sürecini başlattığı süreçtir. İnflamasyon akut veya kronik olabilir (Henson, 2005; Nathan, 2002; Nathan ve Ding, 2010). İnflamatuar yanıt,

birçok farklı hücre tipi arasındaki etkileşimleri içerir. İnflamatuar yanıtlarla ilişkili klasik semptomlar arasında ısı, kızarıklık, şişme, ağrı ve işlev kaybı yer alır. Tipik olarak İnflamasyonun geçici olması amaçlanır, ancak bazı durumlarda akut yanıt kronik hale gelebilir (Nathan ve Ding, 2010). Aşırı kronik İnflamasyon, kardiyovasküler hastalık (Dandona, Aljada, ve Bandyopadhyay, 2004), diyabet (Dandona vd., 2004), Alzheimer ve diğer nörolojik hastalıklar (Perry, Cunningham, ve Holmes, 2007) ve kanser (Grivennikov, Greten, ve Karin, 2010) dahil olmak üzere çok çeşitli yaygın kronik hastalıklarda önemli bir etiyolojik faktördür. İnflamatuar yanıtlar, C-reaktif protein (CRP) (Dandona vd., 2004), TNF- α , IL-6, serum amiloid A ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI1) dahil olmak üzere çok sayıda çözünür ürünün lokal ve sistemik üretimiyle sonuçlanır (Larsen ve Henson, 1983).

2.1.1. İnflamasyonun aşamaları

Doku hasarına yanıt olarak, çok faktörlü bir kimyasal sinyal ağı, etkilenen dokuyu "iyileştirmek" için tasarlanmış bir konakçı yanıtını başlatır. Bu, lökositlerin (nötrofiller, monositler ve eozinofiller) venöz sistemden hasar alanlarına aktivasyonunu ve yönlendirilmiş göçünü içerir ve doku mast hücreleri de önemli bir role sahiptir. Nötrofillerin, dört aşamalı bir mekanizmayla, bu inflamatuvar hücrelerin doku hasarı bölgelerine ve hücre dışı matrise (ESM) yönlendirdiği ve burada fibroblast ve endotel hücrelerinin çoğalmasını sağlamaktadır (Chettibi ve Ferguson, 1999). Bu adımlar şunları içerir: vasküler endotelyum boyunca yuvarlanmayı kolaylaştıran selektif yapışma molekülleri ailesinin (L-P- ve E-selektin) üyelerinin aktivasyonu; sitokinler ve lökosit aktive edici moleküllerin aracılık ettiği lökosit integrinlerini aktive eden ve düzenleyen sinyallerin tetiklenmesi; sırasıyla endotelial vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve Mukozal adresin hücre adezyon molekülü-1 (MadCAM-1)'e bağlanan $\alpha 4\beta 1$ ve $\alpha 4\beta 7$ integrinleri aracılığıyla sıkı yapışma vasıtasıyla vasküler endotelyum yüzeyinde nötrofillerin immobilizasyonu ve muhtemelen matris metaloproteinazlar (MMP'ler) gibi hücre dışı proteazlar tarafından kolaylaştırılan, endotelden yaralanma bölgelerine göç.

İnflamatuar bir yanıtın ilk aşaması, lökositin marjinalleşmesini içerir. İnflamatuar hücrelerin merkeze göç etmediği, endotelial yuvarlanma sürecinin başladığı vasküler duvarlara doğru itildiği küçük çaplı damarlarda gerçekleşir. TNF- α , histamin ve diğer inflamasyon mediyatörleri, Weibel-Palade corpuscles'den P-

selektinin translokasyonunu uyarır ve bu daha sonra endotel hücre membranına dahil edilir. Selektin, ligandları olarak işlev gören Lewis grubu antijenlerinin siyalillenmiş veya fukosile edilmiş karbonhidrat rezidüleri ile etkileşime girer. P-selektin Glikoprotein Ligand-1 (PSGL-1), aralarında en iyi bilinmektedir (Zarbock, Ley, McEver, ve Hidalgo, 2011). Bununla birlikte, yeterince modifiye edilmiş herhangi bir glikoprotein, endotel yüzeyinde transforme edilen Farklılaşma Kümesi34 (CD34) gibi potansiyel bir selektin reseptörü olabilir (Wedepohl vd., 2012). Selektine ligand bağlanması dinamik bir süreçtir ve oluşan bağlar hızlı ayrışmaya uğrar. Çoğu zaman lökositlerin endotelyuma bağlanması, damar akışlarını 1000'den 30 $\mu\text{m} / \text{s}$ 'ye yavaşlatır. Aktivasyondan birkaç saat sonra, endotel yüzeyinde E-selektin belirir (Mann ve Tanaka, 2011). P-selektin, yüksek kesme geriliminde bağlanmaya aracılık ederken, E-selektin yavaş lökosit yuvarlanmasında (düşük kesme gerilimi) yer alır. Bu, kısmi lökosit integrin aktivasyonu ile ilişkilidir (Muller, 2013). Yuvarlanan lökositler, endotel yüzeyinde bulunan İnflamatuar faktörlerle (kemokinler) aktive olabilmeleri nedeniyle endotel ile doğrudan temasa sahip olabilirler.

Kemokinler, endotel hücreler veya interstisyel inflamatuvar hücreler tarafından üretilir ve daha sonra, endotel yüzeyindeki heparin sülfat glukozaminoglikanlara bağlandıkları vasküler lümeneye taşınır. Bu proteinlerin spesifik lökosit reseptörleriyle (G proteini ile konjüge edilmiş bir reseptör alt grubu) teması, inflamatuvar hücrelerde bulunan integrinleri aktive eden bir sinyalin iletilmesine neden olur (Zarbock, Kempf, Wollert, ve Vestweber, 2012).

İntegrinler, hareketsiz dinlenme konformasyonunda kalan heterodimerik yapışma reseptörleri ailesine aittir. Çoğu integrin, hücre dışı matriks proteinleridir. Aktivasyon sırasında bu proteinlerin düzeninde bir liganda bağlanmaya izin veren değişiklikler meydana gelir (M. Kim, Carman, ve Springer, 2003). Lökositlerin yüzeylerinde $\beta 2$ ailesi (CD18) vardır ve bunlar endotelyumda mevcut olan immünoglobulin benzeri moleküller, Hücre içi Adezyon Molekülü-1 (ICAM-1) ve Hücre içi Adezyon Molekülü-2 (ICAM-2)'in reseptörüdürler (Mitroulis vd., 2015). Lenfositlerin ve monositlerin yüzeyi, VCAM-1 moleküllerine bağlanan $\beta 1$ ailesi integrinlerini (VLA-4, CD49d / CD29, $\alpha 4\beta 1$) sahiptir (Sumagin ve Sarelius, 2010). Aktivasyonu takiben integrinler, lökositleri endotel yüzeyine sıkıca bağlayarak bunların tamamen durmasına neden olur. Daha sonra, lökositler, ekstrasvazasyona hazırlandıkları endotel hücrelerinin temas noktasına "sürünür". "Sürünme" sürecine, lökosit ve endotel

integrinlerine ait proteinler, yani ICAM-1'i bağlayan Mac-1 (CD11b / CD18) aracılık eder. Monositler söz konusu olduğunda, transmigrasyona ayrıca Lenfosit fonksiyon ilişkili antijen-1 (LFA-1) (CD11a / CD18) ve ICAM-2 (Schenkel, Mamdouh, ve Muller, 2004) aracılık eder. Diyapedezi sırasında lökositler, sitoskeletal değişikliklerin bir sonucu olarak amoeboid şeklini alır ve endotel hücreleri arasında yol alır (Woodfin vd., 2011). Yuvarlanma, aktivasyon, yapışma ve "sürünme" aşamaları tersine çevrilebilir ve heterofilik bağlar gerektirir. Aksine, diyapedezi, homofilik bağlar nedeniyle lökositlerin etkileştiği, dönüşü olmayan bir yoldur (Muller, 2007).

Trombosit endotel adezyon molekülü-1 (PECAM-1), transmigrasyonda (TEM) yer aldığı bildirilen ilk moleküldür. Hücre yüzeyinde belirli bir dağılım gösterir. Lökositler üzerindeki PECAM-1, hücre zarı boyunca dağılmış olarak bulunurken, endotel hücrelerde en yüksek seviyesi hücre temas noktasında gösterilmiştir. PECAM-1 dışında, bu tür bir dağılım aynı zamanda Farklılaşma kümesi-99 (CD99) proteininin karakteristiğidir (Bixel vd., 2010; Ley, Laudanna, Cybulsky, ve Nourshargh, 2007). Lökositlerin damar dışı boşluğa göçü, interstisyel dokudan geçmek zorunda olmaları gerçeğiyle ilişkilidir. Nötrofillerin ve monositlerin, taban zarından en düşük kollajen IV ve laminin 10 ekspresyonuna sahip bölgelere göç ettikleri öne sürülmüştür. Bu işlem, lökositler tarafından hasar bölgesine geçişleri sırasında kullanılan proteolitik enzimlerin neden olduğu yaralanmaları sınırlandırmak içindir. Süreç, inflamatuvar hücre Farklılaşma kümesi-11a (CD11a), lökositlerin kollajen ağının en düşük yoğunluğuna sahip bölgelere ulaşmasına izin vermek için perisit-ICAM-1'e bağlandığında meydana gelir (Proebstl vd., 2012). Hasar bölgesine ulaşan lökositler, aerobik ve anaerobik öldürme aktivasyonu yoluyla patojeni ortadan kaldırır. Süreç düzgün çalışıyorsa, inflamasyon faktörünün ortadan kaldırılması, antiinflamatuvar araçların etkisi sayesinde inflamasyonu bastırır. Örneğin, proinflamatuvar prostaglandinlerin üretimi azalır ve İnterlökin-10 (IL-10) veya Dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) gibi monositleri çeken antiinflamatuvar lipoksinlerin üretimi artar (Nagata, 2005).

Nötrofil kemotaksisi, dolaşımdaki tamamlayıcı faktör 5a (C5a), lökotrien B4, kallikrein, bakteri ürünleri ve sahadaki trombositlerden salınan çok sayıda faktör (Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), TGF- β , trombosit aktive edici faktör ve trombosit faktörü-4 (PF-4)) gibi faktörlerle uyarılır. Çok az terminal olarak farklılaşmasına rağmen, nötrofiller, efektör hücre alımı, aktivasyonu ve tepkisi için

gerekli olan önemli sitokin/kemokin üretimini gerçekleştirebilir (Brigati, Noonan, Albini, ve Benelli, 2002). Bu fagositik hücreler, TNF- α (Feiken, Rømer, Eriksen, ve Lund, 1995) ve interlökin1 α (IL1 α) ve IL-1 β (Hübner vd., 1996) gibi erken yanıt proinflatuar sitokinlerin kaynağı olarak hizmet ederek yara iyileşmesini başlatır. Bu sitokinler, vasküler endotelyuma lökosit yapışmasına aracılık eder, böylece lökositleri onarım alanlarına hedefler ve sabitler ve MMP'lerin ve keratinosit büyüme faktörü/Fibroblast Büyüme Faktörü-7'nin (KGF / FGF-7) fibroblastlar tarafından ekspresyonunu indükleyerek onarımı başlatır (Chedid, Rubin, Csaky, ve Aaronson, 1994).

Hasar yerinde erken ortaya çıkan nötrofiller, vücut savunmasının ilk sırasını oluşturur. Büyük ölçüde, bir patojeni kendi başlarına ortadan kaldıracırlar. Diğer hücreler, iyileşmeyi ve immünolojik hafızanın oluşumunu başlatan monositleri ve lenfositleri içerir (Kolaczowska ve Kubes, 2013). Nötrofil sayısı azaldıkça monositlerin / makrofajların hasarlı dokudaki oranları yükselir. İlgili hasarlı dokuda olduklarında, olgun makrofajlara veya olgunlaşmamış dendritik hücelere farklılaşırlar (Osuský, Malik, ve Ryan, 1997). Aktivasyondan sonra, makrofajlar, doku tamirini sağlayan büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin (TGF- β 1, PDGF, Temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), TGF- α , insülin benzeri büyüme faktörü-I ve II (IGF-I, IGF-II), TNF- α ve IL-1) ana kaynağıdır. Lokal mikro çevrelerindeki hücreler makrofaj ürünlerinden etkilenir. ESM bileşenlerini indükleyerek, proteolitik enzimlerin üretimini uyararak apoptotik ve nekrotik hücreleri temizleme ve trombospondin-1'in lokal üretimi yoluyla anjiyogenezi modüle etme gibi fonksiyonlara da sahiptirler (DiPietro, 1995; Fritsch, Simon-Assmann, Kedinger, ve Evans, 1997).

İnflatuar hücreler bir patojeni ortadan kaldıramadığında, akut İnflatuar durum kronikleşebilir. Bu kronik faz, yaralı dokulara aşırı yoğun lökosit infiltrasyonu ile karakterize edilir, bu da lökosit sızıntılarının oluşumuyla sonuçlanır.

2.1.1.1. Akut inflammatuar durum

Akut inflamasyonla ilgili olan immün yanıtlar vasküler ve hücrel olmak üzere ikiye ayrılabilir (Nguyen, 2012). Vaskülerde ortaya çıkan yanıtlar normalde doku hasarı veya mikrobiyal enfeksiyondan sonra diğer inflammatuar uyarıların varlığında birkaç dakika içinde ortaya çıkar (Nguyen, 2012). Bu süreçlerin oluşumu hızlıdır ve sonunda vazodilatasyona yol açar. Bu süreçler, inflammatuar mediyatörlerin girişine ve

interstisyel ödem oluşumuna neden olur (Porter, 2013). Hücresel olaylar, mikrovasküler endotelyuma bir adezyonun yakalanması, yuvarlanması ve sıkılaştırılmasını kapsar (Nourshargh, Hordijk, ve Sixt, 2010). Mobilizasyon yolundaki bu olaylar hücre adezyon molekülleri (CAM'ler) tarafından düzenlenir.

2.1.1.1.1. Akut faz mediyatörler

Dolaşım sisteminden, inflamatuvar hücrelerden ve hasarlı dokudan çeşitli kimyasal mediyatörler, inflamatuvar yanıtta aktif olarak katkıda bulunur (Halliwell ve Gutteridge, 2015). Salınan kimyasal araçlar arasında (1) histamin ve serotonin gibi vazoaaktif aminler, (2) peptitler, (3) eikosanoidler, (4) sitokinler ve (5) akut faz proteinleri yer alır.

2.1.1.1.1.1. Vazoaaktif aminler

Histamin, inflamasyon olayları sırasında akut faz cevabını sürdürmek için bazofillerden birkaç piktoqramda salınır (Gilfillan ve Metcalfe, 2011).

Serotonin, triptofanın dekarboksilasyonu yoluyla üretilir ve granülde depolanır (Platko, 2015). Murin'de serotonin, bazofilik granüllerde bulunurken, insanlarda trombositlerde bulunur. Biyolojik fonksiyonlarına aracılık ettiği 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 ve 5-HT4 olmak üzere dört serotonin reseptörü belgelenmiştir (Larsen ve Henson, 1983).

2.1.1.1.1.2. Peptitler

Bardakinin, plazma Kinin – Kallikrein sisteminden oluşturulan bir nanopeptiddir (Baumann, Williams, Zolkowska, ve Rothman, 2011). Bradikininler için B1 ve B2 olarak adlandırılan iki veya daha fazla farklı reseptör mevcuttur (Raskin ve Meyer, 2015). Histamin ve serotonine benzer şekilde prostaglandin sentezini artırır ve lokal olarak ağrıya neden olur (Hsieh, 2014).

2.1.1.1.1.3. Eikosanoidler

Tüm hücrelerde membran fosfolipidlerinin ana bileşenini temsil eden araşidonik asit, eikosanoidler adı verilen inflamasyonun biyolojik olarak aktif mediyatörlerinin sentezinde en önemli substratlardan biridir (Mak, Saunders, ve Jett, 2013). Bu mediyatörler, 5-lipoksijenaz (lökotrien ve 5-hidroksiieikosatetraenoik asit), siklooksijenazlar (prostaglandinler ve tromboksanlar) ve 12-lipoksijenaz (12-

hidroksieikosatraenoik asit) ürünlerini içerir (Lieberman ve Marks, 2009; Piomelli, 1993).

Prostaglandinler (prostaglandin E2 ve prostaglandin b), vasküler geçirgenliği artırarak ve kinin, serotonin ve histamin gibi diğer inflamatuvar aracılardan sonuçlarını güçlendirerek, kızarıklığa ve artmış kan akışına neden olur (Johnson, 2018). Ayrıca prostaglandin E2, hipotalamusun termoregülatör ağındaki nöronlar üzerinde etki ederek vücut ısısında bir artışa neden olur (Newton ve Roberts, 1982).

2.1.1.1.4. Sitokinler

Sitokinlerin üretimi, akut faz tepkisinin salınmasına neden olur. IL-1 β , interleukin8 (IL-8), TNF- α , IL-6 ve IL-12, bu reaksiyonlara dahil edilen en önemli mediyatörlerdir (Rubin ve Reisner, 2009). Akut fazda plazmadaki makrofaj kaynaklı sitokin yoğunluğunda bir artış gerçekleşir. Bu sitokinler diğer organları, özellikle beyin ve karaciğeri etkiler ve akut faz yanıtı olarak adlandırılan sistemik bir immün yanıtı neden olur (Praveena, Periasamy, Kumar, ve Singh, 2010).

2.1.1.1.5. Akut faz proteinleri

İnterlökinler, karaciğer hücreleri üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir (Jiang, Liang, ve Noble, 2011). Yükselme derecelerine göre akut faz proteinleri iki kategoriye ayrılır.

• 1.5 ila 5 kat artan akut faz proteinleri

- Fibrinojen (Gebhardt vd., 2009)
- Haptoglobin (Gebhardt vd., 2009)
- Komplement Bileşeni C3 (C3) (Gebhardt vd., 2009)
- Mannoza Bağlayıcı Protein (MBP) (Gebhardt vd., 2009)

• 100'den 1000 kata yükselen akut faz proteinleri

- Serum Amiloid A (Mackiewicz, Kushner, ve Baumann, 1993)
- CRP (Pepys, 2012)

2.1.1.2. Kronik inflamatuvar durum

Kronik olayların inflamasyonu, sonuçta 2 mm'lik granüloma ile sonuçlanan mononükleer hücre infiltrasyonu, fibroblast proliferasyonu, kollajen lifleri ve bağ dokusu oluşumu ile ayırt edilir (Gleeson vd., 2011). Kronik inflamasyonda doku dejenerasyonuna normal olarak nitrojen türleri, proteazlar ve infiltre edilmiş

inflamatuvar hücrelerden salınan diğer reaktif oksijen türleri aracılık eder (Murakami ve Hirano, 2012). İnflamasyon, patojenlerin ve diğer inflamasyon nedenlerinin ortadan kaldırılmasında çok önemli olmasına rağmen, uzun süreli bir inflamatuvar sürecin, sonunda organ yetmezliği veya hasarı ile sonuçlanabilecek kronik hastalıklara neden olmaktadır.

2.1.1.2.1. Kronik inflamasyon ve hastalıklar

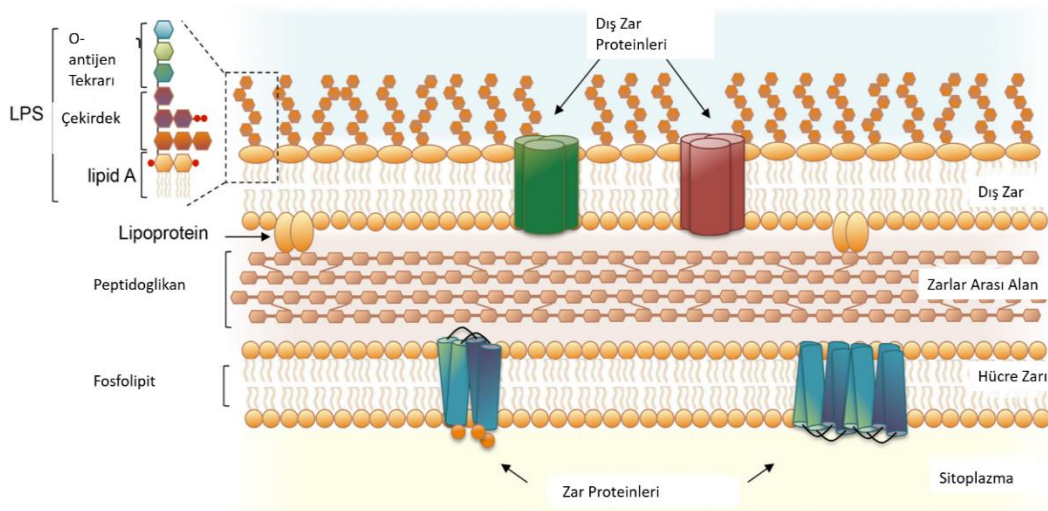
Helicobacter pylori tarafından indüklenen kalıcı gastrit mide kanseri riskini % 75 oranında artırırken (Eiró ve Vizoso, 2012), B ve C tipi hepatit ise hepatoselüler karsinom oluşumunu teşvik eder (Salem, Attia, ve Galal, 2016). Ayrıca bulaşıcı olmayan hastalıklar da kanser riskini artırabilir. Pankreas ve prostat kanserleri sıklıkla bu organlardaki kronik inflamasyonu izler (Aggarwal, Shishodia, Sandur, Pandey, ve Sethi, 2006). Kronik inflamasyon ile kanser arasındaki en yakın ilişki, kolorektal kanser riskini on katına bile artıran kronik ülseratif kolit ve Crohn hastalığında gözlemlenebilir (Coussens ve Werb, 2002). Schistosoma ve Bacteroides türleri ile enfeksiyonlar sırasıyla mesane ve kolon kanseri ile bağlantılıdır (Karin, 2006; Wu vd., 2009). Bununla birlikte, tüm kronik inflamatuvar hastalıklar kanser riskini artırmaz ve sedef hastalığı gibi bazıları bunu azaltabilir (Nickoloff, Ben-Neriah, ve Pikarsky, 2005).

Kronik İnflamasyon, çevresel maruziyetle de indüklenebilir. Tütün dumanı ve diğer tahriş edici maddelerden elde edilen partikül maddeler, daha yüksek akciğer kanseri riski ile ilişkili bir durum olan kronik obstrüktif akciğer hastalığını hızlandırabilir (Punturieri, Szabo, Croxton, Shapiro, ve Dubinett, 2009). İnflamatuvar mekanizmalar, tütün dumanına maruz kalmanın farelerde akciğer kanseri üzerindeki tümör teşvik edici etkisinden sorumludur (Takahashi, Ogata, Nishigaki, Broide, ve Karin, 2010). Solunan asbest veya silika partikülleri de akciğer kanserine yol açar. Bununla birlikte, bu tür parçacıklar, IL-1 β üzerindeki etkiler yoluyla inflamasyonu tetikleyebilir (Dostert vd., 2008). Kanser riskini 1,6 kat artıran (Calle, 2007) obezite bile, hepatoselüler karsinom gelişimini destekleyen kronik inflamasyona yol açabilir (E. J. Park vd., 2010; Tuncman vd., 2006). Hasarlı DNA birikimi ve hücre yaşlanması da tümörün kronik inflamasyonu teşvik etmesine neden olabilir (Rodier vd., 2009; Zheng vd., 2007).

Kronik inflamatuvar hastalıklar dünyadaki en önemli ölüm nedenidir. Dünya çapında 5 kişiden 3'ü felç, kronik solunum hastalıkları, kalp rahatsızlıkları, kanser, obezite ve diyabet gibi kronik iltihaplı hastalıklar nedeniyle hayatını kaybetmektedir (Barcelos, Troxell, ve Graves, 2019; Deepak, Axelrad, ve Ananthakrishnan, 2019; Tsai vd., 2019).

2.2. Lipopolisakkarit

LPS, gram-negatif bakterilerde dış zarın merkezi bir bileşenidir ve sıklıkla patogeneizde anahtar rol oynar (Whitfield ve Trent, 2014). LPS, iki değerlikli katyonlarla stabilize edilen dış zarda yer alan baskın glikolipiddir ve antibiyotikler ile katyonik antimikrobiyal peptidler gibi zararlı moleküllere karşı etkili bir geçirgenlik bariyeri sağlayan bir tabaka oluşturur (Nikaido, 2003). LPS molekülü 3 kısımdan meydana gelir; (i) lipit A, LPS'yi dış zara tutturun hidrofofik kısım; (ii) lipit A ile birlikte dış zarın bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunan çekirdek oligosakkarit ve (iii) O antijen polisakkaridi veya O antijeni, dış ortamla doğrudan temas halinde olan tekrar eden oligosakkarit birimlerinden oluşan bir polimer (Whitfield ve Trent, 2014). Yalnızca lipit A ve çekirdek içeren LPS molekülleri genellikle "kaba" olarak adlandırılır ve genellikle lipooligosakkaritler olarak adlandırılırken, O antijeni ile kapatılmış tam LPS'ye "pürüzsüz" denir (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. LPS'nin yapısı (Maldonado, Sá-Correia, ve Valvano, 2016)

Lipid A, dış zara gömülüdür ve ester ve/veya amid bağları ile glukozaminin dimerine bağlanan açıl zincirlerinden oluşur. Tipik olarak hekza asillenmiş lipid A, baskın olarak makrofajlar, monositler ve dendritik hücrelerde bulunan karmaşık Toll benzeri reseptör 4 ve miyeloid farklılaşma faktörü 2 (TLR4-MD2) tarafından tanınması üzerine güçlü inflamatuvar yanıtlar ortaya çıkarır (B. S. Park ve Lee, 2013; B. S. Park vd., 2009). Lipid A asilasyon modellerinin modifikasyonu veya lipid A fosfat gruplarına pozitif yüklü moleküllerin eklenmesi (Raetz, Reynolds, Trent, ve Bishop, 2007), dış zarın antimikrobiyal peptitlere geçirgenliğini daha da azaltır ve inflamasyonu azaltarak konakçı doğal savunmalarına karşı koruma sağlar (Di Lorenzo vd., 2015; Needham ve Trent, 2013; Raetz vd., 2007).

LPS, güçlü bir bağışıklık tepkisi başlatabilir ve bakteriyel enfeksiyonun erken uyarı sinyali olarak işlev görür. LPS, bakteri membranlarından ve veziküllerden serumdaki LPS bağlayıcı protein (LBP) tarafından ekstrakte edilir. Daha sonra LBP, LPS'yi çözünür formda bulunabilen veya bir glikosilfosfatidilinositol çapası ile hücre yüzeyine bağlanabilen Farklılaşma kümesi14'e (CD14) aktarır. CD14, LPS'yi monomerik moleküllere ayırır ve bunları TLR4 – MD-2 kompleksine sunar. LPS'yi bağladıktan sonra TLR4 – MD-2 kompleksi, NF- κ B ve İnterferon düzenleyici faktör3 (IRF3) dahil olmak üzere çoklu sinyal bileşenlerinin aktivasyonunu ve ardından proinflamatuvar sitokinlerin üretilmesini uyarır (Akira ve Takeda, 2004; Chow, Young, Golenbock, Christ, ve Gusovsky, 1999; Cohen, 2002; Pugin vd., 1993; Raetz ve Whitfield, 2002).

CD14, miyelomonositik hücrelerin yüzeyinde bir glikosilfosfatidilinositol-bağlı glikoprotein formunda ve serumda çözünür bir protein olarak ifade edilir (Ulevitch ve Tobias, 1995). LPS sinyallemedeki hayati rolü, knock out (nakavt) fareler kullanılarak doğrulanmıştır: CD14 eksikliği olan farelerin oldukça yüksek LPS veya canlı bakteri enjeksiyonu ile başlatılan septik şoka dirençli olduğu gösterilmiştir (Hazirot vd., 1996).

LPS, IL-1 β ve TNF, MMP'ler ve dokularda dramatik sekonder inflamasyona yol açan serbest radikaller gibi proinflamatuvar faktörleri sentezleyen makrofaj ve nötrofiller gibi doğal bağışıklık sisteminin hücrelerini aktive eder (Lorenz, Buhrmann, Mobasher, Lueders, ve Shakibaei, 2013). Tekrarlayan subklinik LPS'ye maruz kalma, mortaliteyi artırır ve farelerde kardiyak fibrozisi indükler (Lew vd., 2013).

Terminal ileum ve kalın bağırsağın gram-negatif florası büyük bir LPS kaynağı oluşturur (Fox, Thomas, ve Broitman, 1990). LPS'nin bağırsaktan emilmesi ve portal vene taşınması normal bir fizyolojik süreçtir (Fox vd., 1990). Düşük dereceli inflamasyon, LPS'nin bağırsaktan emilmesinden kaynaklanabilir (Brun vd., 2007; Creely vd., 2007; Harte vd., 2010). İnsanlarda LPS normalde bakteriyel sepsis, şok ve yüksek mortalite riski ile ilişkili olmasına rağmen, akut hastalık olmaksızın sistemik dolaşımda düşük LPS seviyeleri saptanabilir (M. A. Miller vd., 2009). Bu da düşük dozda LPS kaynaklı düşük dereceli inflamasyonun romatoid artrit (RA) (Scher vd., 2013), inflamatuvar barsak hastalığı (Garrett vd., 2010), tip 1 diabetes mellitus (Brugman vd., 2006), atopi (van Nimwegen vd., 2011) ve obezite (Turnbaugh vd., 2006) gibi birçok kronik hastalıkla ilişkili etiyolojisinin olabileceğini göstermektedir. Çok düşük veya orta dozda LPS'nin (0,6-3 ng/kg) tek bir enjeksiyonu bile sağlıklı bir kişide ani yağ dokusu iltihabı ve sistemik insülin direnci indükleyebilir (Mehta vd., 2010).

LPS veya endotoksin, TLR-2- ve TLR-4'e bağlı yolların aktivasyonu yoluyla sistemik inflamatuvar aktiviteyi artırır ve büyük bir sitokin üretimini tetikler (Katsounas vd., 2011). ROS salgılanmasının artmasına neden olur, bu da bağırsak aşırı geçirgenliğini daha da artırır ve böylece yaygın olarak "sızdıran bağırsak" olarak bilinen olayların kısır döngüsünü sürdürür (Prin, Bakker, ve Wagener, 2015; Strnad, Tacke, Koch, ve Trautwein, 2017).

2.3. Stres ve Antioksidan Sistem

Stres terimi biyolojik bilimdeki ilk kullanımı Sir Hans Selye'nin 1936'da Doğa Editörü'ne yazdığı mektuba dayanmaktadır. Günümüzde stres, psikolojik, fizyolojik veya çevresel stres faktörleri tarafından üretilen, değişmiş bir biyokimyasal homeostaz süreci olarak tanımlanabilir (Tziakas, Chalikias, ve Xatseras, 2003).

İster sosyal, fizyolojik veya fiziksel olsun, vücut tarafından meydan okuyucu veya tehdit edici olarak algılanan herhangi bir uyaran, bir stres unsuru olarak etiketlenebilir. Bir stres etkeni varlığı, vücudun nörohormonal düzenleyici mekanizmalarının aktivasyonuna yol açar (Tziakas vd., 2003). Bu faktörlerin genel fizyolojik etkisi ve vücudun adaptasyon yeteneği, hayvanların büyüme, gelişme, üretkenlik ve sağlık durumundaki farklılıkları belirler (Hoult, Moroney, ve Payá, 1994; Kock, Jessup, Clark, ve Franti, 1987; Lundgren, Kuklane, Gao, ve Holmer, 2013).

Strese güçlü ve sürekli maruz kalma (Kock, Clark, Franti, Jessup, ve Wehausen, 1987; Kock, Jessup, vd., 1987; Ziegler, 1991) daha yüksek enerji negatif dengesine neden olabilir ve sonuçta adaptasyon mekanizmalarında azalmaya, patojenlerin neden olduğu enfeksiyona yatkınlıkta artışa, üretkenlikte düşüşe ve son olarak büyük bir ekonomik kayba neden olabilir (Dantzer, Mormede, ve Henry, 1983; Kock, Clark, vd., 1987; Kock, Jessup, vd., 1987).

Stres akut ve kronik stres olabilir. Soğuğa veya sıcağa maruz kalma genellikle akut tiptedir ve nedenin ortadan kaldırılmasıyla varlığı sona erer. Benzer şekilde, fiziksel egzersizler veya tam hareketsizlik (Rahal, Singh, Mehra, Rajesh, ve Ahmad, 2009) nedeniyle oluşan stres de akuttur. Sebeplerin daha uzun süre devam ettiği beslenme ve çevresel stresler kronik streslerdir.

2.3.1. Stres türleri

2.3.1.1. Soğuk stres

Soğuk stresinde, sıcaklığın 18 °C'nin altına düştüğünde, soğukla ilişkili şiddetli hastalık ve kalıcı doku hasarı yaşanır. Sıçanlarda akut soğuk stresi (4 saat boyunca -20 °C) izole edilmiş kalp preparatlarında kalp hızında artışla birlikte kontraksiyon genliğinde büyük azalmaya neden olur (Lishmanov vd., 1997).

2.3.1.2. Fiziksel egzersiz ve stres

Hem dinlenen hem de kasılan iskelet kasları ROS ve reaktif nitrojen türleri (RNS) üretir. Normal tonu ve kasılmayı sürdürmek için kaslarda düşük fizyolojik ROS seviyeleri üretilir, ancak aşırı ROS üretimi, kas güçsüzlüğü ve yorgunluğa neden olan kasılma disfonksiyonunu tetikler (Powers ve Jackson, 2008). Yoğun ve uzun süreli egzersiz, kasılan kas liflerinde hem proteinlerde hem de lipitlerde oksidatif hasar oluşturur (Vina, Borras, Gomez-Cabrera, ve Orr, 2006).

2.3.1.3. Kronik stres

Kronik stres, limbik nöro mimariyi ve işlevi önemli ölçüde değiştirir ve farelerde oksidatif stresi (Rahal vd., 2009) ve duygusallığı (Wood, Norris, Waters, Stoldt, ve McEwen, 2008) artırır. Laboratuvar hayvanlarının kronik olarak kısıtlanmasının saldırganlığı artırdığı, anksiyeteyi güçlendirdiği ve korku koşullandırmasını geliştirdiği bulunmuştur (Wood vd., 2008).

2.3.1.4. Beslenme stresi

Beslenme, özellikleri, türü ve kalitesi, çeşitli besinlerin oranı, protein, karbonhidratlar, yağlar, makro ve iz elementler açısından beslenme dengesi vb. dahil olmak üzere oksidatif stresin en önemli dış etiyojilerinden biridir (Chung, Sung, Kim, Kim, ve Kim, 2001; Duhault, Lacour, Espinal, ve Rolland, 1993; Kock, Clark, vd., 1987; Kock, Jessup, vd., 1987; Munch, 1995; Ohama vd., 1994; Sandner, Stangassinger, ve Giesecke, 1990).

2.3.1.5. Hipoksik stres

Hipoksinin mitokondride ROS'u (mROS) serbest bırakmak için uyardığı bilinmektedir. Hipoksik koşullar altında mitokondri, elektron taşıma zincirinin kompleks III'ünde oluşturulan bir ROS artışına neden olur (Liu, Fiskum, ve Schubert, 2002). Hipoksi ve reoksijenasyon, ATPaz'ın tersine çevrilebilir düzensizliğine ve mitokondriyal membran yapısının değişmesine neden olur. (Freisleben, Kriege, Clarke, Beyersdorf, ve Zimmer, 1991).

2.3.1.6. Oksidatif stres

İnsan vücudundaki her hücre, oksidan ve antioksidan türler arasındaki bir homeostaz durumunu sağlar (Poli, Leonarduzzi, Biasi, ve Chiarotto, 2004). İnsanlar tarafından pulmoner oksijen alımının % 1-3'e kadarı ROS'a dönüştürülür (Sohal, 2002). Oksidatif stres, homeostatik süreçler başarısız olduğunda ve serbest radikal oluşumu vücudun savunma kapasitesinin çok ötesinde olduğunda ortaya çıkar, böylece hücrel hasara ve doku hasarına neden olur. Bu hasar, hücrel membranların lipid peroksidasyonu, kalsiyum akışı, mitokondriyal şişme ve liziz ile hücrelerin DNA ve proteinlerinde olabilir (Smith, Marks, Lieberman, ve Marks, 2005; Younes, 1999). Potansiyel biyolojik hasara neden olan serbest ROS ve RNS radikallerinin zararlı etkisi, sırasıyla oksidatif stres ve nitrozatif stres olarak adlandırılır (Kovacic ve Jacintho, 2001; Ridnour vd., 2005; Marián Valko, Morris, Mazúr, Rapta, ve Bilton, 2001). Oksidatif hasar, kardiyovasküler hastalıklar, nöronal dejenerasyon ve kanser gibi birçok hastalığın nedeniyle ilişkilendirilmiştir ve vücudun yaşlanma sürecini etkiler (Upadhyay, Chikitsa, ve Sansthan, 2013).

2.3.1.6.1. Prooksidanlar/oksidanlar

Prooksidan, ya ROS üretimi yoluyla ya da antioksidan sistemleri inhibe ederek oksidatif stresi indükleyen herhangi bir endobiyotik veya ksenobiyotik anlamına gelir. Hücrelerdeki veya dokulardaki tüm reaktif, serbest radikal içeren molekülleri içerebilir.

2.3.1.6.1.1. Serbest radikaller

Serbest radikaller, son orbitallerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren atom veya molekül olarak tanımlanabilir (Marian Valko vd., 2007). Bu eşleşmemiş elektron/elektronlar genellikle serbest radikallere önemli derecede reaktivite verir. Yüksek reaktiviteleri nedeniyle, stabiliteye ulaşmak için diğer bileşiklerden elektron kopararak, yeni serbest radikallerin oluşmasına neden olurlar ve sonunda canlı hücreye zarar veren bir zincirleme reaksiyon kaskadı başlatır (Mukherji ve Singh, 1984).

2.3.1.6.1.2. Reaktif oksijen türleri

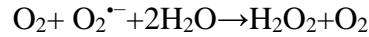
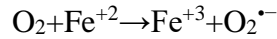
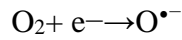
Metabolik reaksiyonlar sırasında üretilen en önemli serbest radikaller, ROS'dan türetilen radikallerdir (D. M. Miller, Buettner, ve Aust, 1990). Hem ROS hem de RNS, radikaller ve radikal olmayanlar olarak 2 sınıfa ayrılır (Tablo 2.1.)

Tablo 2.1. Radikal ve Radikal olmayan ROS ve RNS örnekleri.

ROS		RNS	
Radikaller	Radikal olmayanlar	Radikaller	Radikal olmayanlar
Süperoksit ($O_2^{\bullet-}$)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)	Nitrik oksit (NO^{\bullet})	Peroksinitrit ($ONOO^{\bullet}$)
Hidroksil (OH^{\bullet})	Singlet oksijen (1O_2)	Azot dioksit (NO_2^{\bullet})	Nitrik asit (HNO_2)
Alkoksil (RO^{\bullet})	Ozon (O_3)		Peroksinitrit asit ($ONOOOH$)
Peroksil (ROO^{\bullet})	Organik peroksit ($ROOH$)		

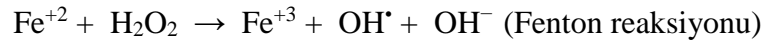
2.3.1.6.1.2.1. Süperoksit

Süperoksit anyon radikali, enzimatik işlem, otooksidasyon reaksiyonu ve enzimatik olmayan elektron transferi ile oluşan en önemli yaygın ROS'dur (Fridovich, 1995). Süperoksit oluşturan enzimler arasında ksantin oksidaz (Kuppusamy ve Zweier, 1989), lipooksijenaz, siklooksijenaz (Kontos vd., 1985; McIntyre, Bohr, ve Dominiczak, 1999) ve NADPH bağımlı oksidaz bulunur. İndirgeyici ajan olarak işlev görür ve sitokrom-c, ferrik-etilen diamintetraasetik asit (Fe⁺-EDTA) gibi demir içeren moleküllerde Fe⁺³'ün Fe⁺²'ye indirger. Süperoksit radikalleri birbirleriyle reaksiyona girerek hidrojen peroksit oluştururlar (Bielski, Cabelli, Arudi, ve Ross, 1985).



2.3.1.6.1.2.2. Hidroksil radikali

Hidroksil radikali, hidroksit iyonunun oldukça reaktif radikal halidir (Bedwell, Dean, ve Jessup, 1989). DNA, proteinler, lipidler ve karbonhidratlar dahil olmak üzere hem organik hem de inorganik moleküller ile reaksiyona girebilir ve hücrelere diğer ROS'lar daha ciddi hasar verirler (Halliwell, 1987). H₂O₂'nin metal iyonları (Fe⁺² veya Cu⁺) ile reaksiyona girmesiyle oluşurlar (Fenton, 1894).



2.3.1.6.1.2.3. Peroksil radikal

Canlı sistemlerdeki oksijenden elde edilir. Peroksil radikalının en basit şekli, süperoksidin protonlanmasıyla oluşan perhidroksil radikalidir (HOO[•]) (de Grey, 2002). Yağ asidi peroksidasyonunu başlatır (Cerruti, 1985).

2.3.1.6.1.2.4. Hidrojen peroksit

Hidrojen peroksit, SOD enzimi tarafından katalize edilen bir dismütasyon reaksiyonunda oluşur. Serbest bir radikal değildir ancak düşük konsantrasyonlarda hücreye zarar verebilir. Biyolojik zarlara kolaylıkla geçebilir. H₂O₂'nin DNA üzerinde doğrudan etkisi yoktur, ancak geçiş metal iyonlarının varlığında hidroksil radikali

üretmek DNA'ya zarar verebilir (Halliwell, Clement, ve Long, 2000). H_2O_2 'yi ortadan kaldıracak başlıca antioksidan enzimler arasında KAT, glutatyon peroksidaz ve peroksiredoksinler bulunur (Halliwell vd., 2000; Matés, Pérez-Gómez, ve De Castro, 1999).

2.3.1.6.1.2.5. Singlet oksijen

Elektronik olarak yüksek uyarılmış ve oldukça reaktif toksik reaktif oksijen türüdür (Hojo, Okado, Kawazoe, ve Mizutani, 2000). Lipoksijenazlar (Chan, 1971), dioksijenazlar (Hayaishi ve Nozaki, 1969) ve laktoperoksidaz (Kanofsky, 1983) gibi enzimler tarafından katalize edilen enzimatik reaksiyonlar tarafından oluşturulur. DNA hasarına (Sies ve Menck, 1992) ve doku hasarına (Kanofsky, 1989) neden olabilen oldukça güçlü bir oksitleyici ajandır.

2.3.1.6.1.3. Reaktif nitrojen türleri (RNS)

2.3.1.6.1.3.1. Nitrik oksit

L-argininini L-sitrüline dönüştüren farklı nitrik oksit sentazlar (NOS) tarafından üretilen küçük bir moleküldür (Andrew ve Mayer, 1999). Hem suda hem de lipide çözünür ve bu nedenle sitoplazma ve plazma membranından kolaylıkla geçer (Chiueh, 1999). NO önemli bir hücre içi ikinci haberci olup, guanil siklaz ve protein kinazları uyarır.

2.3.1.6.1.3.2. Peroksinitrit

O_2^- ile NO arasındaki reaksiyonla oluşur. Oldukça toksiktir ve doğrudan CO_2 ile reaksiyona girerek oldukça reaktif diğer molekülleri oluşturur (Beckman ve Koppenol, 1996).

2.3.1.6.1.4. Serbest radikallerin hücresel kaynakları

2.3.1.6.1.4.1. Sitoplazma

Tiyoller, hidrokinoonlar, katekolaminler ve flavinler gibi çeşitli çözünür hücre bileşenleri, redoks reaksiyonlarına girebildikleri için hücre içi ROS üretimine katkıda bulunurlar (Freeman ve Crapo, 1982). Sağlıklı dokularda, hipoksantin ksantine ve ksantin ürik aside oksidasyonunu katalize eden enzim, elektron alıcısı olarak $NADP^+$ kullanan ksantin dehidrojenazdır (XDH). Hasarlı dokularda, sistein kalıntılarının

tersine çevrilebilir oksidasyonu ile dehidrojenaz formundan oksidaz formuna dönüşür, bu da ksantin veya hipoksantin oksidasyonu sırasında elektronları oksijene aktararak süperoksit radikal oluşumuna neden olur (McCord, Roy, ve Schaffer, 1985).

2.3.1.6.1.4.2. Mitokondri

Süperoksit radikalleri, elektron taşıma zincirindeki iki ana bölgede üretilir. Elektronların kompleks I veya II'den koenzim Q veya ubikinona (Q) transferi, indirgenmiş koenzim Q formunun (QH₂) oluşumuyla sonuçlanır. İndirgenmiş form QH₂, Q döngüsünde kararsız bir ara semikinon anyonu (\dot{Q} -) yoluyla koenzim Q'yu yeniden oluşturur. Oluşan \dot{Q} - elektronları anında oksijene aktararak süperoksit radikalinin oluşumuna yol açar. Süperoksit oluşumu enzimatik değildir ve bu nedenle metabolik hız ne kadar yüksek olursa, ROS üretimi de o kadar büyük olur (Finkel ve Holbrook, 2000).

2.3.1.6.1.4.3. Peroksizom

Peroksizomlarda solunum yolu elektronların çeşitli metabolitlerden oksijene transferini içerir, H₂O₂ oluşumuna yol açar (De Duve ve Baudhuin, 1966). Peroksizomlarda üretilen diğer serbest radikaller arasında O₂⁻, OH[•] ve NO[•] bulunur. Yağ asitlerinin β -oksidasyonu, peroksizomlarda H₂O₂ üreten başlıca metabolik süreçtir. Açıl CoA oksidazlar, D-amino asit oksidaz, L- α -hidroksi oksidaz, urat oksidaz, ksantin oksidaz, D-aspartat oksidaz gibi farklı peroksizomal enzimlerin farklı ROS ürettiği gösterilmiştir (Schrader ve Fahimi, 2006).

2.3.1.6.1.4.4. Endoplasmik retikulum

Sitokrom p-450 ve b5 enzimleri ve diamin oksidaz gibi endoplasmik retikulum enzimleri ROS oluşumuna katkıda bulunur (Cheeseman ve Slater, 1993). Bir diğer önemli tiol oksidaz enzimi olan Ero1p, elektronların ditiollerden moleküler oksijene transferini katalize ederek H₂O₂ oluşumuna neden olur (Gross vd., 2006).

Diğer endojen ROS kaynakları arasında prostaglandin sentezi, adrenalın oto-oksidasyonu, fagositik hücreler, azaltılmış riboflavin, sitokrom P450, immün hücre aktivasyonu, inflamasyon, zihinsel stres, aşırı egzersiz, enfeksiyon, kanser, yaşlanma, iskemi yer almaktadır (Cheeseman ve Slater, 1993).

2.3.1.6.1.5. Serbest radikallerin moleküler hedefleri

Serbest radikaller oldukça reaktif olduklarından, nükleik asitler, proteinler ve lipidler dahil olmak üzere üç önemli biyolojik molekül sınıfına zarar verebilirler (Droge, 2002).

2.3.1.6.1.5.1. Deoksiribonükleik asit (DNA)

ROS / RNS, nükleik asitlere oksidatif olarak zarar verebilir. Mitokondriyal DNA, ROS saldırısına karşı nükleer DNA'dan daha savunmasızdır, çünkü ROS'un olduğu yere yakın bir yerde bulunur. OH^{*} radikali, purin ve pirimidin bazları, deoksiriboz şeker (Halliwell ve Gutteridge, 2015) gibi DNA'nın tüm bileşenleri ile doğrudan reaksiyona girer ve DNA'da tek ve çift sarmallı kırılmalar dahil bir dizi değişime neden olur. OH'nin pirimidin saldırısı, timin glikol, urasil glikol, 5-hidroksideoksi üridin, 5-hidroksi deoksisitidin, hidantoin ve diğerleri gibi farklı pirimidin yan ürünlerini üretir. Hidroksil radikal saldırısıyla oluşturulan purin modifiye bazları ise, 8-hidroksideoksi guanozin, 8-hidroksi deoksi adenosin, 2,6-diamino-4-hidroksi-5-formamidopirimidin'dir (Dizdaroglu, Jaruga, Birincioglu, ve Rodriguez, 2002). 8-hidroksi deoksiguanozin, oksidatif DNA hasarının biyobelirteci olarak kabul edilir ve mutagenез, karsinojenez ve yaşlanmada rol oynar. 8-hidroksi deoksiguanozin seviyeleri mitokondriyal DNA'da nükleer DNA'dan daha yüksektir (Barja, 2000).

Öte yandan, RNS, en önemlisi, peroksinitrit (OONO⁻), sırasıyla 8-nitroguanin ve 8-oksodeoksiguanozin guanin ile etkileşime girerek nitratif ve oksidatif DNA lezyonları oluşturur (Hiraku, Kawanishi, Ichinose, ve Murata, 2010). Oluşan 8-nitroguanin kararsızdır ve kendiliğinden çıkarılabilir ve apurinli bölgenin oluşumuna neden olur (Yermilov, Rubio, ve Ohshima, 1995). Tersine adenin, DNA sentezi sırasında 8-nitroguanin ile eşleştirilerek bir G-T transversiyonu ile sonuçlanabilir (Loeb ve Preston, 1986).

2.3.1.6.1.5.2. Ribonükleik asit (RNA)

ROS, vücutta üretilen farklı RNA'lara saldırabilir. RNA, tek sarmallı yapısı, oksitlenmiş RNA için aktif bir onarım mekanizmasının olmaması, proteinler tarafından DNA'dan daha az koruma olması nedeniyle DNA'dan daha fazla oksidatif hasara daha yatkındır. RNA, insanlarda DNA'dan daha fazla oksidatif hasara maruz

kalır (Hofer vd., 2005). 7, 8-dihidro-8-okso-guanozin (8-oksoG) en kapsamlı çalışılan RNA hasarı ürünüdür ve seviyeleri Alzheimer hastalığı (Abe, Tohgi, Isobe, Murata, ve Sato, 2002), Parkinson hastalığı (Kikuchi vd., 2002), ateroskleroz (Martinet, De Meyer, Herman, ve Kockx, 2004) gibi çeşitli patolojik durumlarda yükselir.

2.3.1.6.1.5.3. Lipid

Membran lipidleri, özellikle fosfolipidlerin çoklu doymamış yağ asidi kalıntıları, serbest radikaller tarafından oksidasyona daha duyarlıdır (Martinet vd., 2004). Lipid peroksidasyonu, çeşitli patolojik koşullara dahil olması nedeniyle *in vivo* çok önemlidir. Lipid peroksidasyonu, membran işlevinin kaybına, örneğin akışkanlığın azalmasına, membrana bağlı enzimlerin ve reseptörlerin inaktivasyonuna neden olur (Halliwell ve Aruoma, 1993). Lipid peroksidasyonu, herhangi bir serbest radikal saldırdığında ve bir yağ asidindeki (LH) bir metilen gruplarından (CH₂) hidrojeni kopardığında başlatılır, bu da karbon merkezli bir lipid radikalinin (L•) oluşumuyla sonuçlanır. Lipid radikali, bir lipid peroksil radikali (LOO•) oluşturmak için moleküler oksijen ile reaksiyona girer. Ortaya çıkan lipid peroksil radikali (LOO•), sonunda DNA'ya zarar veren lipid peroksidasyonunun toksik son ürünleri olan MDA ve 4-hidroksil nonenal (4-HNA) oluştururlar (Marnett, 1999). Bu lipid peroksil radikalleri, diğer lipid moleküllerinden hidrojen atomlarını ayırarak peroksidasyon sürecini daha da ilerletebilir.

2.3.1.6.1.5.4. Protein

Protein oksidasyonu, O₂•⁻, OH•, peroksil, alkoksil, hidroperoksil gibi radikal türlerin yanı sıra H₂O₂, HOCl, singlet oksijen, OONO⁻ (Dean, FU, STOCKER, ve DAVIES, 1997) gibi radikal olmayan türler tarafından indüklenebilir. ROS, proteinlerde bulunan farklı amino asitleri oksitler, protein-protein çapraz bağlarının, proteinlerin denatüre edilmesine, enzim aktivitesinin kaybına, reseptörlerin ve taşıma proteinlerinin işlev kaybına neden olur (Butterfield vd., 1998). Metiyonin ve sistein gibi kükürt içeren amino asitler ROS tarafından oksidasyona daha duyarlıdır ve sırasıyla disülfidlere ve metiyonin sülfoksite dönüştürülür (Brodie ve Reed, 1990; Pryor, Jin, ve Squadrito, 1994).

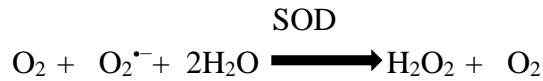
2.3.1.6.2. Antioksidanlar

Çeşitli kaynaklardan serbest radikallere maruz kalma organizmaları bir dizi savunma mekanizması geliştirmeye yönlendirmiştir (Cadenas, 1997). Karşı savunma mekanizmaları serbest radikal kaynaklı oksidatif stres şunları içerir: (i) önleyici mekanizmalar, (ii) onarım mekanizmaları, (iii) fiziksel savunmalar ve (iv) antioksidan savunmalar. Enzimatik antioksidan savunmalar arasında SOD, glutatyon peroksidaz (GPx), KAT bulunur. Enzimatik olmayan antioksidanlar: askorbik asit (Vitamin C), tokoferol (Vitamin E), glutatyon (GSH), karotenoidler, flavonoidler ve diğer antioksidanlar.

2.3.1.6.2.1. Enzimatik antioksidanlar

2.3.1.6.2.1.1. SOD

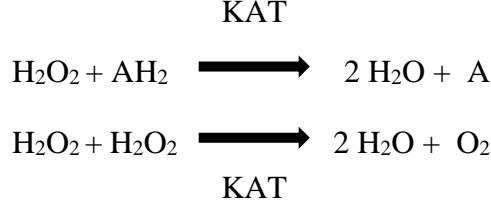
$O_2^{\cdot-}$, dismutasyon reaksiyonunda SOD tarafından oksijen ve H_2O_2 'e dönüştürülür (McCord, Keele, ve Fridovich, 1971). Bugüne kadar organizmalarda yaygın olarak ifade edilen üç farklı SOD türü kabul edilmiştir. Cu/Zn-SOD (SOD1) sitoplazma ve nükleer bölmelerde bulunurken, Mn-SOD (SOD2) mitokondride ifade edilir (Weisiger ve Fridovich, 1973). SOD1 ve SOD2, sırasıyla dimerik ve homotetramerik proteinlerdir. EC-SOD (SOD3), hücre dışı boşlukta bulunan tetramerik bir glukoproteindir (Marklund, 1982; Marklund, Holme, ve Hellner, 1982).



2.3.1.6.2.1.2. KAT

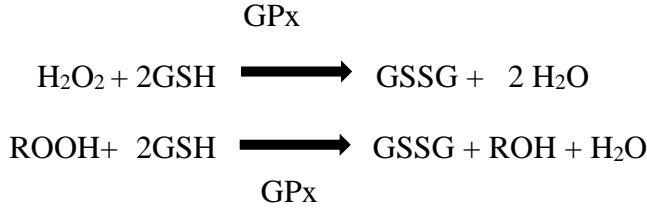
Katalaz en önemli antioksidan enzimlerden biridir. Hemen hemen tüm aerobik organizmalarda bulunur. Katalaz, iki hidrojen peroksit molekülünü iki aşamalı bir reaksiyonda (Deisseroth ve Dounce, 1970) bir oksijen molekülüne (von Ossowski, Hausner, ve Loewen, 1993) ve iki su molekülüne ayırır. Reaksiyon mekanizmasının ilk adımı, bir hidrojen peroksit molekülünün indirgenmesini içerir (Ivancich, Jouve, Sartor, ve Gaillard, 1997). İkinci adım reaksiyonda, serbest enzim, bir elektron donöründen (hidrojen peroksitin ikinci molekülü) iki elektron transferiyle oksijen ve suya indirgenir (Deisseroth ve Dounce, 1970).

Üç farklı katalaz türü vardır. Tek işlevli heme içeren enzim en yaygın olanıdır. Tüm aerobik organizmalarda bulunur. İki işlevli katalaz-peroksidaz, doğası nispeten daha az bulunan ikinci sınıfa aittir. Bu enzim ayrıca bir hem grubu içerir. Yapısal ve sekans benzerlikleri ile bitki peroksidazları ile yakından ilgilidir. Üçüncü sınıf, hem grubu içermeyen Mn içeren katalaz grubuna aittir.



2.3.1.6.2.1.3. *Glutasyon peroksidaz*

Glutasyon peroksidazlar (GPX'ler), hidrojen peroksidi suya indirgemek için önemli olan bir 8 (GPX1-8) enzim grubudur. GPX'ler, GSH'yi indirgeyici ajan olarak kullanan ve antioksidan işlevi için selenyum gerektiren selenosistein enzimleridir (Flohe, Gunzler, ve Schock, 1973; Rotruck vd., 1973).



2.3.1.6.2.2. *Enzimatik olmayan antioksidanlar*

A vitamini veya retinol, karaciğerde üretilen bir karotenoiddir ve β-karotenin parçalanmasından kaynaklanır. A vitamini, peroksidasyonu lipidlere yayılmadan önce peroksil radikallerini doğrudan bağlayabilir (Jee, Lim, Park, ve Kim, 2006). CoQ10, lipid peroksil radikallerinin oksidatif etkisini nötralize edebilir ve E vitamini rejenere edebilir (Fan vd., 2017). C Vitamini süperoksit radikal anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikal, singlet oksijen ve reaktif nitrojen oksidin temizlenmesinde etkilidir (Barros, Nunes, Gonçalves, Bennett, ve Silva, 2011). E vitamini, reaktif olmayan ve oksidatif zincir reaksiyonunu devam ettiremeyen tokoferoksil radikalleri oluşturan peroksil radikallerine fenolik hidrojeni sağlayarak lipid peroksidasyonunu durdurur (Tabassum, Bristow, ve Venkateswaran, 2010).

Antioksidatif işlevi olan en önemli mineraller selenyum ve çinkodur. Mineraller, enzimlerin aktivitesini sürdürmek için önemli olan antioksidan enzimlerin bileşenleridir (Tabassum vd., 2010). Çinko, bir elektron vericisi olarak NADPH kullanarak oksijenden singlet oksijen radikalının üretimini katalize eden NADPH oksidazların bir inhibitörüdür. Çinko ayrıca TNF- α ile indüklenen NF- κ B aktivasyonunu inhibe eden etkili bir antiinflamatuvar ve antioksidan ajan olarak işlev görür (A. S. Prasad, Bao, Beck, Kucuk, ve Sarkar, 2004). Vitaminler ve mineraller dışında ürik asit, bilirubin ve melatonin gibi birçok metabolitin antioksidan işlevi vardır.

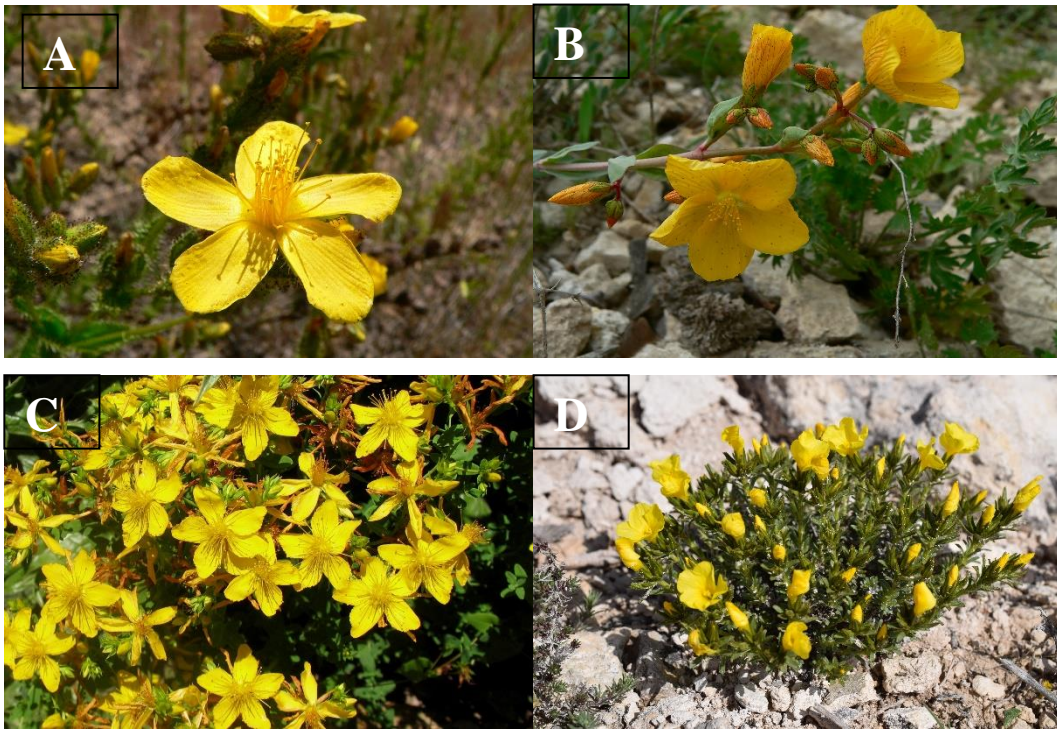
Flavonoidler, flavonoller, antosiyaninler, izoflavonoidler, flavanonlar ve flavonlardan oluşur. Flavonoidlerin antioksidan aktivitesi, fonksiyonel grupların yapı bazında düzenlenmesine bağlıdır. Hidroksil gruplarının hem konfigürasyonu hem de toplam sayısı, antioksidan aktivite mekanizmasını önemli ölçüde etkiler (Heim, Tagliaferro, ve Bobilya, 2002). B halkası hidroksil konfigürasyonu, ROS süpürmenin en önemli belirleyicisidir (Rice-Evans, Miller, ve Paganga, 1996). Fenolik asitler, hidroksisinnamik ve hidroksibenzoik asitlerden oluşur. Bitki materyallerinde her yerde bulunurlar ve bazen esterler ve glukozitler olarak bulunurlar. Hidroksil ve peroksil radikalleri, süperoksit anyonları ve peroksinitritler üzerinde radikal temizleyici aktiviteye sahiptirler (Terpinc vd., 2011).

2.4. *Hypericum* Cinsi

Bu cins, kutuplar, çöller ve tropik bölgelerin alçak rakımlı alanları dışında tüm dünyada geniş bir dağılıma sahiptir (Meseguer ve Sanmartín, 2012; Robson ve NKB, 1977).

Hypericum cinsine dahil türler dünyanın birçok yerinde anti-inflamatuvar, anti-bakteriyel ve yatıştırıcı etkilerinden dolayı tedavi amacıyla kullanılmaktadırlar (Çırak, Kevseroğlu, ve Ayan, 2007). *Hypericum* türleri, ağrı kesici, antidepresan, antioksidan vb. olarak kullanılan bol miktarda biyoaktif ikincil metabolitlere sahiptir. Bu da *Hypericum* cinsinin geleneksel tıpta yaygın kullanımını sağlamıştır (Assadi, Zarrindast, Jouyban, ve Samini, 2011; Avato, 2005; Kaçar, Göksu, ve Azkan, 2008; SENTURK vd., 2013). Ayrıca fitokimyasal çeşitliliği nedeniyle ABD ve Avrupa'da bitkisel ürünler olarak ekonomik bir değere sahiptirler (Crockett ve Robson, 2011).

Türkiye, % 41 endemizm oranıyla *Hypericum* türleri için önemli gen merkezlerinden biridir (Crockett, 2012; Meseguer ve Sanmartín, 2012; Nürk ve Crockett, 2011). Türkiye'ye endemik 40 takson bulunmaktadır (Özhatay, Kültür, ve Gürdal, 2011). Halk arasında kantaron, binbirdelik otu, yaraotu, kuzukıran vb. adlarla anılmaktadırlar (Baytop, 1999). *Hypericum* türleri içerisinde en yaygın olanı *Hypericum perforatum* L.'dur. Bu çalışmada kullanılan diğer bitkiler *Hypericum adenotrichum*, *Hypericum aviculariifolium* ve *Hypericum sechmenii* olup, gövde üstü yapısı ve çiçekleri şekil 2.2.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. *H. adenotrichum* (A), *H. aviculariifolium* (B), *H. perforatum* (C), *H. sechmenii* (D) bitkilerinin gövde üstü ve çiçek yapıları (Ocak, Savaroglu, Erkara, ve Koyuncu, 2009; Ocak, Öztürk ve Kara, 2017)

2.4.1. *Hypericum perforatum*

Hypericum perforatum L. batı Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Asya'da yaygın olan beş yapraklı, sarı çiçekli, çok yıllık bir ottur (Wichtl, 2004). Çiçeklerin yakından incelendiğinde, parmaklar arasına sürüldüğünde kırmızı bir leke oluşturan küçük siyah noktalar ortaya çıkar. Bu kırmızı pigment, hiperisin içerir. Işığa tutulan

bitkinin yaprakları bir dizi parlak, yarı saydam nokta gösterir. Bu delikli görünüm, perforatum türünün isminin kaynağıdır. Bitki şu anda Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika, Avustralya ve Çin'de yetiştirilmektedir (Blumenthal, Goldberg, ve Brinckmann, 2000). Bitkinin toprak üstü kısımları çiçeklenme mevsiminde hasat edilir ve modern, standartlaştırılmış özütlerde kullanılır.

2.4.1.1. Aktif bileşenler

Hypericum perforatum karmaşık ve çeşitli bir kimyasal yapıya sahiptir. Bileşenler arasında uçucu yağlar (α -pinen ve sineol dahil %0,05 ile 0,3), antrakinonlar, karotenoidler, kumarin, flavonoidler (%0,5-1,0, hiperisit, kersetin ve rutin dahil), naftodianthronlar (%0,1-0,3, bunların %80 -% 90'ı hiperisin ve psödohiperisin), karbolik asitler, floroglukinler (%3'e kadar hiperforin), ksantonlar ve proantosiyandinlerdir (Wichtl, 2004). Farmakolojik çalışmalarda daha önce en çok ilgiyi naftodianthron, hiperisin ve psödohiperisin almıştır (Schulz, Hänsel, ve Tyler, 2001).

2.4.1.2. Etki mekanizmaları

Hypericum perforatum antidepresan etkisi için birkaç nörotransmitter ve hormonu içeren bir dizi önerilen mekanizma mevcuttur. Başlangıçta, monoamin oksidazın (MAO) inhibisyonunun esas olarak hiperisine bağlı olduğu birincil etki modu olduğuna inanılıyordu (Hölzl vd., 1989; Suzuki, Katsumata, Oya, Bladt, ve Wagner, 1984).

Son birkaç yıldır dikkat, *Hypericum perforatum* ve onu oluşturan hiperforinin sinaptosomal geri alımını engelleme kabiliyetine kaymıştır (Müller, Rolli, Schäfer, ve Hafner, 1997; Müller vd., 1998). İki farklı ilaç uygulamasının ardından kortizol seviyelerinde bir artış olduğunu gösteren iki insan farmakolojik çalışması *Hypericum perforatum* ekstrelerinin son zamanlarda önerilen bu etki mekanizmasını desteklediği bildirilmiştir (Franklin ve Cowen, 2001; Schüle, Baghai, Ferrera, ve Laakmann, 2001).

Hiperforinin ayrıca gram pozitif bakterilere ve çok sayıda virüse karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu özellik muhtemelen uçucu yağlara, floroglukinollere ve flavonoid bileşenlerine atfedilir ve organizmanın hücre zarının belirli bileşenlerini bozan bir foto-aktivasyon sürecini içerebilir (Lenard, Rabson, ve Vanderoef, 1993; Weber, Murray, North, ve Wood, 1994). Tümör

hücreleri tarafından alındığında hiperisin, oksijen varlığında reaksiyona girer ve kötü huylu hücre ölümüyle sonuçlanan çoklu apoptoz yolunu aktive eder (Hadjur, Richard, Parat, Favier, ve Jardon, 1995; Thomas, MacGill, Miller, ve Pardini, 1992).

2.4.2. *Hypericum adenotrichum*

Kuzeybatı Türkiye'de kuru otlaklarda ve taşlık yerlerde yabancı olarak yetişen çok yıllık otsu bir bitki olan *Hypericum adenotrichum* Spach, endemik türlerden biridir. Sapları 7-32 cm uzunluğunda, dik veya yatık konumdadır. Yapraklar 7–26 mm, dikdörtgen veya düzdür. Sarı çiçekleri, yapraklar gibi çok sayıda ve hafif siyah noktalıdır (Davis, 1970).

Hypericum bitkilerinin başlıca fitomedikinal bileşiklerinin, floroglukinol türevleri hiperforin ve adhiperforin, naftodianthron, hiperisin ve psödohiperisin, flavonoid hiperosit, rutin, kuersitrin, kersetin ve biapigenin gibi fenolikler ve geniş bir klorojen dizisine sahip olan fenilpropik asitler olduğu düşünülmektedir (Cüneyt Çirak, Radušienė, Ivanauskas, ve Janulis, 2007; Greeson, Sanford, ve Monti, 2001). *Hypericum adenotrichum* üzerine yapılan çalışmada hiperforin, hiperisin, psödohiperisin, klorojenik asit, rutin, hiperosit, kuersitrin, kuersetin, kemferol, apigenin-7-O-glikosid ve amentoflavon belirlenmiştir (Sarimahmut vd., 2016).

H. adenotrichum 'un buhar uçucularının ana bileşen olarak germakren D (% 38) içerdiği ve toplam bileşiklerin % 93'ünü temsil eden kırk beş bileşiğin tanımlandığı bildirilmiştir (Erken, Malyer, Demirci, Demirci, ve Baser, 2001).

Ayrıca, *H. adenotrichum* Spach. hücre tipine bağlı olarak sitotoksik ve genotoksik aktivite göstermiştir (Sarimahmut vd., 2016) ve güçlü p53'ten bağımsız anti-neoplastik özellikler sergilemiştir (Özmen vd., 2009).

2.4.3. *Hypericum aviculariifolium*

H. aviculariifolium GC ve GC-MS analizleri, bu bitkinin toplam 41 bileşene sahip olduğunu, β -pinen (% 3,6), germakren D (% 8,5) ve α -pinenin (% 52,1) baskın bileşenler olduğunu göstermiştir. Ek olarak, yağlardaki monoterpen konsantrasyonları seskiterpenlerden daha yüksek bulunmuştur (Yuce ve Bagci, 2012). Bu bitkinin uçucu bileşenlerinin GC-FID ve GC-MS analizleri, toplamda 56, 49 ve 50 EO bileşeni olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde, aynı türün bu iki popülasyonu arasındaki önemli bileşimsel farklılıklar, ikincil metabolit bileşenlerini etkileyen genetik ajanların önemini göstermektedir (Cirak ve Bertoli, 2013).

2.4.4. *Hypericum sechmenii*

H. sechmenii çok kısıtlı bir alanda dağılım göstermektedir ve incelenen örnekler Eskişehir-Türkiye'de sadece iki yerde bulunmaktadır (Ocak, Savaroglu, Erkara, ve Koyuncu, 2009; Yaylacı, Özgişi, Sezer, Orhanoglu, ve Öztürk, 2013). Bu bitki hakkında literatürde, in vivo veya in vitro, veya kimyasal içerikleriyle ilgili çalışma bulunmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Gereç

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Cerrahi Araştırma Merkez (TICAM) ve Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nda 25.06.2019 tarih, 138 numaralı toplantı ve 744-1 kayıt numaralı onay alınarak yapılmış olup tüm aşamalarında hayvan hakları evrensel bildirgesi kurallarına uyulmuştur.

3.1.1. Deney hayvanları

Çalışmamızda, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi TICAM'inde yetiştirilen 4-5 aylık 250-300 g ağırlığında *Rattus norvegicus* türü Wistar albino ırkı dişi sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar, deney başlangıcından sonuna kadar 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ışıklandırması olan, ortalama 22 ± 2 °C sıcaklık ve % 45-50 nem koşullarına sahip TICAM laboratuvarında bakılmıştır. Deney sürecinde tüm deney hayvanları kafeslerde, standart sıçan pellet yemi ile ad libidum beslenmiş ve hayvanlara her gün taze çeşme suyu verilmiştir.

3.1.2. Kimyasal maddeler

Deney süresince kullanılan kimyasal maddeler aşağıda maddeler halinde verilmiştir:

- LPS *E. coli* serotype 055-B5 (Sigma)
- EDTA (Etilendiamin tetraasetik asit)
- Tris-HCl
- Fosfat tampon çözeltisi (PBS)
- 18F -floro- deoksi- D-glukoz
- Ketamin (%10)
- Potasyum klorür (KCl) (Merck)
- Serum fizyolojik
- *Hypericum perforatum* Ekstrakt

- *Hypericum sechmenii* Ekstrakt
- *Hypericum adenotrichum* Ekstrakt
- *Hypericum aviculariifolium* Ekstrakt
- Rat Superoksit Dismutaz Elisa Kiti (Bioassay E0168Ra)
- Rat Katalaz Elisa Kiti (Bioassay E0869Ra)
- Rat MDA Elisa Kiti (Bioassay E0156Ra)
- Rat TNF- α Elisa Kiti (Bioassay E0764Ra)
- Rat NF- $\kappa\beta$ Elisa Kiti (Bioassay E0287Ra)
- Rat IL-6 Elisa Kiti (Bioassay E0135Ra)
- Rat IL-1 β Elisa Kiti (Bioassay E0119Ra)
- Rat Total Protein Elisa Kiti (YL biont YLA1544RA)

3.1.3. Aygıtlar

Deney süresince kullanılan aygıtlar aşağıda maddeler halinde verilmiştir:

- Buz makinesi
- Buzdolabı (+4 $^{\circ}$ C)
- Derin dondurucu (-20 $^{\circ}$ C)
- Derin dondurucu (-80 $^{\circ}$ C)
- Elisa reader (BioLab)
- Enjektör (5 ml, 10 ml)
- Etüv (Nüve NT 715)
- Hassas terazi (Precisa-125A)
- Hayvan kafesi
- Homojenizatör (IKA-Ultra -Turrax T25)
- Laboratuvar saati
- Manyetik karıştırıcı (Nüve)
- Operasyon takımı

- Otomatik pipetler
- Parafilm
- pH metre
- Santrifüj tüpleri
- Soğutmalı santrifüj (Heraeus Megafuge 1.0. R)
- Spektrofotometre (Shimadzu UV-1601)
- Spektrofotometre tüpleri (1 ml, 2 ml)
- Su banyosu (Nüve)
- Vorteks mikser (Restch)
- Mikropipet ucu (1-200 mikrolitre, 100-1000 mikrolitre AXIGEN)
- EDTA'lı tüp (5 ml)
- Jelli Tüp (5 ml)
- Pastör pipeti (ISOLAB)
- İnsülin iğnesi
- Gavaj iğnesi
- Biograph 6 Hires PET/BT (Siemens, Knoxville, Tennessee, USA)

3.2. Yöntem

3.2.1. Deney grupları ve doz miktarları

Çalışmada 4-5 aylık, 70 adet Wistar albino ırkı dişi sıçan kullanıldı. Her deney grubunda 7 hayvan olacak şekilde, 10 adet deney grubu, rastgele seçilen sıçanlar tarafından oluşturuldu. Deney grupları ve uygulanan maddeler Tablo 3.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Deney gruplarına uygulanan maddeler ve miktarları.

GRUP NO	GRUPLAR	n	UYGULANAN MADDELER
1	Kontrol Grubu	7	SF (i.p.)
2	İnflamasyon	7	LPS (E.coli serotype 055-B5) 1 mg/kg, SF içinde çözülerek (i.p.)
3	<i>Hypericum perforatum</i>	7	150 mg/kg <i>H. Perforatum</i> ekstrakt(i.g) (7 gün)
4	İnflamasyon + <i>Hypericum perforatum</i>	7	LPS (E.coli serotype 055-B5) 1 mg/kg, SF içinde çözülerek (i.p.) + 150 mg/kg <i>H. Perforatum</i> ekstrakt(i.g) (7 gün)
5	<i>Hypericum adenotrichum</i>	7	150 mg/kg <i>H. adenotrichum</i> ekstrakt (i.g) (7 gün)
6	İnflamasyon + <i>Hypericum adenotrichum</i>	7	LPS (E.coli serotype 055-B5) 1 mg/kg, SF içinde çözülerek (i.p.) +150 mg/kg <i>H. adenotrichum</i> ekstrakt (i.g) (7 gün)
7	<i>Hypericum aviculariifolium</i>	7	150 mg/kg <i>H. aviculariifolium</i> ekstrakt (i.g) (7 gün)
8	İnflamasyon + <i>Hypericum aviculariifolium</i>	7	LPS (E.coli serotype 055-B5) 1 mg/kg, SF içinde çözülerek (i.p.) + 150 mg/kg <i>H. aviculariifolium</i> ekstrakt (i.g) (7 gün)
9	<i>Hypericum sechmenii</i>	7	150 mg/kg <i>H. sechmenii</i> ekstrakt (i.g) (7 gün)
10	İnflamasyon + <i>Hypericum sechmenii</i>	7	LPS (E.coli serotype 055-B5) 1 mg/kg, SF içinde çözülerek (i.p.) + 150 mg/kg <i>H. sechmenii</i> ekstrakt (i.g) (7 gün)

3.2.2. Deney planı ve uygulamalar

Deneylerde LPS'nin (E.coli serotype 055-B5, Sigma), toz halindeki ticari formu kullanıldı. Hayvanlara uygulanmak üzere serum fizyolojik içerisinde çözüldü. İnflamasyonun oluşturulması için; sıçanlara 1 mg/kg dozunda LPS serum fizyolojik içerisinde çözülerek verildi. Son ekstre uygulamasını takip eden 8. saatte hayvanlar FDG-PET taramasına alındı.

FDG-PET taramasında sıçanların karaciğer, akciğer dokularında ¹⁸FFDG tulumunun belirlenebilmesi için sıçanlar, ketasol (1 ml/kg) uygulanarak anestezi altına alındı. Anestezi altındaki sıçanlara kardiyak olarak 0,8 ml/kg ¹⁸F-floro- deoksi-D-glukoz (FDG) enjekte edildi. FDG enjeksiyonundan yarım saat sonra organlardaki ¹⁸F-FDG tutulumu, FDGPET (Biograph 6 Hires PET/BT Siemens, Knoxville, Tennessee, USA) cihazı kullanılarak görüntülendi.

Görüntülemenin ardından hayvanlar, ketamin/ksilazin anestezisi altında kalplerinden kan alınarak öldürüldü. Kan örnekleri eritrosit hemolizatlarının hazırlanması için EDTA'lı tüplere, organ doku örnekleri ise homojenatların hazırlanması için viallere alındı. Protokole uygun olarak hazırlanan eritrosit hemolizatları ile karaciğer ve böbrek doku örneklerinden hazırlanan homojenatlarda grupların MDA, SOD, KAT, NF-k β , TNF- α ve hemolizatta, IL-1 β ve IL-6 seviyeleri belirlendi.

3.2.3. Bitkilerin toplanması

H. Perforatum, *H. Adenotrichum* ve *H. Aviculariifolium* 13 Haziran 2019 tarihinde, Büyükyayla girişi, ağaçlandırma sahası Kırka/Eskişehir bölgesinde toplandı (*Dere vd., 2013; Sezer, Öztürk, Ocak, ve Koyuncu, 2017*). Bitkilerin tanısı, toplanması ve kurutulması safhaları Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Biyoloji A.D. Öğretim Üyesi Prof. Dr. Atilla OCAK'ın gözetiminde gerçekleştirildi.

H. Sechmenii, 14 Haziran 2019 tarihinde Sivrihisar çıkışı, Günyüzü (Arayit dağı)'nde toplandı (Ocak vd., 2009).

– 100-150 gr kurutulmuş ve toz haline getirilmiş *H. perforatum*, *H. adenotrichum*, *H. aviculariifolium* ve *H. sechmenii* ağırlıklarının hacim olarak 3 katı metanolda 40 °C 'de ultrasonikatörde 4 saat bekletildi

– Oluşan süspansiyon 4500 rpm de 20 dakika çevrildi.

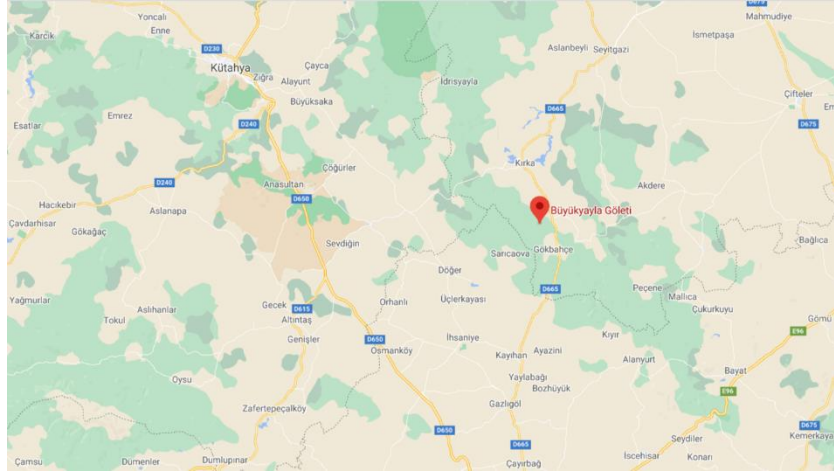
– Süpernatant alındı ve pellet tekrardan metanolla yıkanarak tekrar santrifüj edildi.

– 2. santrifüjden elde edilen süpernatant alındı. Pellet tekrar yıkanarak 3. kez santrifüj edildi ve süpernatantlar toplandı.

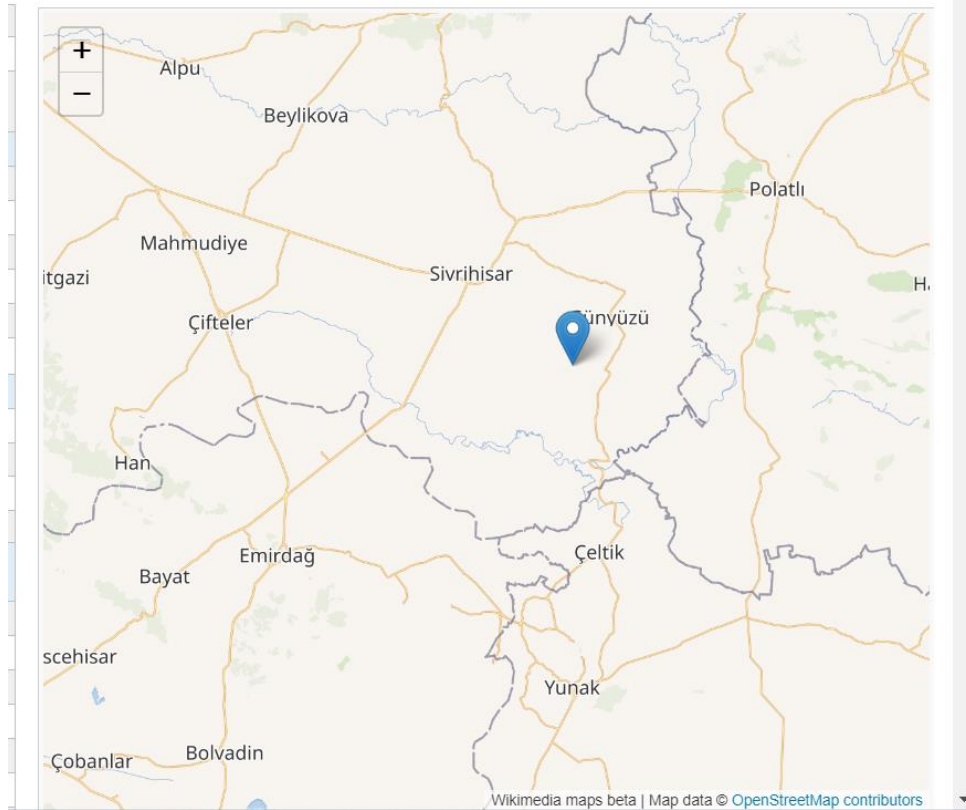
– Toplanan süpernatantlar filtre kağıdı ile süzüldü.

– Ekstraktların kurutulması için, hızlıca -80 °C'ye kaldırıldı.

– Dondurulmuş ekstraktlar daha sonra çeker ocakta vakum altında, 40-50 °C'de kurutuldu.



Şekil 3.1. *H. adenotrichum*, *H. aviculariifolium* ve *H. sechmenii* toplama alanı (Dere vd., 2013; Sezer vd., 2017)



Şekil 3.2. *H. sechmenii* toplama alanı (Ocak vd., 2009).

– Elde edilen fenolik bileşiklerin ışığa hassas olması nedeniyle, koyu renkli şişelerde son konsantrasyonu 200 mg/1 ml olacak şekilde hazırlanarak, -20 °C’de deneyde kullanılana kadar saklandı.

– Literatürde Wistar albino türü sıçanlara verilen dozlar çeşitli literatürlerde 50-300 mg/kg olduğundan, 150 mg/kg olarak seçildi (Arokiyaraj, Balamurugan, ve Augustian, 2011; Cao, Wang, Xiu, Zhang, ve Li, 2017; Husain, Chatterjee, Singh, ve Kumar, 2011; Klusa, Germane, Nöldner, ve Chatterjee, 2001; Mozaffari vd., 2011).

3.2.4. Örneklerin hazırlanması

3.2.4.1. Eritrosit hemolizatlarının hazırlanması

Eritrosit hemolizatı hazırlanması için Sun ve arkadaşlarının 1988’de yayınladığı yöntem kullanıldı (Sun, Oberley, ve Li, 1988).

- 1) 2 ml’lik EDTA’lı tüplere 2 ml kan çekildi.
- 2) +4 °C’de 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilip plazması ayrıldı.
- 3) Pellet kadar serum fizyolojik (SF) eklenerek +4 °C’de tekrardan 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj gerçekleştirildi.
- 4) Süpernatant atılıp, pellete tekrar SF eklendi ve +4 °C’de tekrardan 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj gerçekleştirildi.
- 5) Süpernatant atılıp, pellete tekrar SF eklendi ve +4 °C’de tekrardan 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj gerçekleştirildi.
- 6) Süpernatant atıldı ve pellet hacmi kadar distile su eklendi.
- 7) +4 °C de 5000 rpm’de 15 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatant alındı ve SOD, MDA, KAT, NF-k β , TNF- α , IL-1 β ve IL-6 ölçümü yapılana kadar -80 °C’de muhafaza edildi.

3.2.4.2. SOD, MDA homojenatlarının hazırlanması

- 1) -80 °C’lik derin dondurucuda saklanan karaciğer ve böbrek doku örneklerinden 0,5 g tartıldı.
- 2) Örnekler SF ile yıkandı.
- 3) Buz dolu bir kap içinde tüplere aktarıldı.

4) Tüp içindeki örnekler daha sonra %1 KCl çözeltisi kullanılarak buz içerisinde ultrasonik homojenizatör cihazında 8000 devirde 10 vuru da homojenize edildi.

5) Daha sonra soğutmalı santrifüj de +4 °C’de 4000 rpm’de 15 dakika santrifüj edildi.

6) Süpernatant kısmı ayrı bir vial e alınarak SOD ve MDA ölçümlerinde kullanılmak üzere -80 °C’de saklandı.

3.2.4.3. KAT, NF-k β , TNF- α homojenatının hazırlanması

1) -80 °C’lik derin dondurucuda saklanan karaciğer ve böbrek doku örneklerinden 0,5 g tartıldı.

2) Dokular parçalanmadan önce PBS (pH 7.4) ile yıkandı.

3) Buz dolu bir kap içinde tüplere aktarıldı.

4) Tüp içerisindeki örnekler, 5 ml.’lik tampon içerisinde (50 mM potasyum fosfat (pH 7.0), 1 mM EDTA) ultrasonik homojenizatör cihazında 8000 devirde 10 vuru da homojenize edildi.

5) Soğutmalı santrifüj de +4 °C’de 10000 g’de 15 dakika santrifüj edildi.

6) Süpernatant kısmı ayrı bir vial e alınarak NF-k β , TNF- α , KAT ölçümlerinde kullanılmak üzere -80 °C’de saklandı.

3.2.5. Enzim aktivitelerinin ölçümü

3.2.5.1. SOD seviyesi ölçümü

SOD seviyesinin belirlenmesi Bioassay Rat Super Oxidase Dismutase Elisa Kit protokolüne göre gerçekleştirilmiştir. Özetle basamaklar aşağıdaki gibidir:

- 0.75, 1.5, 3, 6, 12 ve 24 ng/ml standart solüsyonları, 24 ng/ml’lik stok solüsyonundan seri dilüsyonlarla hazırlandı.

- Standartlar 50 μ l hacimle dublike olarak Elisa kuyucuklarına eklendi.

- Hemolizat, karaciğer ve böbrek örnekleri diğer kuyucuklara 40 μ l olarak eklendi.

- Örneklerin yer aldığı kuyucuklara 10 μ l anti-SOD antikoru eklendi.

- 50 µl streptavidin-horseradish peroksidaz (HRP) standart ve örneklerin olduğu kuyucuğa eklendi. Plate karıştırılarak, üstü kapatıldı ve 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi.

- İnkübasyondan sonra, kuyucuklar 5 defa yıkama solüsyonuyla yıkandı.

- Yıkamadan sonra bütün kuyucuklara 50 µl A substrat solüsyonu ve sonrasında 50 µl B substrat solüsyonu eklendi.

- Plate tekrar kapatılarak karanlıkta 37 °C'de 10 dakika bekletildi.

- Bütün kuyucuklara 50 µl Durdurma solüsyonu eklendi ve mavi rengin anında sarıya dönüştüğü gözlemlendi.

- Elisa okuyucusunda optik yoğunluk (OD) 450 nm'de 10 dakika içerisinde okundu.

- Absorbans değerlerinden blank değeri çıkartıldı.

- Standartların optik yoğunluk ve konsantrasyonları kullanılarak standart grafikleri çizildi ve diğer örneklerin konsantrasyonları bu grafiğe göre belirlendi.

3.2.5.2. CAT seviyesi ölçümü

CAT seviyesinin belirlenmesi Bioassay Catalase Elisa Kit protokolüne göre gerçekleştirilmiştir. Özetle basamaklar aşağıdaki gibidir:

- 10, 20, 40, 80, 160 ve 320 ng/ml standart solüsyonları, 320 ng/ml'lik stok solüsyonundan seri dilüsyonlarla hazırlandı.

- Standartlar 50 µl hacimle dublike olarak Elisa kuyucuklarına eklendi.

- Hemolizat, karaciğer ve böbrek örnekleri diğer kuyucuklara 40 µl olarak eklendi.

- Örneklerin yer aldığı kuyucuklara 10 µl anti-CAT antikoru eklendi.

- 50 µl streptavidin-HRP standart ve örneklerin olduğu kuyucuğa eklendi. Plate karıştırılarak, üstü kapatıldı ve 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi.

- İnkübasyondan sonra, kuyucuklar 5 defa yıkama solüsyonuyla yıkandı.

- Yıkamadan sonra bütün kuyucuklara 50 µl A substrat solüsyonu ve sonrasında 50 µl B substrat solüsyonu eklendi.

- Plate tekrar kapatılarak karanlıkta 37 °C'de 10 dakika bekletildi.

- Bütün kuyucuklara 50 µl Durdurma solüsyonu eklendi ve mavi rengin anında sarıya dönüştüğü gözlemlendi.

- Elisa okuyucusunda OD 450 nm'de 10 dakika içerisinde okundu.

- Absorbans değerlerinden blank değeri çıkartıldı.
- Standartların optik yoğunluk ve konsantrasyonları kullanılarak standart grafikleri çizildi ve diğer örneklerin konsantrasyonları bu grafiğe göre belirlendi.

3.2.5.3. MDA seviyesi ölçümü

MDA seviyesinin belirlenmesi Bioassay Rat MDA Elisa Kit protokolüne göre gerçekleştirilmiştir. Özetle basamaklar aşağıdaki gibidir:

- 0.4, 0.8, 1.6, 3.2, 6.4 ve 12.8 nmol/ml standart solüsyonları, 12.8 nmol/ml'lik stok solüsyonundan seri dilüsyonlarla hazırlandı.
- Standartlar 50 µl hacimle dublike olarak Elisa kuyucuklarına eklendi.
- Hemolizat, karaciğer ve böbrek örnekleri diğer kuyucuklara 40 µl olarak eklendi.
- Örneklerin yer aldığı kuyucuklara 10 µl anti-MDA antikoru eklendi.
- 50 µl streptavidin-HRP standart ve örneklerin olduğu kuyucuğa eklendi. Plate karıştırılarak, üstü kapatıldı ve 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyondan sonra, kuyucuklar 5 defa yıkama solüsyonuyla yıkandı.
- Yıkamadan sonra bütün kuyucuklara 50 µl A substrat solüsyonu ve sonrasında 50 µl B substrat solüsyonu eklendi.
- Plate tekrar kapatılarak karanlıkta 37 °C'de 10 dakika bekletildi.
- Bütün kuyucuklara 50 µl Durdurma solüsyonu eklendi ve mavi rengin anında sarıya dönüştüğü gözlemlendi.
- Elisa okuyucusunda OD 450 nm'de 10 dakika içerisinde okundu.
- Absorbans değerlerinden blank değeri çıkartıldı.
- Standartların optik yoğunluk ve konsantrasyonları kullanılarak standart grafikleri çizildi ve diğer örneklerin konsantrasyonları bu grafiğe göre belirlendi.

3.2.5.4. NF-kβ seviyesi ölçümü

NF-kβ seviyesinin belirlenmesi Bioassay Rat NF-kβ Elisa Kit protokolüne göre gerçekleştirilmiştir. Özetle basamaklar aşağıdaki gibidir:

- 0.75, 1.5, 3, 6, 12 ve 24 ng/ml standart solüsyonları, 24 ng/ml'lik stok solüsyonundan seri dilüsyonlarla hazırlandı.
- Standartlar 50 µl hacimle dublike olarak Elisa kuyucuklarına eklendi.

- Hemolizat, karaciğer ve böbrek örnekleri diğer kuyucuklara 40 µl olarak eklendi.
- Örneklerin yer aldığı kuyucuklara 10 µl anti-NF-κβ antikoru eklendi.
- 50 µl streptavidin-HRP standart ve örneklerin olduğu kuyucuğa eklendi. Plate karıştırılarak, üstü kapatıldı ve 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyondan sonra, kuyucuklar 5 defa yıkama solüsyonuyla yıkandı.
- Yıkamadan sonra bütün kuyucuklara 50 µl A substrat solüsyonu ve sonrasında 50 µl B substrat solüsyonu eklendi.
- Plate tekrar kapatılarak karanlıkta 37 °C'de 10 dakika bekletildi.
- Bütün kuyucuklara 50 µl Durdurma solüsyonu eklendi ve mavi rengin anında sarıya dönüştüğü gözlemlendi.
- Elisa okuyucusunda optik yoğunluk OD 450 nm'de 10 dakika içerisinde okundu.
- Absorbans değerlerinden blank değeri çıkartıldı.
- Standartların optik yoğunluk ve konsantrasyonları kullanılarak standart grafikleri çizildi ve diğer örneklerin konsantrasyonları bu grafiğe göre belirlendi.

3.2.5.5. TNF-α seviyesi ölçümü

TNF-α seviyesinin belirlenmesi Bioassay Rat TNF-α Elisa Kit protokolüne göre gerçekleştirilmiştir. Özetle basamaklar aşağıdaki gibidir:

- 40, 80, 160, 320, 640 ve 1280 ng/ml standart solüsyonları, 1280 ng/ml'lik stok solüsyonundan seri dilüsyonlarla hazırlandı.
- Standartlar 50 µl hacimle dublike olarak Elisa kuyucuklarına eklendi.
- Hemolizat, karaciğer ve böbrek örnekleri diğer kuyucuklara 40 µl olarak eklendi.
- Örneklerin yer aldığı kuyucuklara 10 µl anti-TNF-α antikoru eklendi.
- 50 µl streptavidin-HRP standart ve örneklerin olduğu kuyucuğa eklendi. Plate karıştırılarak, üstü kapatıldı ve 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyondan sonra, kuyucuklar 5 defa yıkama solüsyonuyla yıkandı.
- Yıkamadan sonra bütün kuyucuklara 50 µl A substrat solüsyonu ve sonrasında 50 µl B substrat solüsyonu eklendi.
- Plate tekrar kapatılarak karanlıkta 37 °C'de 10 dakika bekletildi.

- Bütün kuyucuklara 50 µl Durdurma solüsyonu eklendi ve mavi rengin anında sarıya dönüştüğü gözlemlendi.

- Elisa okuyucusunda OD 450 nm'de 10 dakika içerisinde okundu.

- Absorbans değerlerinden blank değeri çıkartıldı.

- Standartların optik yoğunluk ve konsantrasyonları kullanılarak standart grafikleri çizildi ve diğer örneklerin konsantrasyonları bu grafiğe göre belirlendi.

3.2.5.6. IL-1β seviyesi ölçümü

IL-1β seviyesinin belirlenmesi Bioassay Rat Interleukin -1β Elisa Kit protokolüne göre gerçekleştirilmiştir. Özetle basamaklar aşağıdaki gibidir:

- 300, 600, 1200, 2400, 4800 ve 9600 pg/ml standart solüsyonları, 9600 pg/ml'lik stok solüsyonundan seri dilüsyonlarla hazırlandı.

- Standartlar 50 µl hacimle dublike olarak Elisa kuyucuklarına eklendi.

- Hemolizat örnekleri diğer kuyucuklara 40 µl olarak eklendi.

- Örneklerin yer aldığı kuyucuklara 10 µl anti-IL-1β antikoru eklendi.

- 50 µl streptavidin-HRP standart ve örneklerin olduğu kuyucuğa eklendi. Plate karıştırılarak, üstü kapatıldı ve 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi.

- İnkübasyondan sonra, kuyucuklar 5 defa yıkama solüsyonuyla yıkandı.

- Yıkamadan sonra bütün kuyucuklara 50 µl A substrat solüsyonu ve sonrasında 50 µl B substrat solüsyonu eklendi.

- Plate tekrar kapatılarak karanlıkta 37 °C'de 10 dakika bekletildi.

- Bütün kuyucuklara 50 µl Durdurma solüsyonu eklendi ve mavi rengin anında sarıya dönüştüğü gözlemlendi.

- Elisa okuyucusunda OD 450 nm'de 10 dakika içerisinde okundu.

- Absorbans değerlerinden blank değeri çıkartıldı.

- Standartların optik yoğunluk ve konsantrasyonları kullanılarak standart grafikleri çizildi ve diğer örneklerin konsantrasyonları bu grafiğe göre belirlendi.

3.2.5.7. IL-6 seviyesi ölçümü

IL-6 seviyesinin belirlenmesi Bioassay Rat Interleukin 6 Elisa Kit protokolüne göre gerçekleştirilmiştir. Özetle basamaklar aşağıdaki gibidir:

- 1.5, 3, 6, 12, 24 ve 48 ng/L standart solüsyonları, 48 ng/L'lik stok solüsyonundan seri dilüsyonlarla hazırlandı.

- Standartlar 50 µl hacimle dublike olarak Elisa kuyucuklarına eklendi.
- Hemolizat örnekleri diğer kuyucuklara 40 µl olarak eklendi.
- Örneklerin yer aldığı kuyucuklara 10 µl anti-IL-6 antikoruna eklendi.
- 50 µl streptavidin-HRP standart ve örneklerin olduğu kuyucuğa eklendi. Plate karıştırılarak, üstü kapatıldı ve 37 °C’de 60 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyondan sonra, kuyucuklar 5 defa yıkama solüsyonuyla yıkandı.
- Yıkamadan sonra bütün kuyucuklara 50 µl A substrat solüsyonu ve sonrasında 50 µl B substrat solüsyonu eklendi.
- Plate tekrar kapatılarak karanlıkta 37 °C’de 10 dakika bekletildi.
- Bütün kuyucuklara 50 µl Durdurma solüsyonu eklendi ve mavi rengin anında sarıya dönüştüğü gözlemlendi.
- Elisa okuyucusunda OD 450 nm’de 10 dakika içerisinde okundu.
- Absorbans değerlerinden blank değeri çıkartıldı.
- Standartların optik yoğunluk ve konsantrasyonları kullanılarak standart grafikleri çizildi ve diğer örneklerin konsantrasyonları bu grafiğe göre belirlendi.

3.2.5.8. Toplam protein ölçümü

Toplam protein miktarı, YL biont (cat no: YLA1544RA) protokolüne göre gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen basamaklar özetle:

- 62,5, 125, 250, 500, 1000 ve 2000 µg/ml standart solüsyonları, 2000 µg/ml’lik stok solüsyonundan seri dilüsyonlarla hazırlandı.
- Standartlar 50 µl hacimle dublike olarak Elisa kuyucuklarına eklendi.
- Kan, Karaciğer ve Böbrek örnekleri diğer kuyucuklara 40 µl olarak eklendi.
- Örneklerin yer aldığı kuyucuklara 10 µl TP antikorları eklendi.
- 50 µl streptavidin-HRP standart ve örneklerin olduğu kuyucuğa eklendi. Plate karıştırılarak, üstü kapatıldı ve 37 °C’de 60 dakika inkübe edildi.
- İnkübasyondan sonra, kuyucuklar 5 defa yıkama solüsyonuyla yıkandı.
- Yıkamadan sonra bütün kuyucuklara 50 µl A substrat solüsyonu ve sonrasında 50 µl B substrat solüsyonu eklendi.
- Plate tekrar kapatılarak karanlıkta 37 °C’de 10 dakika bekletildi.
- Bütün kuyucuklara 50 µl Durdurma solüsyonu eklendi ve mavi rengin anında sarıya dönüştüğü gözlemlendi.
- Elisa okuyucusunda OD 450 nm’de 10 dakika içerisinde okundu.

- Absorbans değerlerinden blank değeri çıkartıldı.
- Standartların optik yoğunluk ve konsantrasyonları kullanılarak standart grafikleri çizildi ve diğer örneklerin konsantrasyonları bu grafiğe göre belirlendi.

3.3. ¹⁸F-FDG-PET Analizi

PET kanser tanısı için daha yaygın kullanılsa da, yüksek ateş vakalarında odak yerinin bulunmasında, inflamasyon temelli vaskülit durumlarda, ateroskleroz durumunda plağın yerinin tespitinde, Alzheimer vb. demans hastalıklarının tanısında ve doğrulamasında, epilepside ve paraneoplastik sendromların taramaları amacıyla da kullanılmaktadır (Brady vd., 2008; Krause vd., 2007). Vücuda enjekte edilen bir radyofarmasötik ajanın metabolik ve fonksiyonel değişimlerinin görüntülenmesi prensibine dayanmaktadır. PET görüntüleme de en yaygın kullanılan ajan bir glukoz analogu olan ¹⁸F-FDG' dir. ¹⁸FDG, hücre içerisine glukozun alınmasından sorumlu olan taşıma proteinleriyle alınır. Hücre içerisine alınan ¹⁸FDG, glikoliz aşamasının ilk enzimi olan heksokinaz ile fosfatlanır. Fosfatlanmış ¹⁸FDG, glukozun aksine glikolizin diğer basamaklarına ilerleyemez ve defosforilasyonunun oldukça yavaş olması nedeniyle hücre içerisinde birikimi zamanla artar. Bu nedenle kanser hücreleri ve benzer şekilde enerji tüketiminin yüksek olduğu hücrelerde ¹⁸FDG tutulumu daha fazla görülür. İnflamasyon alanlarında da yüksek ¹⁸FDG tutulumu gözlenmektedir (Brady vd., 2008).

Sonucun değerlendirilmesi: ¹⁸FDG kalbe enjekte edildi ve 1 saat beklendikten sonra PET görüntülemesi gerçekleştirildi. PET değerlendirmelerinde dokudaki aktivite konsantrasyonu ($\mu\text{Cu/g}$), enjekte edilen doz (mCu) ve vücut ağırlıkları da gram cinsinden hesaplandı. Öncelikle geri plana göre artmış olan alanlar görsel olarak belirlendi ve sonrasında semikantitatif değerlendirme gerçekleştirildi. Artmış olan dokulardaki tutulum "Standart Tutulum Değeri" (SUD) olarak hesaplandı. Bu şekilde tutulum sayısal verilerle elde edildi.

SUD maks = Seçilen alanın ortalama aktivitesi (mCi/ml) /Enjekte edilen doz (mCi) / vücut ağırlığı (kg)

3.4. İstatistiksel Analiz

Her bir değişkenin tanımlayıcı istatistikleri yapılarak "Aritmetik Ortalama \pm Standart Sapma" şeklinde verildi. Her bir değişken için önce parametrik test varsayımlarından verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk, varyansların homojenliği yönünden ise Levene testi ile kontrol edildi. Her bir değişken için gruplar arası farklılığın önem kontrolü tek yönlü varyans (ANOVA) ile yapıldı. Farklılığın anlamlı bulunduğu değişkenler için gruplar arası değerlendirme için (post-hoc) Tukey testinden yararlandı. Tüm istatistiksel analizler minimum %5 hata payı ile incelendi. İstatistiksel analizler için IBM SPSS 21.0 paket programından yararlandı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda LPS ile oluşturulan deneysel inflamasyon modelinde, *Hypericum perforatum*, *Hypericum adenotrichum*, *Hypericum aviculariifolium* ve *Hypericum sechmenii*'nin etkilerini, ilk olarak karaciğerde FDG-PET taraması sonuçlarını, karaciğer ve böbrekte SOD, MDA, KAT, NF- κ B ve TNF- α seviyelerini, kanda SOD, MDA, KAT, NF- κ B, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 seviyelerini analiz ederek araştırdık. Bu amaçla, 1 gruba kontrol olarak serum fizyolojik, 1 gruba 1 mg/kg LPS inflamasyon grubu, 4 gruba yukarıda belirtilen *Hypericum* türlerinin ekstraktları ve 4 gruba da 1 mg/kg LPS enjeksiyonundan 24 saat sonra 7 gün boyunca günlük ilgili *Hypericum* ekstraktları gavaj yoluyla verilmiştir. İnflamasyon durumunu belirlemek için PET taramasına her gruptan 1 adet sıçana ketamin anestezisi uygulanarak 18F -floro-deoksi- D-glukoz (0,8 ml/kg) intrakardiyak olarak verildi ve 1 saat içerisinde görüntüleme işlemine tabi tutuldu.

4.1. Karaciğer Homojenatına Ait Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirmeler

4.1.1. Karaciğer homojenatında MDA seviyeleri

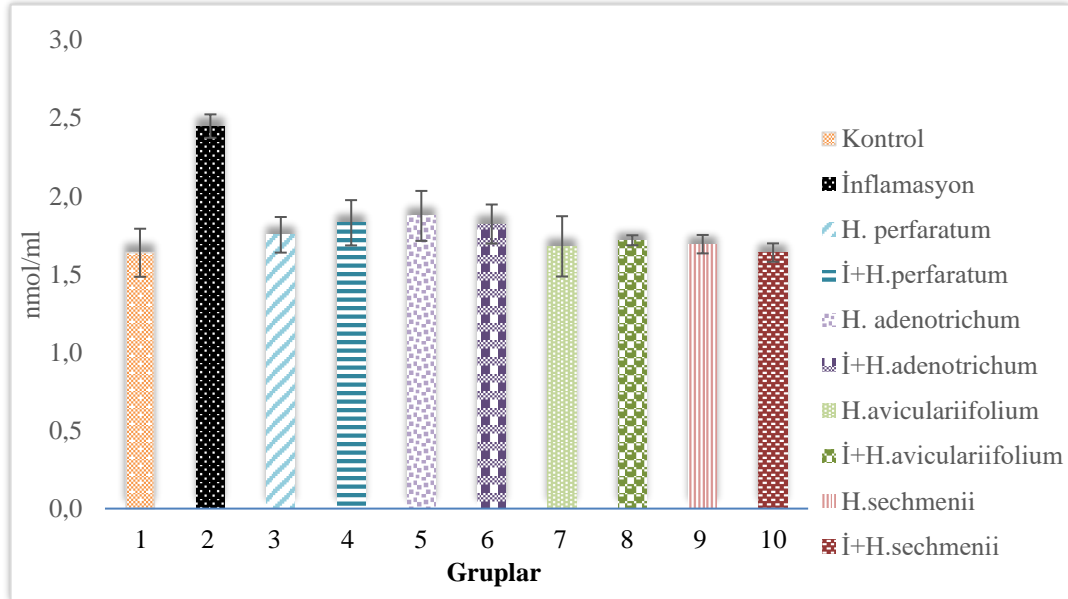
Karaciğer homejenatlarında MDA seviyeleri nmol/ml olarak ölçülmüş olup, 1. grupta 1.64 ± 0.15 , 2. grupta 2.45 ± 0.08 , 3. grupta 1.75 ± 0.11 , 4. grupta 1.83 ± 0.15 , 5. grupta 1.78 ± 0.16 , 6. grupta 1.82 ± 0.13 , 7. grupta 1.68 ± 0.19 , 8. grupta 1.72 ± 0.03 , 9. grupta 1.69 ± 0.06 ve 10. grupta 1.64 ± 0.06 olarak bulunmuştur. (Tablo 4.1., Şekil 4.1.). Gruplar arası kıyaslama yapıldığında:

- 2. gruba (2.45 ± 0.08) göre, 1. (1.64 ± 0.15), 3. (1.75 ± 0.11), 4. (1.83 ± 0.15), 5. (1.87 ± 0.16), 6. (1.82 ± 0.13), 7. (1.68 ± 0.19), 8. (1.72 ± 0.03), 9. (1.69 ± 0.06) ve 10. (1.64 ± 0.06) gruplarda çok önemli düzeyde ($p < 0.001$) fark bulunmuştur.

Tablo 4.1. Karaciğer homojenatında MDA değerleri.

Grup no	Gruplar	n	MDA (nmol/ml) Ortalama± Standart sapma	Çoklu Karşılaştırma										
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1	Kontrol	7	1.64±0.15		***	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
2	İnflamasyon	7	2.45±0.08	***		***	***	***	***	***	***	***	***	***
3	<i>H. perforatum</i>	7	1.75±0.11	ns	***		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
4	İ+ <i>H. perforatum</i>	7	1.83±0.15	ns	***	ns		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
5	<i>H. adenotrichum</i>	7	1.78±0.16	ns	***	ns	ns		ns	ns	ns	ns	ns	ns
6	İ+ <i>H. adenotrichum</i>	7	1.82±0.13	ns	***	ns	ns	ns		ns	ns	ns	ns	ns
7	<i>H. aviculariifolium</i>	7	1.68±0.19	ns	***	ns	ns	ns	ns		ns	ns	ns	ns
8	İ+ <i>H. aviculariifolium</i>	7	1.72±0.03	ns	***	ns	ns	ns	ns	ns		ns	ns	ns
9	<i>H. sechmenii</i>	7	1.69±0.06	ns	***	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns	ns
10	İ+ <i>H. sechmenii</i>	7	1.64±0.06	ns	***	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns

ns p>0,05 * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001



Şekil 4.1. Karaciğer homojenatında MDA değerleri

4.1.2. Karaciğer homejenatında SOD seviyeleri

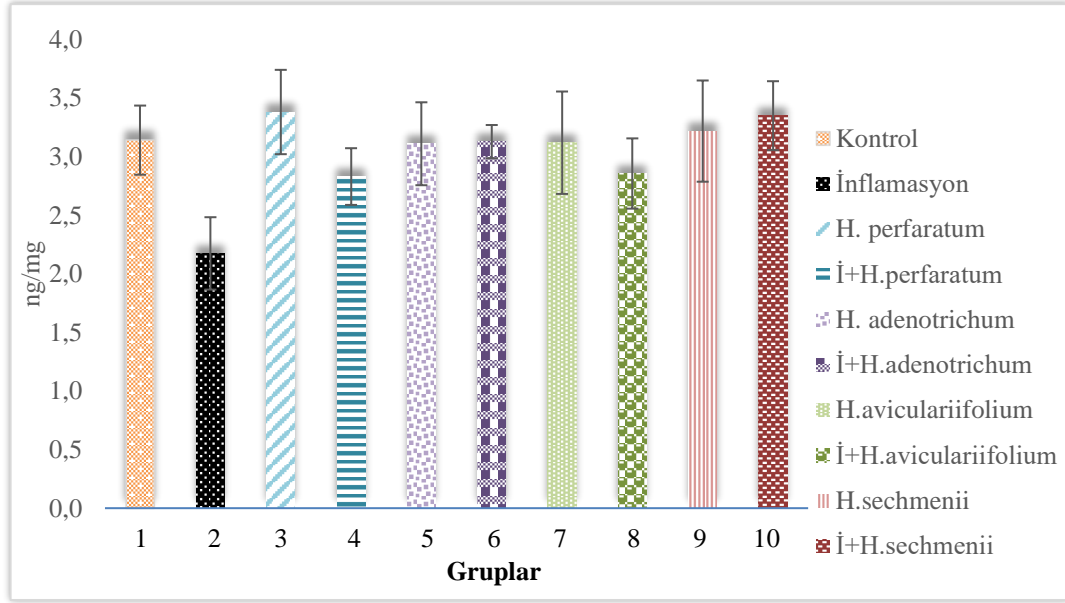
Karaciğer homejenatlarında SOD seviyeleri ng/mg protein olarak ölçülmüş olup, 1. grupta 3.14±0.30, 2. grupta 2.18±0.31, 3. grupta 3.38±0.36, 4. grupta 2.83±0.24, 5. grupta 3.11±0.35, 6. grupta 3.13±0.14, 7. grupta 3.12±0.44, 8. grupta 2.86±0.30, 9. grupta 3.22±0.43 ve 10. grupta 3.35±0.29 olarak bulunmuştur. (Tablo 4.2., Şekil 4.2.). Gruplar arası kıyaslama yapıldığında:

- 2. gruba (2.18±0.31) göre, 1. (3.14±0.30), 3. (3.38±0.36), 5. (3.11±0.35), 6. (3.13±0.14), 7. (3.12±0.44), 8. (2.86±0.30), 9. (3.22±0.43), 10. (3.35±0.29) gruplarda çok önemli düzeyde (p<0,001) ve 4. (2.83±0.24) grupta anlamlı düzeyde (p<0,05) fark bulunmuştur.

Tablo 4.2. Karaciğer homejenatında SOD değerleri.

Grup no	Gruplar	n	SOD (ng/mg) Ortalama± Standart sapma	Çoklu Karşılaştırma									
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Kontrol	7	3.14±0.30		***	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
2	İnflamasyon	7	2.18±0.31	***		***	*	***	***	***	**	***	***
3	<i>H. perforatum</i>	7	3.38±0.36	ns	***		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
4	İ+ <i>H.perforatum</i>	7	2.83±0.24	ns	*	ns		ns	ns	ns	ns	ns	ns
5	<i>H. adenotrichum</i>	7	3.11±0.35	ns	***	ns	ns		ns	ns	ns	ns	ns
6	İ+ <i>H. adenotrichum</i>	7	3.13±0.14	ns	***	ns	ns	ns		ns	ns	ns	ns
7	<i>H. aviculariifolium</i>	7	3.12±0.44	ns	***	ns	ns	ns	ns		ns	ns	ns
8	İ+ <i>H. aviculariifolium</i>	7	2.86±0.30	ns	**	ns	ns	ns	ns	ns		ns	ns
9	<i>H. sechmenii</i>	7	3.22±0.43	ns	***	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns
10	İ+ <i>H. sechmenii</i>	7	3.35±0.29	ns	***	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	

ns p>0,05 * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001



Şekil 4.2. Karaciğer homojenatında SOD değerleri

4.1.3. Karaciğer homojenatında KAT seviyeleri

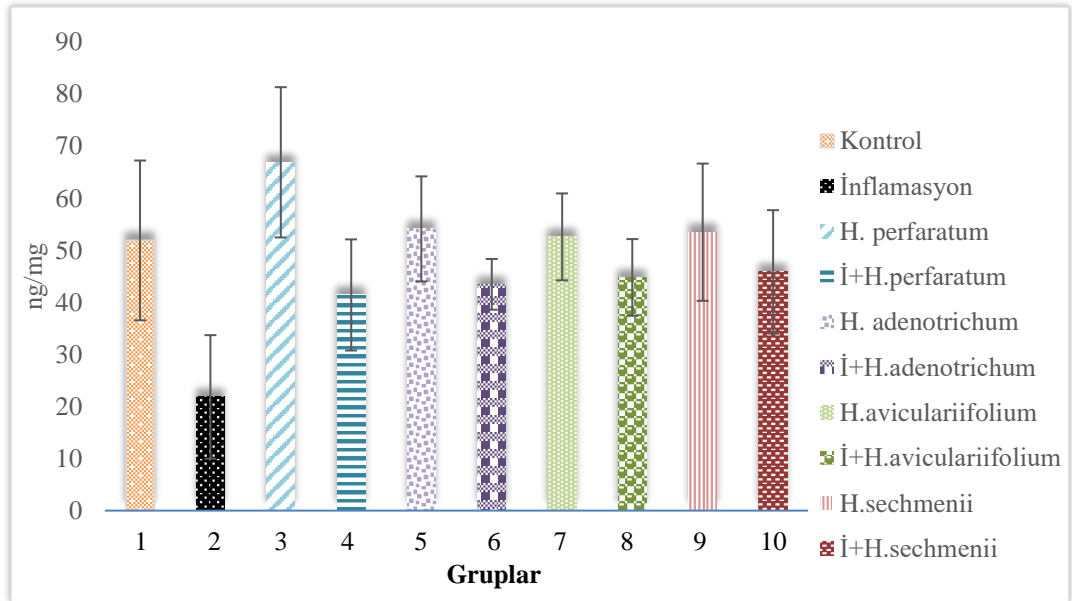
Karaciğer homejenatlarında KAT seviyeleri ng/mg protein olarak ölçülmüş olup, 1. grupta 51.90 ± 15.35 , 2. grupta 21.83 ± 11.86 , 3. grupta 66.89 ± 14.43 , 4. grupta 41.42 ± 10.67 , 5. grupta 54.10 ± 10.90 , 6. grupta 43.46 ± 4.87 , 7. grupta 52.58 ± 8.34 , 8. grupta 44.79 ± 7.35 , 9. grupta 53.47 ± 13.18 ve 10. grupta 45.85 ± 11.86 olarak bulunmuştur. (Tablo 4.3., Şekil 4.3.). Gruplar arası kıyaslama yapıldığında:

- 2. gruba (21.83 ± 11.86) göre, 1. (51.90 ± 15.35), 3. (66.89 ± 14.43), 5. (54.10 ± 10.90), 7. (52.58 ± 8.34) ve 9. (53.47 ± 13.18) gruplarda çok önemli düzeyde ($p < 0,001$), 8. (44.79 ± 7.35) ve 10. (45.85 ± 11.86) gruplarda önemli düzeyde ($p < 0,01$), 4. (41.42 ± 10.67) ve 6. (43.46 ± 4.87) gruplarda anlamlı düzeyde ($p < 0,05$)
- 3. gruba (66.89 ± 14.43) göre, 4. (41.42 ± 10.67) ve 6. (43.46 ± 4.87) gruplarda önemli düzeyde ($p < 0,01$), 8. (44.79 ± 7.35) ve 10. (45.85 ± 11.86) gruplarda anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) fark bulunmuştur.

Tablo 4.3. Karaciğer homojenatında KAT değerleri.

Grup no	Gruplar	n	KAT (ng/mg) Ortalama ±Standart sapma	Çoklu Karşılaştırma										
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1	Kontrol	7	51.90±15.35		***	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
2	İnflamasyon	7	21.83±11.86	***		***	*	***	*	***	**	***	**	
3	<i>H. perforatum</i>	7	66.89±14.43	ns	***		**	ns	**	ns	*	ns	*	
4	İ+ <i>H.perforatum</i>	7	41.42±10.67	ns	*	**		ns	ns	ns	ns	ns	ns	
5	<i>H. adenotrichum</i>	7	54.10±10.90	ns	***	ns	ns		ns	ns	ns	ns	ns	
6	İ+ <i>H. adenotrichum</i>	7	43.46±4.87	ns	*	**	ns	ns		ns	ns	ns	ns	
7	<i>H. aviculariifolium</i>	7	52.58±8.34	ns	***	ns	ns	ns	ns		ns	ns	ns	
8	İ+ <i>H. aviculariifolium</i>	7	44.79±7.35	ns	**	*	ns	ns	ns	ns		ns	ns	
9	<i>H. sechmenii</i>	7	53.47±13.18	ns	***	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns	
10	İ+ <i>H. sechmenii</i>	7	45.85±11.86	ns	**	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns		

ns p>0,05 * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001



Şekil 4.3. Karaciğer homojenatında KAT değerleri

4.1.4. Karaciğer homejenatında NF-κβ seviyeleri

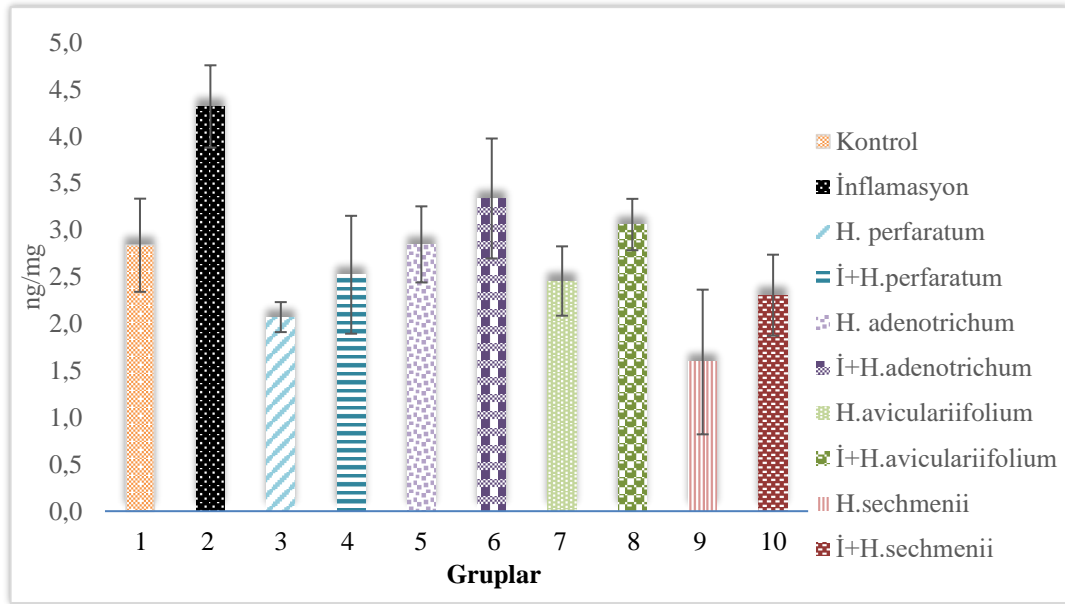
Karaciğer homejenatlarında NF-κβ seviyeleri ng/mg protein olarak ölçülmüş olup, 1. grupta 2.84±0.50, 2. grupta 4.32±0.44, 3. grupta 2.07±0.16, 4. grupta 2.52±0.63, 5. grupta 2.85±0.41, 6. grupta 3.34±0.64, 7. grupta 2.46±0.37, 8. grupta 3.06±0.27, 9. grupta 1.59±0.77 ve 10. grupta 2.31±0.43 olarak bulunmuştur. (Tablo 4.4., Şekil 4.4.). Gruplar arası kıyaslama yapıldığında:

- 2. gruba (4.32±0.44) göre, 1. (2.84±0.50), 3. (2.07±0.16), 4. (2.52±0.63), 5. (2.85±0.41), 7. (2.46±0.37), 8. (3.06±0.27), 9. (1.59±0.77), 10. (2.31±0.43) gruplarda çok önemli düzeyde (p<0,001) ve 6. (3.34±0.64) grupta anlamlı düzeyde (p<0,05)
- 9. gruba (1.59±0.77) göre, 1. (2.84±0.50), 5. (2.85±0.41), 6. (3.34±0.64) ve 8. (3.06±0.27) gruplarda çok önemli düzeyde (p<0,001), 4. (2.52±0.63) grupta anlamlı düzeyde (p<0,05)
- 6. gruba (3.34±0.64) göre, 3. (2.07±0.16) grupta çok önemli düzeyde (p<0,001), 10. (2.31±0.43) grupta önemli düzeyde (p<0,01) ve 7. (2.46±0.37) grupta anlamlı düzeyde (p<0,05)
- 3. gruba (2.07±0.16) göre, 8. (3.06±0.27) grupta anlamlı düzeyde (p<0,05) fark bulunmuştur.

Tablo 4.4. Karaciğer homejenatında NF-κβ değerleri.

Grup no	Gruplar	n	NF-κβ (ng/mg) Ortalama± Standart sapma	Çoklu Karşılaştırma									
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Kontrol	7	2.84±0.50		***	ns	ns	ns	ns	ns	ns	***	ns
2	İnflamasyon	7	4.32±0.44	***		***	***	***	*	***	***	***	***
3	<i>H. perforatum</i>	7	2.07±0.16	ns	***		ns	ns	***	ns	*	ns	ns
4	İ+ <i>H.perforatum</i>	7	2.52±0.63	ns	***	ns		ns	ns	ns	ns	*	ns
5	<i>H. adenotrichum</i>	7	2.85±0.41	ns	***	ns	ns		ns	ns	ns	***	ns
6	İ+ <i>H. adenotrichum</i>	7	3.34±0.64	ns	*	***	ns	ns		*	ns	***	**
7	<i>H. aviculariifolium</i>	7	2.46±0.37	ns	***	ns	ns	ns	*		ns	ns	ns
8	İ+ <i>H. aviculariifolium</i>	7	3.06±0.27	ns	***	*	ns	ns	ns	ns		***	ns
9	<i>H. sechmenii</i>	7	1.59±0.77	***	***	ns	*	***	***	ns	***		ns
10	İ+ <i>H. sechmenii</i>	7	2.31±0.43	ns	***	ns	ns	ns	**	ns	ns	ns	

ns p>0,05 * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001



Şekil 4.4. Karaciğer homojenatında NF-κβ değerleri

4.1.5. Karaciğer homojenatında TNF-α seviyeleri

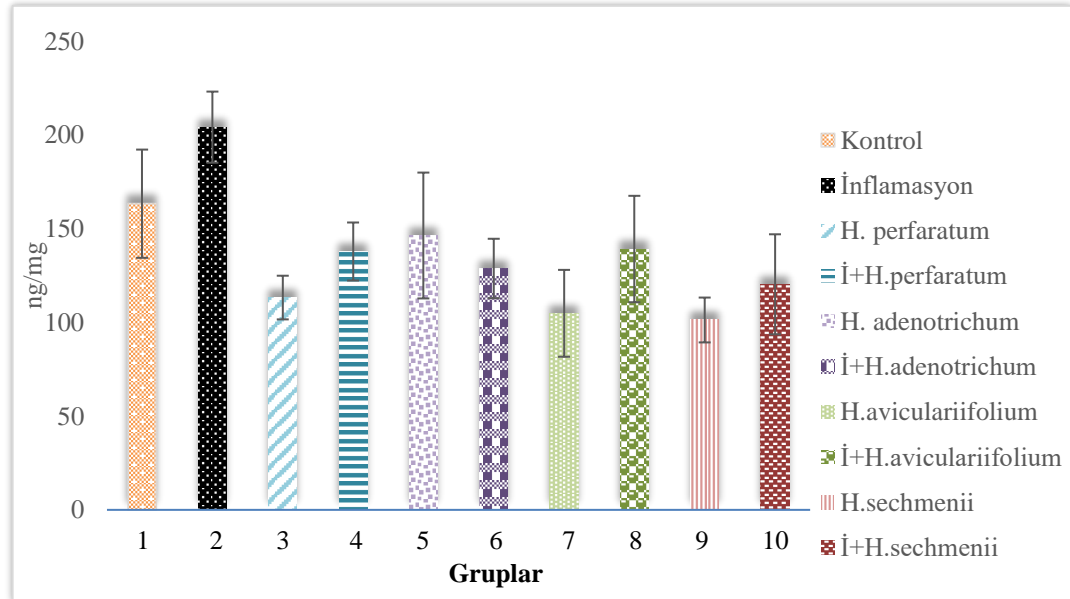
Karaciğer homejenatlarında TNF-α seviyeleri ng/mg protein olarak ölçülmüş olup, 1. grupta 163.3 ± 28 , 2. grupta 204.2 ± 18 , 3. grupta 113.2 ± 11 , 4. grupta 137.8 ± 15 , 5. grupta 146.3 ± 33 , 6. grupta 128.8 ± 15 , 7. grupta 104.8 ± 23 , 8. grupta 139.1 ± 28 , 9. grupta 101.3 ± 28 ve 10. grupta 120.3 ± 26 olarak bulunmuştur. (Tablo 4.5., Şekil 4.5.). Gruplar arası kıyaslama yapıldığında:

- 2. gruba (204.2 ± 18) göre, 3. (113.2 ± 11), 4. (137.8 ± 15), 5. (146.3 ± 33), 6. (128.8 ± 15), 7. (104.8 ± 23), 8. (139.1 ± 28), 9. (101.3 ± 28), 10. (120.3 ± 26) gruplarda çok önemli düzeyde ($p < 0,001$) ve 1. (163.3 ± 28) grupta anlamlı düzeyde ($p < 0,05$)
- 1. gruba (163.3 ± 28) göre, 7. (104.8 ± 23) ve 9. (101.3 ± 28) gruplarda çok önemli düzeyde ($p < 0,001$), 3. (113.2 ± 11) grupta önemli düzeyde ($p < 0,01$) ve 10. (120.3 ± 26) grupta anlamlı düzeyde ($p < 0,05$)
- 5. gruba (146.3 ± 33) göre, 7. (104.8 ± 23) ve 9. (101.3 ± 28) gruplarda anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) fark bulunmuştur.

Tablo 4.5. Karaciğer homojenatında TNF- α değerleri.

Grup no	Gruplar	n	TNF- α (ng/mg) Ortalama \pm Standart sapma	Çoklu Karşılaştırma									
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Kontrol	7	163.3 \pm 28		*	**	ns	ns	ns	***	ns	***	*
2	İnflamasyon	7	204.2 \pm 18	*		***	***	***	***	***	***	***	***
3	<i>H. perforatum</i>	7	113.2 \pm 11	**	***		ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
4	İ+ <i>H.perforatum</i>	7	137.8 \pm 15	ns	***	ns		ns	ns	ns	ns	ns	ns
5	<i>H. adenotrichum</i>	7	146.3 \pm 33	ns	***	ns	ns		ns	*	ns	*	ns
6	İ+ <i>H. adenotrichum</i>	7	128.8 \pm 15	ns	***	ns	ns	ns		ns	ns	ns	ns
7	<i>H. aviculariifolium</i>	7	104.8 \pm 23	***	***	ns	ns	*	ns		ns	ns	ns
8	İ+ <i>H. aviculariifolium</i>	7	139.1 \pm 28	ns	***	ns	ns	ns	ns	ns		ns	ns
9	<i>H. sechmenii</i>	7	101.3 \pm 28	***	***	ns	ns	*	ns	ns	ns		ns
10	İ+ <i>H. sechmenii</i>	7	120.3 \pm 26	*	***	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	

ns p>0,05 * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001



Şekil 4.5. Karaciğer homojenatında TNF- α değerleri

4.2. Böbrek Homojenatına Ait Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirmeler

4.2.1. Böbrek homojenatında MDA seviyeleri

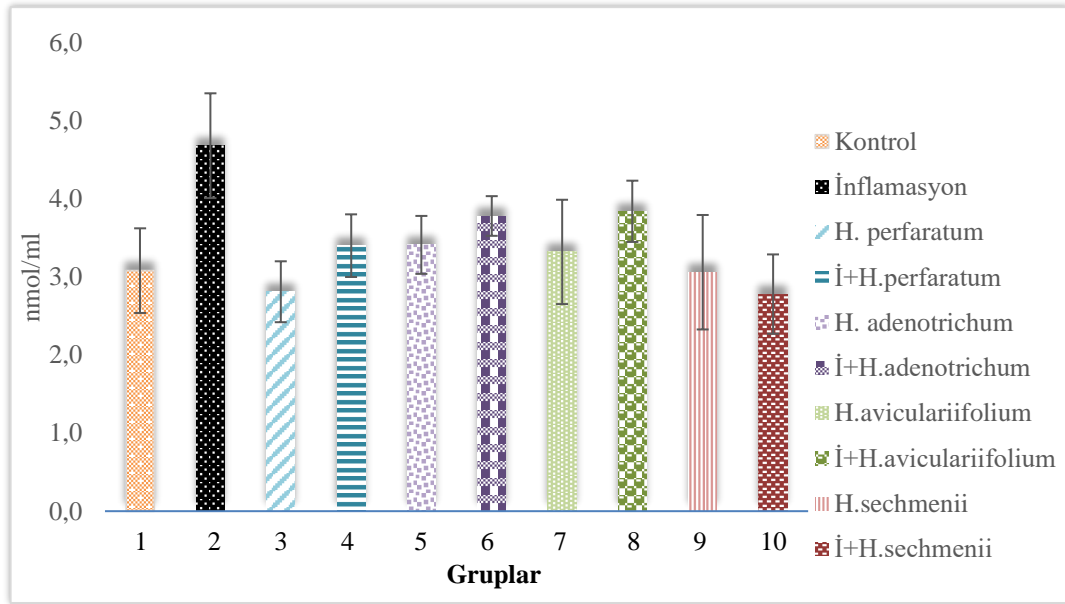
Böbrek homejenatlarında MDA seviyeleri nmol/ml olarak ölçülmüş olup, 1. grupta 3.08 ± 0.54 , 2. grupta 4.68 ± 0.51 , 3. grupta 2.81 ± 0.39 , 4. grupta 3.40 ± 0.40 , 5. grupta 3.41 ± 0.37 , 6. grupta 3.78 ± 0.14 , 7. grupta 3.32 ± 0.67 , 8. grupta 3.84 ± 0.39 , 9. grupta 3.06 ± 0.73 ve 10. grupta 2.78 ± 0.51 olarak bulunmuştur (Tablo 4.6., Şekil 4.6.). Gruplar arası kıyaslama yapıldığında:

- 2. gruba (4.68 ± 0.51) göre, 1. (3.08 ± 0.54), 3. (2.81 ± 0.39), 4. (3.40 ± 0.40), 5. (3.41 ± 0.37), 7. (3.32 ± 0.67), 8. (3.84 ± 0.39), 9. (3.06 ± 0.73) ve 10. (2.78 ± 0.51) gruplarda çok önemli düzeyde ($p < 0,001$), 6. (3.78 ± 0.14) grupta anlamlı düzeyde ($p < 0,05$)
- 3. (2.78 ± 0.51) ve 10. (2.81 ± 0.39) gruplara göre, 6. (3.78 ± 0.14) ve 8. (3.84 ± 0.39) gruplarda anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) fark bulunmuştur.

Tablo 4.6. Böbrek homojenatında MDA değerleri.

Grup no	Gruplar	n	MDA (nmol/ml) Ortalama± Standart sapma	Çoklu Karşılaştırma									
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Kontrol	7	3.08 ± 0.54		***	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
2	İnflamasyon	7	4.68 ± 0.51	***		***	***	***	*	***	ns	***	***
3	<i>H. perforatum</i>	7	2.81 ± 0.39	ns	***		ns	ns	*	ns	*	ns	ns
4	İ+ <i>H.perforatum</i>	7	3.40 ± 0.40	ns	***	ns		ns	ns	ns	ns	ns	ns
5	<i>H. adenotrichum</i>	7	3.41 ± 0.37	ns	***	ns	ns		ns	ns	ns	ns	ns
6	İ+ <i>H. adenotrichum</i>	7	3.78 ± 0.14	ns	*	*	ns	ns		ns	ns	ns	*
7	<i>H. aviculariifolium</i>	7	3.32 ± 0.67	ns	***	ns	ns	ns	ns		ns	ns	ns
8	İ+ <i>H. aviculariifolium</i>	7	3.84 ± 0.39	ns	ns	*	ns	ns	ns	ns		ns	*
9	<i>H. sechmenii</i>	7	3.06 ± 0.73	ns	***	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns
10	İ+ <i>H. sechmenii</i>	7	2.78 ± 0.51	ns	***	ns	ns	ns	*	ns	*	ns	

ns $p > 0,05$ * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$



Şekil 4.6. Böbrek homojenatında MDA değerleri

4.2.2. Böbrek homojenatında SOD seviyeleri

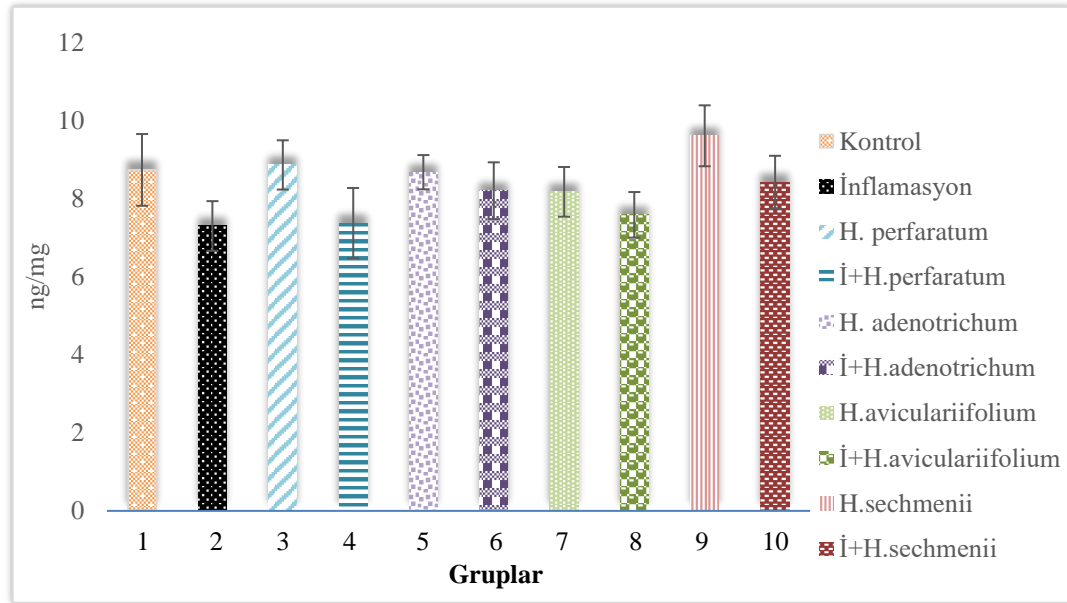
Böbrek homejenatlarında SOD seviyeleri ng/mg protein olarak ölçülmüş olup, 1. grupta 8.73 ± 0.92 , 2. grupta 7.30 ± 0.64 , 3. grupta 8.86 ± 0.63 , 4. grupta 7.37 ± 0.90 , 5. grupta 8.67 ± 0.44 , 6. grupta 8.20 ± 0.73 , 7. grupta 8.17 ± 0.64 , 8. grupta 7.58 ± 0.58 , 9. grupta 9.61 ± 0.78 ve 10. grupta 8.42 ± 0.67 olarak bulunmuştur (Tablo 4.7., Şekil 4.7.). Gruplar arası kıyaslama yapıldığında:

- 2. gruba (7.30 ± 0.64) göre, 9. (9.61 ± 0.78) grupta çok önemli düzeyde ($p < 0,001$), 3. (8.86 ± 0.63) grupta önemli düzeyde ($p < 0,01$), 1. (8.73 ± 0.92) ve 5. (8.67 ± 0.44) gruplarda anlamlı düzeyde ($p < 0,05$)
- 3. gruba (8.86 ± 0.63) göre, 4. (7.37 ± 0.90) grupta önemli düzeyde, 8. (7.58 ± 0.58) grupta anlamlı düzeyde ($p < 0,05$)
- 4. gruba (7.37 ± 0.90) göre, 9. (9.61 ± 0.78) grupta çok önemli düzeyde ($p < 0,001$), 1. (8.73 ± 0.92) ve 5. (8.67 ± 0.44) gruplarda anlamlı düzeyde ($p < 0,05$)
- 9. gruba (9.61 ± 0.78) göre, 8. (7.58 ± 0.58) grupta çok önemli düzeyde ($p < 0,001$), 6. (8.20 ± 0.73) ve 7. (8.17 ± 0.64) gruplarda anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) fark bulunmuştur.

Tablo 4.7. Böbrek homojenatında SOD değerleri.

Grup no	Gruplar	n	SOD (ng/mg) Ortalama± Standart sapma	Çoklu Karşılaştırma										
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1	Kontrol	7	8.73±0.92		*	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
2	İnflamasyon	7	7.30±0.64	*		**	ns	*	ns	ns	ns	***	ns	
3	<i>H. perforatum</i>	7	8.86±0.63	ns	**		**	ns	ns	ns	*	ns	ns	
4	İ+ <i>H. perforatum</i>	7	7.37±0.90	*	ns	**		*	ns	ns	ns	***	ns	
5	<i>H. adenotrichum</i>	7	8.67±0.44	ns	*	ns	*		ns	ns	ns	ns	ns	
6	İ+ <i>H. adenotrichum</i>	7	8.20±0.73	ns	ns	ns	ns	ns		ns	ns	*	ns	
7	<i>H. aviculariifolium</i>	7	8.17±0.64	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns	*	ns	
8	İ+ <i>H. aviculariifolium</i>	7	7.58±0.58	ns	ns	*	ns	ns	ns	ns		***	ns	
9	<i>H. sechmenii</i>	7	9.61±0.78	ns	***	ns	***	ns	*	*	***		ns	
10	İ+ <i>H. sechmenii</i>	7	8.42±0.67	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns		

ns p>0,05 * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001



Şekil 4.7. Böbrek homojenatında SOD değerleri

4.2.3. Böbrek homejenatında KAT seviyeleri

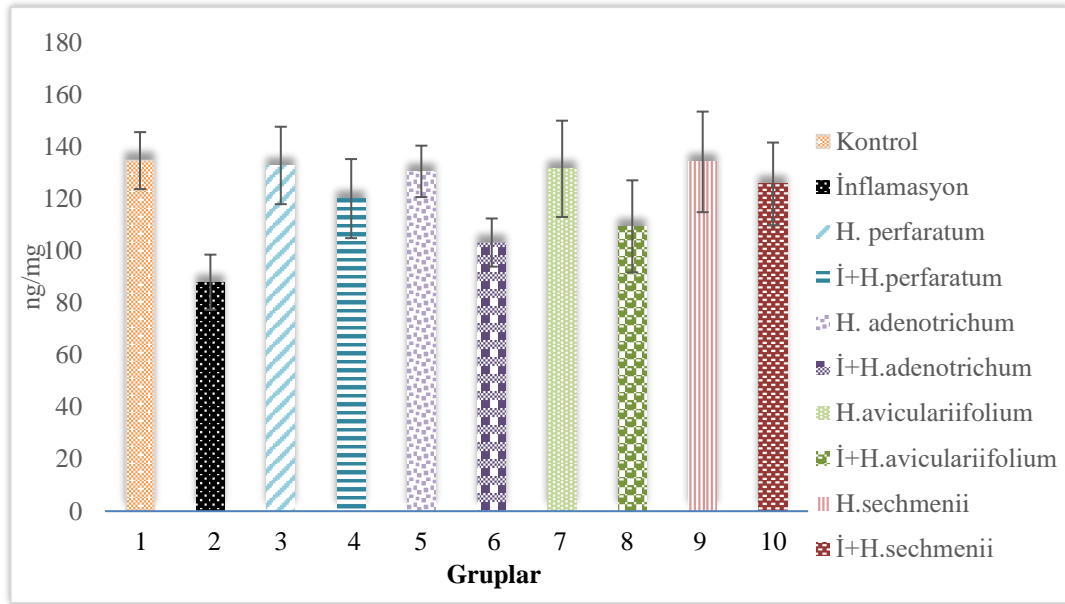
Böbrek homejenatlarında KAT seviyeleri ng/mg protein olarak ölçülmüş olup, 1. grupta 134.6±10.9, 2. grupta 87.9±10.6, 3. grupta 132.8±14.8, 4. grupta 120.1±15.1, 5. grupta 130.5±9.8, 6. grupta 103.2±9.2, 7. grupta 131.5±18.5, 8. grupta 109.4±17.6, 9. grupta 134.2±19.3 ve 10. grupta 125.7±15.8 olarak bulunmuştur (Tablo 4.8., Şekil 4.8.). Gruplar arası kıyaslama yapıldığında:

- 2. gruba (87.9±10.6) göre, 6. (103.2±9.2) ve 8. (109.4±17.6) gruplarda anlamlı fark (p>0,05) bulunmadı, 1. (134.6±10.9), 3. (132.8±14.8), 5. (130.5±9.8), 7. (131.5±18.5), 9. (134.2±19.3) ve 10. (125.7±15.8) gruplarda çok önemli düzeyde (p<0,001), 4. (120.1±15.1) grupta önemli düzeyde (p<0,01)
- 6. gruba (103.2±9.2) göre, 1. (134.6±10.9) ve 9. (134.2±19.3) gruplarda önemli düzeyde (p<0,01), 3. (132.8±14.8), 5. (130.5±9.8) ve 7. (131.5±18.5) gruplarda anlamlı düzeyde (p<0,05) fark bulunmuştur.

Tablo 4.8. Böbrek homejenatında KAT değerleri.

Grup no	Gruplar	n	KAT (ng/mg) Ortalama± Standart sapma	Çoklu Karşılaştırma									
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Kontrol	7	134.6±10.9		***	ns	ns	ns	**	ns	ns	ns	ns
2	İnflamasyon	7	87.9±10.6	***		***	**	***	ns	***	ns	***	***
3	<i>H. perforatum</i>	7	132.8±14.8	ns	***		ns	ns	*	ns	ns	ns	ns
4	İ+ <i>H.perforatum</i>	7	120.1±15.1	ns	**	ns		ns	ns	ns	ns	ns	ns
5	<i>H. adenotrichum</i>	7	130.5±9.8	ns	***	ns	ns		*	ns	ns	ns	ns
6	İ+ <i>H. adenotrichum</i>	7	103.2±9.2	**	ns	*	ns	*		*	ns	**	ns
7	<i>H. aviculariifolium</i>	7	131.5±18.5	ns	***	ns	ns	ns	*		ns	ns	ns
8	İ+ <i>H. aviculariifolium</i>	7	109.4±17.6	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns	ns
9	<i>H. sechmenii</i>	7	134.2±19.3	ns	***	ns	ns	ns	**	ns	ns		ns
10	İ+ <i>H. sechmenii</i>	7	125.7±15.8	ns	***	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	

ns p>0,05 * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001



Şekil 4.8. Böbrek homojenatında KAT değerleri

4.2.4. Böbrek homojenatında NF- κ B seviyeleri

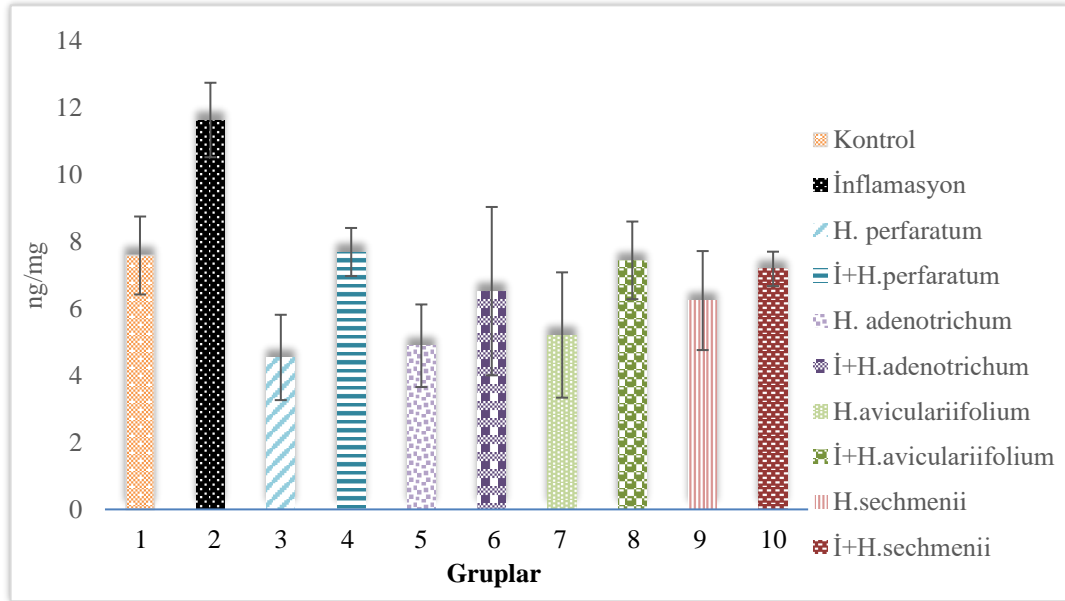
Böbrek homejenatlarında NF- κ B seviyeleri ng/mg protein olarak ölçülmüş olup, 1. grupta 7.59 ± 1.1 , 2. grupta 11.63 ± 1.1 , 3. grupta 4.54 ± 1.2 , 4. grupta 7.69 ± 0.7 , 5. grupta 4.89 ± 1.2 , 6. grupta 6.52 ± 2.5 , 7. grupta 5.21 ± 1.8 , 8. grupta 7.44 ± 1.1 , 9. grupta 6.24 ± 1.4 ve 10. grupta 7.18 ± 0.5 olarak bulunmuştur (Tablo 4.9., Şekil 4.9.). Gruplar arası kıyaslama yapıldığında:

- NF- κ B bakımından, 2. gruba (11.63 ± 1.1) göre, 1. (7.59 ± 1.1), 3. (4.54 ± 1.2), 4. (7.69 ± 0.7), 5. (4.89 ± 1.2), 6. (6.52 ± 2.5), 7. (5.21 ± 1.8), 8. (7.44 ± 1.1), 9. (6.24 ± 1.4) ve 10. (7.18 ± 0.5) gruplarda çok önemli düzeyde ($p < 0,001$)
- 3. gruba (4.54 ± 1.2) göre, 1. (7.59 ± 1.1) ve 4. (7.69 ± 0.7) gruplarda önemli düzeyde ($p < 0,01$), 8. (7.44 ± 1.1) ve 10. (7.18 ± 0.5) gruplarda anlamlı düzeyde ($p < 0,05$)
- 5. gruba (4.89 ± 1.2) göre, 1. (7.59 ± 1.1), 4. (7.69 ± 0.7) ve 8. (7.44 ± 1.1) gruplarda anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) fark bulunmuştur.

Tablo 4.9. Böbrek homojenatında NF- κ B değerleri.

Grup no	Gruplar	n	NF- κ B (ng/mg) Ortalama \pm Standart sapma	Çoklu Karşılaştırma									
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Kontrol	7	7.59 \pm 1.1		***	**	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns
2	İnflamasyon	7	11.63 \pm 1.1	***		***	***	***	***	***	***	***	***
3	<i>H. perforatum</i>	7	4.54 \pm 1.2	**	***		**	ns	ns	ns	*	ns	*
4	İ+ <i>H.perforatum</i>	7	7.69 \pm 0.7	ns	***	**		*	ns	ns	ns	ns	ns
5	<i>H. adenotrichum</i>	7	4.89 \pm 1.2	*	***	ns	*		ns	ns	*	ns	ns
6	İ+ <i>H. adenotrichum</i>	7	6.52 \pm 2.5	ns	***	ns	ns	ns		ns	ns	ns	ns
7	<i>H. aviculariifolium</i>	7	5.21 \pm 1.8	ns	***	ns	ns	ns	ns		ns	ns	ns
8	İ+ <i>H. aviculariifolium</i>	7	7.44 \pm 1.1	ns	***	*	ns	*	ns	ns		ns	ns
9	<i>H. sechmenii</i>	7	6.24 \pm 1.4	ns	***	ns	ns	ns	ns	ns	ns		ns
10	İ+ <i>H. sechmenii</i>	7	7.18 \pm 0.5	ns	***	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	

ns p>0,05 * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001



Şekil 4.9. Böbrek homojenatında NF- κ B değerleri

4.2.5. Böbrek homejenatında TNF- α seviyeleri

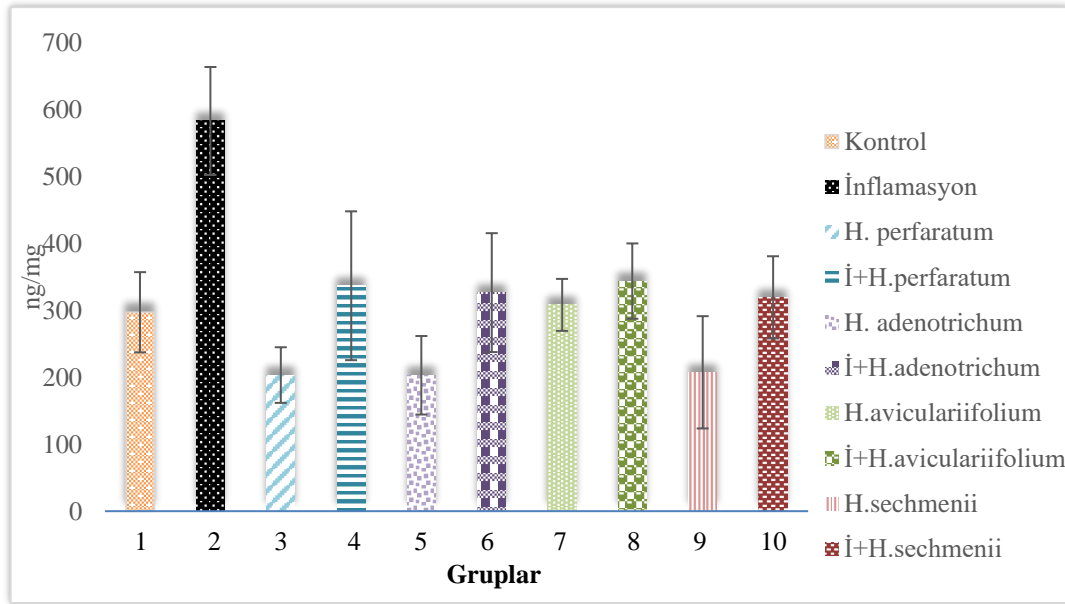
Böbrek homejenatlarında TNF- α seviyeleri ng/mg protein olarak ölçülmüş olup, 1. grupta 297.1 \pm 59, 2. grupta 582.9 \pm 80, 3. grupta 203.3 \pm 41, 4. grupta 336.7 \pm 111, 5. grupta 203.0 \pm 58, 6. grupta 326.5 \pm 88, 7. grupta 308.1 \pm 38, 8. grupta 343.7 \pm 56, 9. grupta 207.4 \pm 83 ve 10. grupta 319.4 \pm 61 olarak bulunmuştur (Tablo 4.10., Şekil 4.10.). Gruplar arası kıyaslama yapıldığında:

- 2. gruba (582.9 \pm 80) göre, 1. (297.1 \pm 59), 3. (203.3 \pm 41), 4. (336.7 \pm 111), 5. (203.0 \pm 58), 6. (326.5 \pm 88), 7. (308.1 \pm 38), 8. (343.7 \pm 56), 9. (207.4 \pm 83) ve 10. (319.4 \pm 61) gruplarda çok önemli düzeyde ($p < 0,001$)
- 3. (203.3 \pm 41), 5. (203.0 \pm 58) ve 9. (207.4 \pm 83) gruplara göre, 4. (336.7 \pm 111) ve 8. (343.7 \pm 56) gruplarda anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) fark bulunmuştur.

Tablo 4.10. Böbrek homejenatında TNF- α değerleri.

Grup no	Gruplar	n	TNF- α (ng/mg) Ortalama \pm Standart sapma	Çoklu Karşılaştırma										
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1	Kontrol	7	297.1 \pm 59		***	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
2	İnflamasyon	7	582.9 \pm 80	***		***	***	***	***	***	***	***	***	***
3	<i>H. perforatum</i>	7	203.3 \pm 41	ns	***		*	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns
4	İ+ <i>H.perforatum</i>	7	336.7 \pm 111	ns	***	*		*	ns	ns	ns	*	ns	ns
5	<i>H. adenotrichum</i>	7	203.0 \pm 58	ns	***	ns	*		ns	ns	ns	*	ns	ns
6	İ+ <i>H. adenotrichum</i>	7	326.5 \pm 88	ns	***	ns	ns	ns		ns	ns	ns	ns	ns
7	<i>H. aviculariifolium</i>	7	308.1 \pm 38	ns	***	ns	ns	ns	ns		ns	ns	ns	ns
8	İ+ <i>H. aviculariifolium</i>	7	343.7 \pm 56	ns	***	*	ns	*	ns	ns		*	ns	ns
9	<i>H. sechmenii</i>	7	207.4 \pm 83	ns	***	ns	*	ns	ns	ns	ns	*		ns
10	İ+ <i>H. sechmenii</i>	7	319.4 \pm 61	ns	***	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	

ns $p > 0,05$ * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$



Şekil 4.10. Böbrek homojenatında TNF- α değerleri

4.3. Hemolizata Ait Bulgular Ve İstatistiksel Değerlendirmeler

4.3.1. Hemolizatta MDA seviyeleri

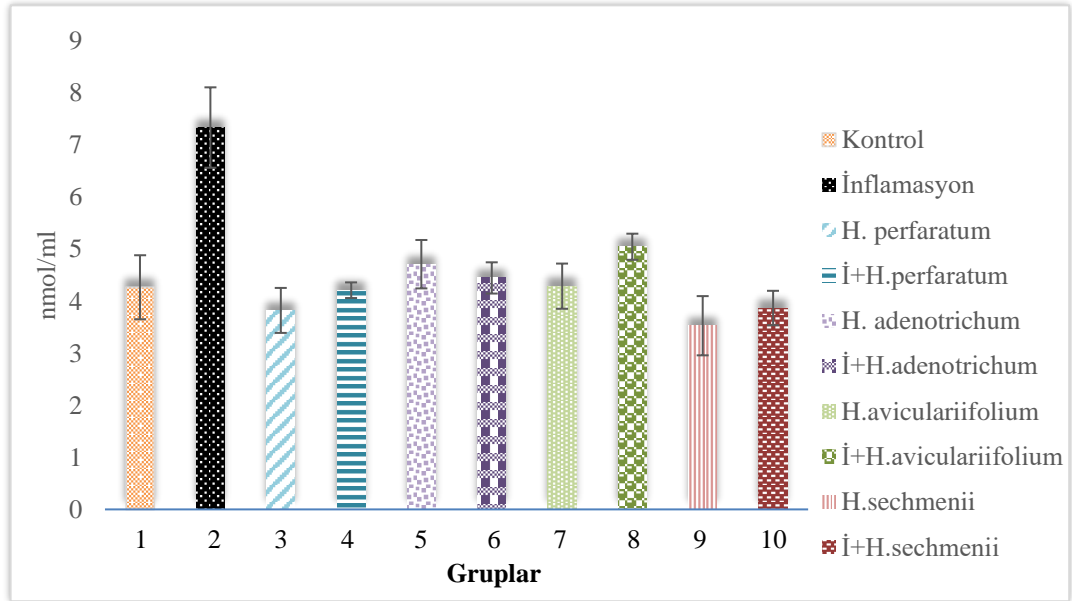
Kan hemolizatında MDA seviyeleri nmol/ml olarak ölçülmüş olup, 1. grupta 4.27 ± 0.62 , 2. grupta 7.34 ± 0.77 , 3. grupta 3.82 ± 0.43 , 4. grupta 4.21 ± 0.15 , 5. grupta 4.71 ± 0.47 , 6. grupta 4.45 ± 0.30 , 7. grupta 4.29 ± 0.43 , 8. grupta 5.05 ± 0.25 , 9. grupta 3.53 ± 0.57 ve 10. grupta 3.87 ± 0.33 olarak bulunmuştur (Tablo 4.11., Şekil 4.11.). Gruplar arası kıyaslama yapıldığında:

- 2. gruba (7.34 ± 0.77) göre, 1. (4.27 ± 0.62), 3. (3.82 ± 0.43), 4. (4.21 ± 0.15), 5. (4.71 ± 0.47), 6. (4.45 ± 0.30), 7. (4.29 ± 0.43), 8. (5.05 ± 0.25), 9. (3.53 ± 0.57) ve 10. (3.87 ± 0.33) gruplarda çok önemli düzeyde ($p < 0,001$)
- 5. gruba (4.71 ± 0.47) göre, 9. grupta (3.53 ± 0.57) çok önemli düzeyde ($p < 0,001$), 3. (3.82 ± 0.43) ve 10. (3.87 ± 0.33) gruplarda anlamlı düzeyde ($p < 0,05$)
- 8. gruba (5.05 ± 0.25) göre, 3. (3.82 ± 0.43) ve 9. (3.53 ± 0.57) gruplarda çok önemli düzeyde ($p < 0,001$) ve 4. (4.21 ± 0.15) grupta anlamlı düzeyde ($p < 0,05$)
- 9. gruba (3.53 ± 0.57) göre, 6. (4.45 ± 0.30) grupta anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) fark bulunmuştur.

Tablo 4.11. Kan Hemolizatında MDA değerleri.

Grup no	Gruplar	n	MDA (nmol/ml) Ortalama± Standart sapma	Çoklu Karşılaştırma									
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Kontrol	7	4.27±0.62		***	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
2	İnflamasyon	7	7.34±0.77	***		***	***	***	***	***	***	***	***
3	<i>H. perforatum</i>	7	3.82±0.43	ns	***		ns	*	ns	ns	***	ns	ns
4	İ+ <i>H.perforatum</i>	7	4.21±0.15	ns	***	ns		ns	ns	ns	*	ns	ns
5	<i>H. adenotrichum</i>	7	4.71±0.47	ns	***	*	ns		ns	ns	ns	***	*
6	İ+ <i>H. adenotrichum</i>	7	4.45±0.30	ns	***	ns	ns	ns		ns	ns	*	ns
7	<i>H. aviculariifolium</i>	7	4.29±0.43	ns	***	ns	ns	ns	ns		ns	ns	ns
8	İ+ <i>H. aviculariifolium</i>	7	5.05±0.25	ns	***	***	*	ns	ns	ns		***	***
9	<i>H. sechmenii</i>	7	3.53±0.57	ns	***	ns	ns	***	*	ns	***		ns
10	İ+ <i>H. sechmenii</i>	7	3.87±0.33	ns	***	ns	ns	*	ns	ns	***	ns	

ns p>0,05 * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001



Şekil 4.11. Kan Hemolizatında MDA değerleri

4.3.2. Hemolizatta SOD seviyeleri

Kan hemolizatında SOD seviyeleri ng/mg protein olarak ölçülmüş olup, 1. grupta 11.74±1.4, 2. grupta 8.62±1.5, 3. grupta 14.33±0.9, 4. grupta 11.64±1.3, 5. grupta 12.68±0.4, 6. grupta 13.84±1.7, 7. grupta 11.98±1.9, 8. grupta 11.25±0.9, 9. grupta

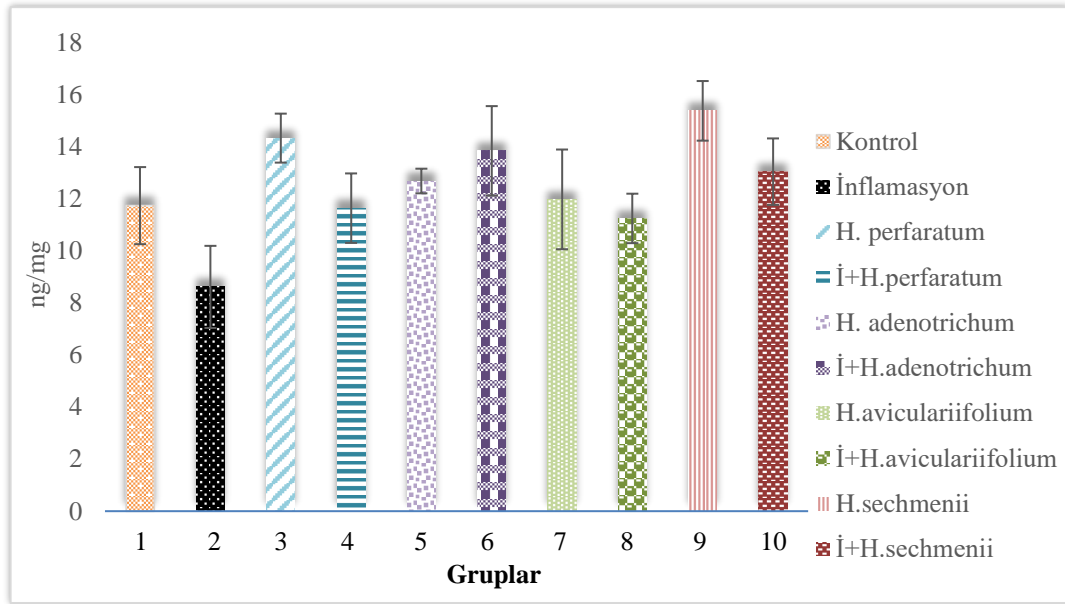
15.38±1.1 ve 10. grupta 13.04±1.2 olarak bulunmuştur (Tablo 4.12., Şekil 4.12.). Gruplar arası kıyaslama yapıldığında:

- 2. gruba (8.62±1.5) göre, 3. (14.33±0.9), 5. (12.68±0.4), 6. (13.84±1.7), 7. (11.98±1.9), 9. (15.38±1.1) ve 10. (13.04±1.2) gruplarda çok önemli düzeyde (p<0,001), 1. (11.74±1.4) ve 4. (11.64±1.3) gruplarda önemli düzeyde (p<0,01), 8. (11.25±0.9) grupta anlamlı düzeyde (p<0,05)
- 3. gruba (14.33±0.9) göre, 8. (11.25±0.9) grupta önemli düzeyde (p<0,01) ve 4. (11.64±1.3) grupta anlamlı düzeyde (p<0,05)
- 6. gruba (13.84±1.7) göre, 8. (11.25±0.9) grupta anlamlı düzeyde (p<0,05)
- 9. gruba (15.38±1.1) göre, 1. (11.74±1.4), 4. (11.64±1.3), 6. (13.84±1.7), 7. (11.98±1.9) ve 8. (11.25±0.9) gruplarda çok önemli düzeyde (p<0,001), 5. (12.68±0.4) grupta anlamlı düzeyde (p<0,05) fark bulunmuştur.

Tablo 4.12. Kan Hemolizatında SOD değerleri.

Grup no	Gruplar	n	SOD (ng/mg) Ortalama± Standart sapma	Çoklu Karşılaştırma									
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Kontrol	7	11.74±1.4		**	*	ns	ns	ns	ns	ns	***	ns
2	İnflamasyon	7	8.62±1.5	**		***	**	***	***	***	*	***	***
3	<i>H. perforatum</i>	7	14.33±0.9	*	***		*	ns	ns	ns	**	ns	ns
4	İ+ <i>H.perforatum</i>	7	11.64±1.3	ns	**	*		ns	ns	ns	ns	***	ns
5	<i>H. adenotrichum</i>	7	12.68±0.4	ns	***	ns	ns		ns	ns	ns	*	ns
6	İ+ <i>H. adenotrichum</i>	7	13.84±1.7	ns	***	ns	ns	ns		ns	*	ns	ns
7	<i>H. aviculariifolium</i>	7	11.98±1.9	ns	***	ns	ns	ns	ns		ns	***	ns
8	İ+ <i>H. aviculariifolium</i>	7	11.25±0.9	ns	*	**	ns	ns	*	ns		***	ns
9	<i>H. sechmenii</i>	7	15.38±1.1	***	***	ns	***	*	ns	***	***		ns
10	İ+ <i>H. sechmenii</i>	7	13.04±1.2	ns	***	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	

ns p>0,05 * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001



Şekil 4.12. Kan Hemolizatında SOD değerleri

4.3.3. Hemolizatta KAT seviyeleri

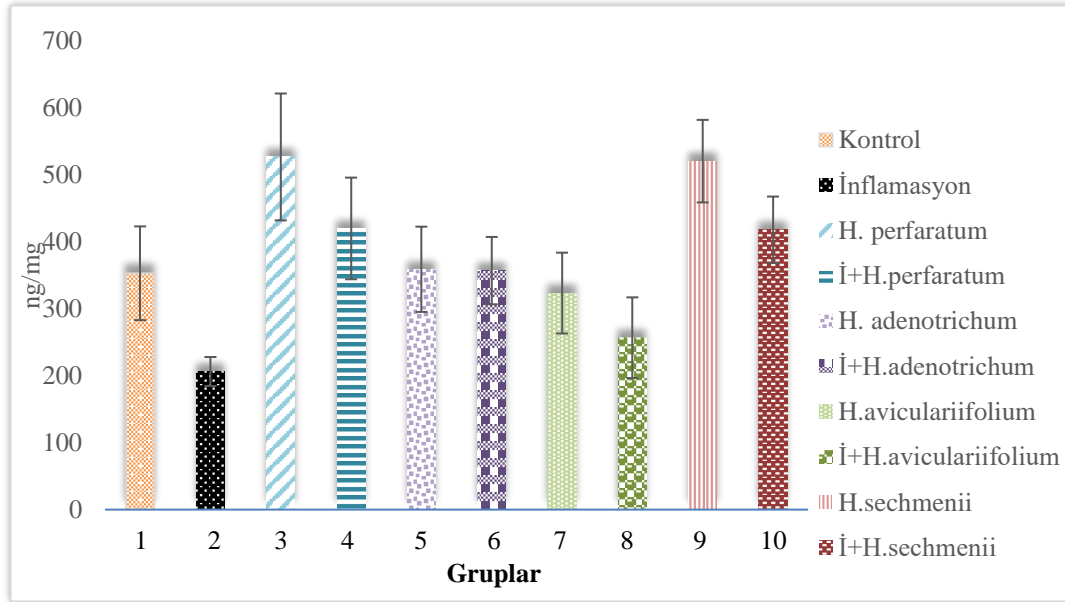
Kan hemolizatında KAT seviyeleri ng/mg protein olarak ölçülmüş olup, 1. grupta 353.0 ± 70 , 2. grupta 206.3 ± 21 , 3. grupta 526.8 ± 94 , 4. grupta 420.0 ± 75 , 5. grupta 359.0 ± 63 , 6. grupta 357.0 ± 50 , 7. grupta 323.4 ± 25 , 8. grupta 256.8 ± 60 , 9. grupta 520.5 ± 61 ve 10. grupta 418.0 ± 49 olarak bulunmuştur (Tablo 4.13., Şekil 4.13.). Gruplar arası kıyaslama yapıldığında:

- 2. gruba (206.3 ± 21) göre, 8. grupta (256.8 ± 60) anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$), 3. (526.8 ± 94), 4. (420.0 ± 75), 5. (359.0 ± 63), 6. (357.0 ± 50), 9. (520.5 ± 61) ve 10. (418.0 ± 49) gruplarda çok önemli düzeyde ($p < 0,001$), 1. (353.0 ± 70) grupta önemli düzeyde ($p < 0,01$), 7. (323.4 ± 25) grupta anlamlı düzeyde ($p < 0,05$)
- 3. (526.8 ± 94) ve 9. (520.5 ± 61) gruplara göre, 1. (353.0 ± 70), 5. (359.0 ± 63), 6. (357.0 ± 50), 7. (323.4 ± 25) ve 8. (256.8 ± 60) gruplarda çok önemli düzeyde ($p < 0,001$)
- 3. gruba göre, 10. (418.0 ± 49) grupta anlamlı düzeyde ($p < 0,05$)
- 4. gruba (420.0 ± 75) göre, 8. (256.8 ± 60) grupta çok önemli düzeyde ($p < 0,001$), 7. (323.4 ± 25) grubta anlamlı düzeyde ($p < 0,05$)
- 10. gruba (418.0 ± 49) göre, 8. (256.8 ± 60) grupta çok önemli düzeyde ($p < 0,001$) fark bulunmuştur.

Tablo 4.13. Kan Hemolizatında KAT değerleri.

Grup no	Gruplar	n	KAT (ng/mg) Ortalama ± Standart sapma	Çoklu Karşılaştırma									
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Kontrol	7	353.0±70		**	***	ns	ns	ns	ns	ns	***	ns
2	İnflamasyon	7	206.3±21	**		***	***	***	***	*	ns	***	***
3	<i>H. perforatum</i>	7	526.8±94	***	***		ns	***	***	***	***	ns	*
4	İ+ <i>H. perforatum</i>	7	420.0±75	ns	***	ns		ns	ns	*	***	ns	ns
5	<i>H. adenotrichum</i>	7	359.0±63	ns	***	***	ns		ns	ns	ns	***	ns
6	İ+ <i>H. adenotrichum</i>	7	357.0±50	ns	***	***	ns	ns		ns	ns	***	ns
7	<i>H. aviculariifolium</i>	7	323.4±25	ns	*	***	*	ns	ns		ns	***	ns
8	İ+ <i>H. aviculariifolium</i>	7	256.8±60	ns	ns	***	***	ns	ns	ns		***	***
9	<i>H. sechmenii</i>	7	520.5±61	***	***	ns	ns	***	***	***	***		ns
10	İ+ <i>H. sechmenii</i>	7	418.0±49	ns	***	*	ns	ns	ns	ns	***	ns	

ns p>0,05 * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001



Şekil 4.13. Kan Hemolizatında KAT değerleri

4.3.4. Hemolizatta NF-κβ seviyeleri

Kan hemolizatında NF-κβ seviyeleri ng/mg protein olarak ölçülmüş olup, 1. grupta 12.44±1.7, 2. grupta 31.02±3.8, 3. grupta 4.52±0.8, 4. grupta 12.17±2.3, 5. grupta 5.96±2.0, 6. grupta 17.87±2.7, 7. grupta 11.66±2.9, 8. grupta 26.81±5.7, 9.

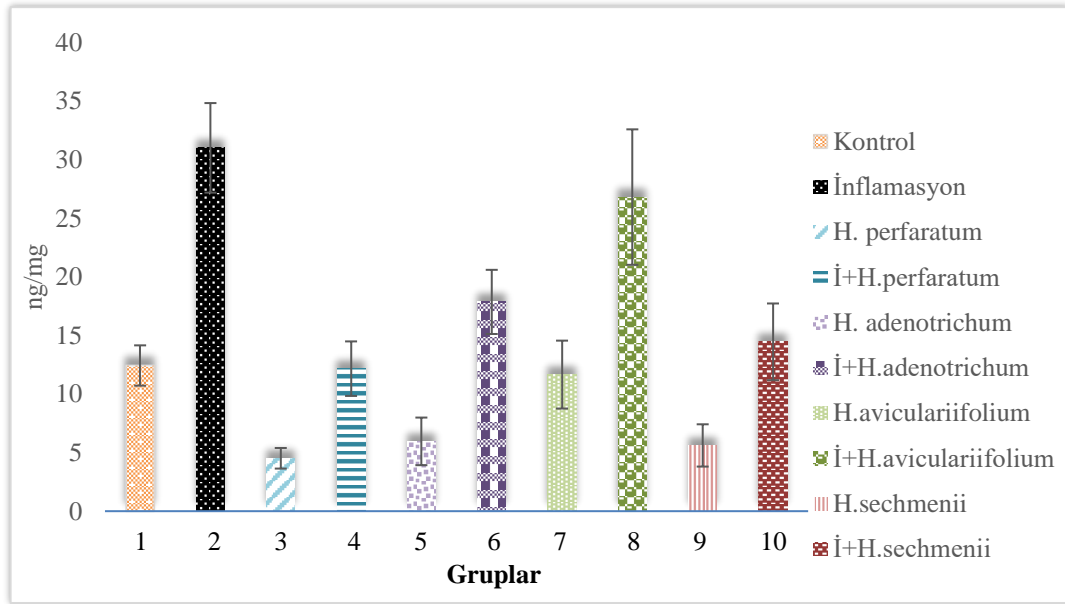
grupta 5.61±1.8 ve 10. grupta 14.46±3.2 olarak bulunmuştur (Tablo 4.14., Şekil 4.14.). Gruplar arası kıyaslama yapıldığında:

- 2. gruba (31.02±3.8) göre, 8. grupta (26.81±5.7) anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05), 1. (12.44±1.7), 3. (4.52±0.8), 4. (12.17±2.3), 5. (5.96±2.0), 6. (17.87±2.7), 7. (11.66±2.9), 9. (5.61±1.8) ve 10. (14.46±3.2) gruplarda çok önemli düzeyde (p<0,001)
- 3. (4.52±0.8) gruba göre, 1. (12.44±1.7), 4. (12.17±2.3), 6. (17.87±2.7), 8. (26.81±5.7) ve 10. (14.46±3.2) gruplarda çok önemli düzeyde (p<0,001), 7. (11.66±2.9) grupta anlamlı düzeyde (p<0,05)
- 5. (5.96±2.0) ve 9. (5.61±1.8) gruplara göre, 6. (17.87±2.7), 8. (26.81±5.7) ve 10. (14.46±3.2) gruplarda çok önemli düzeyde (p<0,001), 1. (12.44±1.7) ve 4. (12.17±2.3) gruplarda önemli düzeyde (p<0,01), 7. (11.66±2.9) grupta anlamlı düzeyde (p<0,05)
- 8. (26.81±5.7) gruba göre, 1. (12.44±1.7), 4. (12.17±2.3), 6. (17.87±2.7), 7. (11.66±2.9), 9. (5.61±1.8) ve 10. (14.46±3.2) gruplarda çok önemli düzeyde (p<0,001)
- 6. (17.87±2.7) gruba göre, 1. (12.44±1.7), 4. (12.17±2.3) ve 7. (11.66±2.9) gruplarda anlamlı düzeyde (p<0,05) fark bulunmuştur.

Tablo 4.14. Kan Hemolizatında NF-κβ değerleri.

Grup no	Gruplar	n	NF-κβ (ng/mg) Ortalama± Standart sapma	Çoklu Karşılaştırma									
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Kontrol	7	12.44±1.7		***	***	ns	**	*	ns	***	**	ns
2	İnflamasyon	7	31.02±3.8	***		***	***	***	***	***	ns	***	***
3	<i>H. perforatum</i>	7	4.52±0.8	***	***		***	ns	***	**	***	ns	***
4	İ+ <i>H.perforatum</i>	7	12.17±2.3	ns	***	***		**	*	ns	***	**	ns
5	<i>H. adenotrichum</i>	7	5.96±2.0	**	***	ns	**		***	*	***	ns	***
6	İ+ <i>H. adenotrichum</i>	7	17.87±2.7	*	***	***	*	***		*	***	***	ns
7	<i>H. aviculariifolium</i>	7	11.66±2.9	ns	***	**	ns	*	*		***	*	ns
8	İ+ <i>H. aviculariifolium</i>	7	26.81±5.7	***	ns	***	***	***	***	***		***	***
9	<i>H. sechmenii</i>	7	5.61±1.8	**	***	ns	**	ns	***	*	***		***
10	İ+ <i>H. sechmenii</i>	7	14.46±3.2	ns	***	***	ns	***	ns	ns	***	***	

ns p>0,05 * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001



Şekil 4.14. Kan Hemolizatında NF-κβ değerleri

4.3.5. Hemolizatta TNF-α seviyeleri

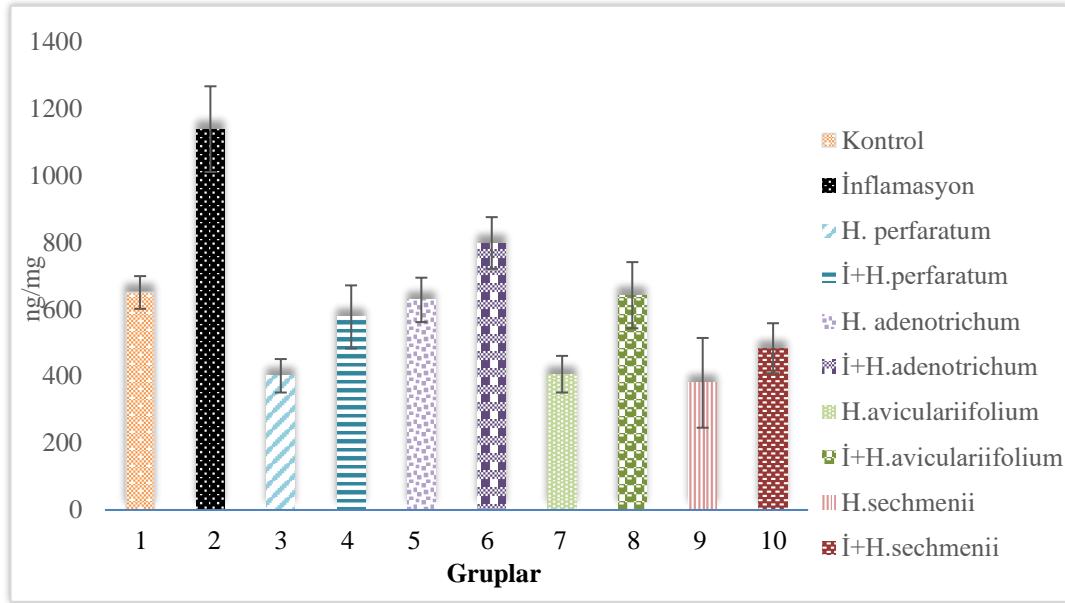
Kan hemolizatında TNF-α seviyeleri ng/mg protein olarak ölçülmüş olup, 1. grupta 649.8 ± 48 , 2. grupta 1138 ± 128 , 3. grupta 400.8 ± 50 , 4. grupta 576.7 ± 94 , 5. grupta 627.6 ± 66 , 6. grupta 797.6 ± 77 , 7. grupta 405.6 ± 54 , 8. grupta 641.7 ± 98 , 9. grupta 379.8 ± 134 ve 10. grupta 483.2 ± 74 olarak bulunmuştur (Tablo 4.15., Şekil 4.15.). Gruplar arası kıyaslama yapıldığında:

- 2. gruba (1138 ± 128) göre, 1. (649.8 ± 48), 3. (400.8 ± 50), 4. (576.7 ± 94), 5. (627.6 ± 66), 6. (797.6 ± 77), 7. (405.6 ± 54), 8. (641.7 ± 98), 9. (379.8 ± 134) ve 10. (483.2 ± 74) gruplarda çok önemli düzeyde ($p < 0,001$)
- 3. (400.8 ± 50), 7. (405.6 ± 54) ve 9. (379.8 ± 134) gruplara göre, 1. (649.8 ± 48), 5. (627.6 ± 66), 6. (797.6 ± 77) ve 8. (641.7 ± 98) gruplarda çok önemli düzeyde ($p < 0,001$), 4. (576.7 ± 94) grupta anlamlı düzeyde ($p < 0,05$)
- 6. (797.6 ± 77) gruba göre, 4. (576.7 ± 94), 8. (641.7 ± 98), ve 10. (483.2 ± 74) gruplarda çok önemli düzeyde ($p < 0,001$), 5. (627.6 ± 66) grupta anlamlı düzeyde ($p < 0,05$)
- 10. (483.2 ± 74) gruba göre, 1. (649.8 ± 48) ve 8. (641.7 ± 98) gruplarda anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) fark bulunmuştur.

Tablo 4.15. Kan Hemolizatında TNF- α değerleri.

Grup no	Gruplar	n	TNF- α (ng/mg) Ortalama \pm Standart sapma	Çoklu Karşılaştırma									
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Kontrol	7	649.8 \pm 48		***	***	ns	ns	ns	***	ns	***	*
2	İnflamasyon	7	1138 \pm 128	***		***	***	***	***	***	***	***	***
3	<i>H. perforatum</i>	7	400.8 \pm 50	***	***		*	***	***	ns	***	ns	ns
4	İ+ <i>H.perforatum</i>	7	576.7 \pm 94	ns	***	*		ns	***	*	ns	*	ns
5	<i>H. adenotrichum</i>	7	627.6 \pm 66	ns	***	***	ns		*	***	ns	***	ns
6	İ+ <i>H. adenotrichum</i>	7	797.6 \pm 77	ns	***	***	***	*		***	*	***	***
7	<i>H. aviculariifolium</i>	7	405.6 \pm 54	***	***	ns	*	***	***		***	ns	ns
8	İ+ <i>H. aviculariifolium</i>	7	641.7 \pm 98	ns	***	***	ns	ns	*	***		***	*
9	<i>H. sechmenii</i>	7	379.8 \pm 134	***	***	ns	*	***	***	ns	***		ns
10	İ+ <i>H. sechmenii</i>	7	483.2 \pm 74	*	***	ns	ns	ns	***	ns	*	ns	

ns p>0,05 * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001



Şekil 4.15. Kan Hemolizatında TNF- α değerleri

4.3.6. Hemolizatta IL-1 β seviyeleri

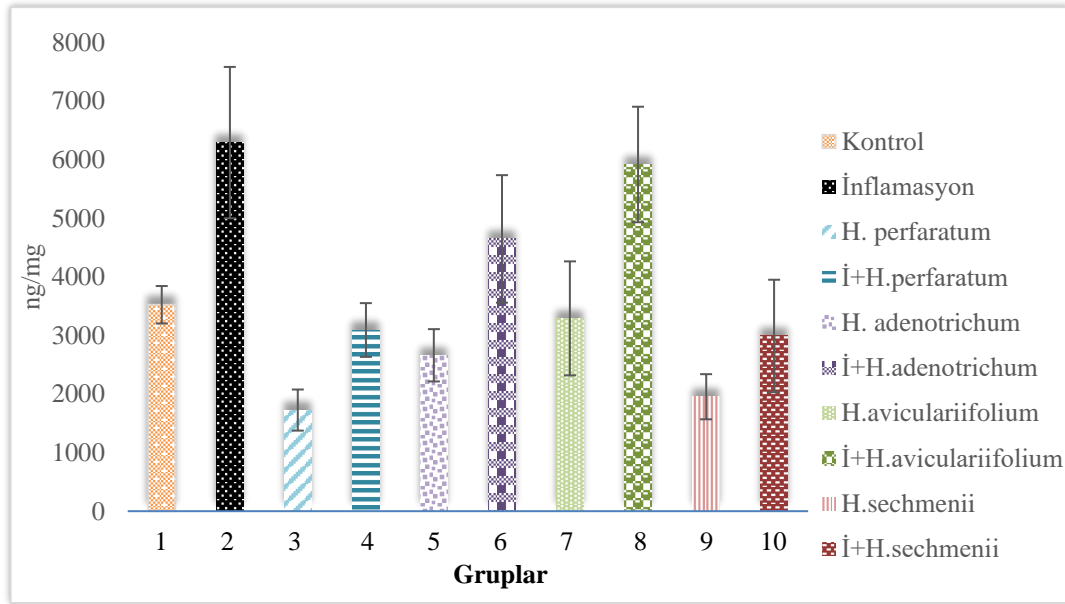
Kan hemolizatında IL-1 β seviyeleri ng/mg protein olarak ölçülmüş olup, 1. grupta 3.52 \pm 0.3, 2. grupta 6.29 \pm 1.3, 3. grupta 1.72 \pm 0.3, 4. grupta 3.09 \pm 0.4, 5. grupta 2.66 \pm 0.4, 6. grupta 4.64 \pm 1.0, 7. grupta 3.29 \pm 0.9, 8. grupta 5.92 \pm 0.9, 9. grupta 1.95 \pm 0.3 ve 10. grupta 2.99 \pm 0.9 olarak bulunmuştur (Tablo 4.16., Şekil 4.16.). Gruplar arası kıyaslama yapıldığında:

- 2. gruba (6.29±1.3) göre, 8. (5.92±0.9) grupta anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05), 1. (3.52±0.3), 3. (1.72±0.3), 4. (3.09±0.4), 5. (2.66±0.4), 7. (3.29±0.9), 9. (1.95±0.3) ve 10. (2.99±0.9) gruplarda çok önemli düzeyde (p<0,001), 6. (4.64±1.0) grupta anlamlı düzeyde (p<0,05)
- 8. (5.92±0.9) gruba göre, 1. (3.52±0.3), 3. (1.72±0.3), 4. (3.09±0.4), 5. (2.66±0.4), 7. (3.29±0.9), 9. (1.95±0.3) ve 10. (2.99±0.9) gruplarda çok önemli düzeyde (p<0,001)
- 6. (4.64±1.0) gruba göre, 3. (1.72±0.3), 5. (2.66±0.4) ve 9. (1.95±0.3) gruplarda çok önemli düzeyde (p<0,001), 4. (3.09±0.4) ve 10. (2.99±0.9) gruplarda anlamlı düzeyde (p<0,05)
- 1. (3.52±0.3) gruba göre, 3. (1.72±0.3) grupta önemli düzeyde (p<0,01), 9. (1.95±0.3) grupta anlamlı düzeyde (p<0,05)
- 3. (1.72±0.3) gruba göre, 7. (3.29±0.9) grupta anlamlı düzeyde (p<0,05) fark bulunmuştur.

Tablo 4.16. Kan Hemolizatında IL-1β değerleri.

Grup no	Gruplar	n	IL-1β (ng/mg) Ortalama ± Standart sapma	Çoklu Karşılaştırma									
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Kontrol	7	3.52±0.3		***	**	ns	ns	ns	ns	***	*	ns
2	İnflamasyon	7	6.29±1.3	***		***	***	***	*	***	ns	***	***
3	<i>H. perforatum</i>	7	1.72±0.3	**	***		ns	ns	***	*	***	ns	ns
4	İ+ <i>H. perforatum</i>	7	3.09±0.4	ns	***	ns		ns	*	ns	***	ns	ns
5	<i>H. adenotrichum</i>	7	2.66±0.4	ns	***	ns	ns		***	ns	***	ns	ns
6	İ+ <i>H. adenotrichum</i>	7	4.64±1.0	ns	*	***	*	***		ns	ns	***	*
7	<i>H. aviculariifolium</i>	7	3.29±0.9	ns	***	*	ns	ns	ns		***	ns	ns
8	İ+ <i>H. aviculariifolium</i>	7	5.92±0.9	***	ns	***	***	***	ns	***		***	***
9	<i>H. sechmenii</i>	7	1.95±0.3	*	***	ns	ns	ns	***	ns	***		ns
10	İ+ <i>H. sechmenii</i>	7	2.99±0.9	ns	***	ns	ns	ns	*	ns	***	ns	

ns p>0,05 * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001



Şekil 4.16. Kan Hemolizatında IL-1β değerleri

4.3.7. Hemolizatta IL-6 seviyeleri

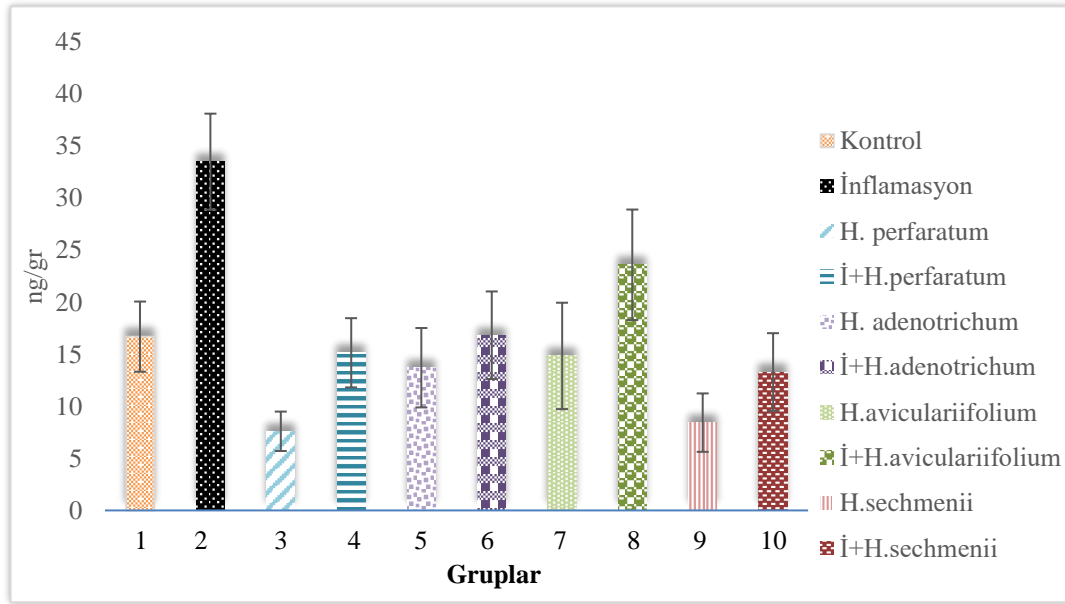
Kan hemolizatında IL-6 seviyeleri ng/gr protein olarak ölçülmüş olup, 1. grupta 16.69±3.3, 2. grupta 33.49±4.6, 3. grupta 7.60±1.8, 4. grupta 15.14±3.3, 5. grupta 13.71±3.8, 6. grupta 16.82±4.2, 7. grupta 14.84±5.1, 8. grupta 23.59±5.3, 9. grupta 8.43±2.8 ve 10. grupta 13.29±3.7 olarak bulunmuştur (Tablo 4.17., Şekil 4.17.). Gruplar arası kıyaslama yapıldığında:

- 2. gruba (33.49±4.6) göre, 1. (16.69±3.3), 3. (7.60±1.8), 4. (15.14±3.3), 5. (13.71±3.8), 6. (16.82±4.2), 7. (14.84±5.1), 8. (23.59±5.3), 9. (8.43±2.8) ve 10. (13.29±3.7) gruplarda çok önemli düzeyde ($p<0,001$)
- 8. (23.59±5.3) gruba göre, 3. (7.60±1.8), 5. (13.71±3.8), 9. (8.43±2.8) ve 10. (13.29±3.7) gruplarda çok önemli düzeyde ($p<0,001$), 4. (15.14±3.3) ve 7. (14.84±5.1) gruplarda önemli düzeyde ($p<0,01$)
- 3. (7.60±1.8) gruba göre, 1. (16.69±3.3) ve 6. (16.82±4.2) gruplarda önemli düzeyde ($p<0,01$), 4. (15.14±3.3) ve 7. (14.84±5.1) gruplarda anlamlı düzeyde ($p<0,05$)
- 9. (8.43±2.8) gruba göre, 1. (16.69±3.3) ve 6. (16.82±4.2) gruplarda önemli düzeyde ($p<0,01$) fark bulunmuştur.

Tablo 4.17. Kan Hemolizatında IL-6 değerleri.

Grup no	Gruplar	n	IL-6 (ng/g) Ortalama ± Standart sapma	Çoklu Karşılaştırma									
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Kontrol	7	16.69±3.3		***	**	ns	ns	ns	ns	ns	**	ns
2	İnflamasyon	7	33.49±4.6	***		***	***	***	***	***	***	***	***
3	<i>H. perforatum</i>	7	7.60±1.8	**	***		*	ns	**	*	***	ns	ns
4	İ+ <i>H. perforatum</i>	7	15.14±3.3	ns	***	*		ns	ns	ns	**	ns	ns
5	<i>H. adenotrichum</i>	7	13.71±3.8	ns	***	ns	ns		ns	ns	***	ns	ns
6	İ+ <i>H. adenotrichum</i>	7	16.82±4.2	ns	***	**	ns	ns		ns		**	ns
7	<i>H. aviculariifolium</i>	7	14.84±5.1	ns	***	*	ns	ns	ns		**	ns	ns
8	İ+ <i>H. aviculariifolium</i>	7	23.59±5.3	ns	***	***	**	***	ns	**		***	***
9	<i>H. sechmenii</i>	7	8.43±2.8	**	***	ns	ns	ns	**	ns	***		ns
10	İ+ <i>H. sechmenii</i>	7	13.29±3.7	ns	***	ns	ns	ns	ns	ns	***	ns	

ns p>0,05 * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001



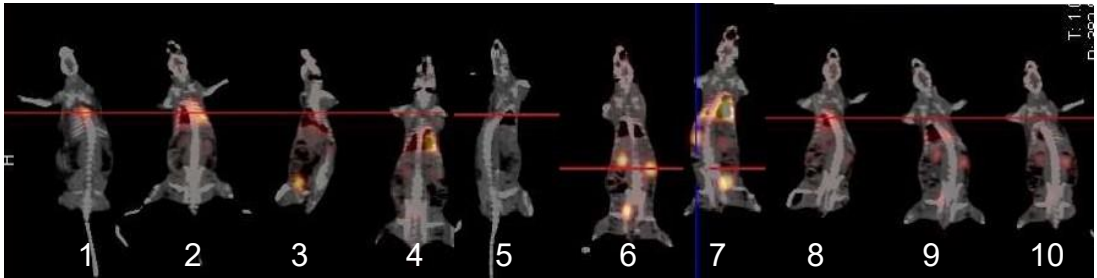
Şekil 4.17. Kan Hemolizatında IL-6 değerleri

4.4. ¹⁸F-FDG Tutulumu

4.4.1. Karaciğer ¹⁸F-FDG tutulumu

Karaciğer ¹⁸F-FDG tutulumu SUD maks. olarak belirlenmiş olup, 1. grupta 0.87±0.28, 2. grupta 4.39±0.69, 3. grupta 0.99±0.37, 4. grupta 3.45±0.06, 5. grupta 0.90±0.31, 6. grupta 4.44±0.25, 7. grupta 1.09±0.55, 8. grupta 2.35±0.34, 9. grupta 1.04±0.45 ve 10. grupta 1.86±0.14 olarak bulunmuştur (Tablo 4.18., Şekil 4.18., Şekil 4.19.). Gruplar arası kıyaslama yapıldığında:

- 1. (0.87 ± 0.28) gruba göre, 2. (4.39 ± 0.69), 4. (3.45 ± 0.06), 6. (4.44 ± 0.25), 8. (2.35 ± 0.34) ve 10. (1.86 ± 0.14) gruplarda çok önemli düzeyde ($p<0,001$)
- 2. (4.39 ± 0.69) gruba göre, 3. (0.99 ± 0.37), 5. (0.90 ± 0.31), 7. (1.09 ± 0.55), 8. (2.35 ± 0.34), 9. (1.04 ± 0.45) ve 10. (1.86 ± 0.14) gruplarda çok önemli düzeyde ($p<0,001$), 4. (3.45 ± 0.06) grupta önemli düzeyde ($p<0,01$)
- 3. (0.99 ± 0.37) gruba göre, 4. (3.45 ± 0.06), 6. (4.44 ± 0.25) ve 8. (2.35 ± 0.34) gruplarda çok önemli düzeyde ($p<0,001$), 10. (1.86 ± 0.14) gruba göre önemli düzeyde ($p<0,01$)
- 4. (3.45 ± 0.06) gruba göre, 5. (0.90 ± 0.31), 6. (4.44 ± 0.25), 7. (1.09 ± 0.55), 8. (2.35 ± 0.34), 9. (1.04 ± 0.45) ve 10. (1.86 ± 0.14) gruplarda çok önemli düzeyde ($p<0,001$)
- 5. (0.90 ± 0.31) gruba göre, 6. (4.44 ± 0.25) ve 8. (2.35 ± 0.34) gruplarda çok önemli düzeyde ($p<0,001$), 10. (1.86 ± 0.14) gruba göre önemli düzeyde ($p<0,01$)
- 6. (4.44 ± 0.25) gruba göre, 7. (1.09 ± 0.55), 8. (2.35 ± 0.34), 9. (1.04 ± 0.45) ve 10. (1.86 ± 0.14) gruplarda çok önemli düzeyde ($p<0,001$)
- 7. (1.09 ± 0.55) gruba göre, 8. (2.35 ± 0.34) grupta çok önemli düzeyde ($p<0,001$), 10. (1.86 ± 0.14) gruba göre anlamlı düzeyde ($p<0,05$)
- 8. (2.35 ± 0.34) gruba göre, 9. (1.04 ± 0.45) grupta önemli düzeyde ($p<0,01$) fark bulunmuştur.

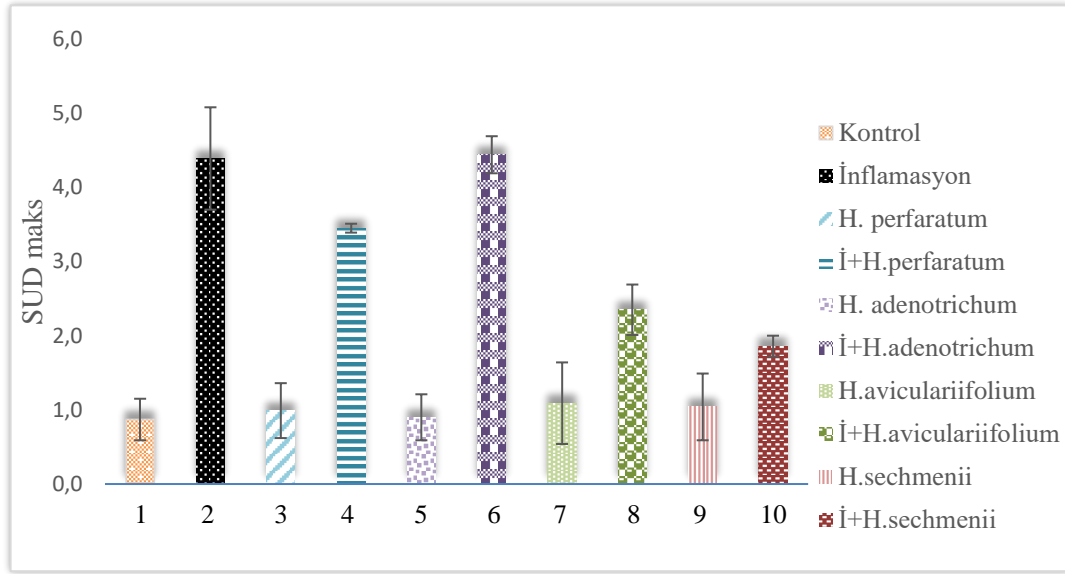


Şekil 4.18. Deney gruplarının ^{18}F -FDG- PET görüntüleri

Tablo 4.18. Deney gruplarının karaciğer ¹⁸F-FDG tutulum değerleri.

Grup no	Gruplar	n	SUD maks. Ortalama ± Standart sapma	Çoklu Karşılaştırma									
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Kontrol	7	0.87±0.28		***	ns	***	ns	***	ns	***	ns	***
2	İnflamasyon	7	4.39±0.69	***		***	**	***	ns	***	***	***	***
3	<i>H. perforatum</i>	7	0.99±0.37	ns	***		***	ns	***	ns	***	ns	**
4	İ+ <i>H.perforatum</i>	7	3.45±0.06	***	**	***		***	***	***	***	***	***
5	<i>H. adenotrichum</i>	6	0.90±0.31	ns	***	ns	***		***	ns	***	ns	**
6	İ+ <i>H. adenotrichum</i>	7	4.44±0.25	***	ns	***	***	***		***	***	***	***
7	<i>H. aviculariifolium</i>	7	1.09±0.55	ns	***	ns	***	ns	***		***	ns	*
8	İ+ <i>H. aviculariifolium</i>	7	2.35±0.34	***	***	***	***	***	***	***		***	ns
9	<i>H. sechmenii</i>	7	1.04±0.45	ns	***	ns	***	ns	***	ns	***		**
10	İ+ <i>H. sechmenii</i>	7	1.86±0.14	***	***	**	***	**	***	*	ns	**	

ns p>0,05 * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001



Şekil 4.19. Deney gruplarının karaciğer ¹⁸F-FDG tutulum değerleri

4.4.2. Akciğer ¹⁸F-FDG tutulumu

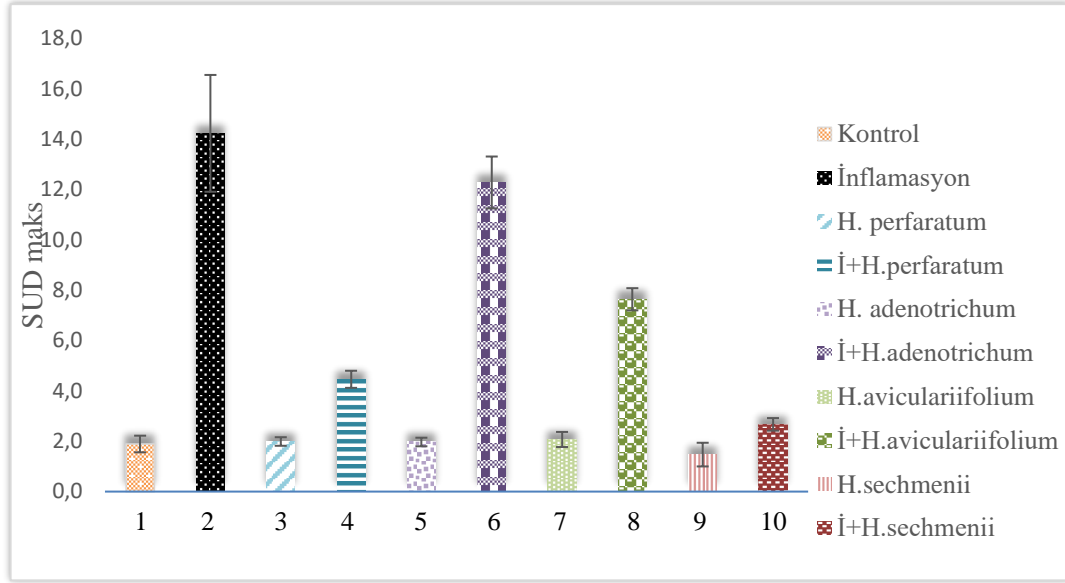
Akciğer ¹⁸F-FDG tutulumu SUD maks. olarak belirlenmiş olup, 1. grupta 1.89±0.33, 2. grupta 14.23±2.32, 3. grupta 1.99±0.17, 4. grupta 4.46±0.34, 5. grupta 1.97±0.17, 6. grupta 12.28±1.03, 7. grupta 2.07±0.30, 8. grupta 7.64±0.44, 9. grupta 1.49±0.47 ve 10. grupta 2.67±0.25 olarak bulunmuştur (Tablo 4.19., Şekil 4.17., Şekil 4.20.). Gruplar arası kıyaslama yapıldığında:

- 1. (1.89±0.33) gruba göre, 2. (14.23±2.32), 4. (4.46±0.34), 6. (12.28±1.03) ve 8. (7.64±0.44) gruplarda çok önemli düzeyde (p<0,001)
- 2. (14.23±2.32) gruba göre, 3. (1.99±0.17), 4. (4.46±0.34), 5. (1.97±0.17), 7. (2.07±0.30), 8. (7.64±0.44), 9. (1.49±0.47) ve 10. (2.67±0.25) gruplarda çok önemli düzeyde (p<0,001), 6. (12.28±1.03) grupta önemli düzeyde (p<0,01)
- 4. (4.46±0.34) gruba göre, 3. (1.99±0.17), 5. (1.97±0.17), 6. (12.28±1.03), 7. (2.07±0.30), 8. (7.64±0.44) ve 9. (1.49±0.47) gruplarda çok önemli düzeyde (p<0,001), ve 10. (2.67±0.25) gruba göre önemli düzeyde (p<0,01)
- 6. (12.28±1.03) gruba göre, 3. (1.99±0.17), 5. (1.97±0.17), 7. (2.07±0.30), 8. (7.64±0.44), 9. (1.49±0.47) ve 10. (2.67±0.25) gruplarda çok önemli düzeyde (p<0,001)
- 8. (7.64±0.44) gruba göre, 3. (1.99±0.17), 5. (1.97±0.17), 7. (2.07±0.30), 9. (1.49±0.47) ve 10. (2.67±0.25) gruplarda çok önemli düzeyde (p<0,01) fark bulunmuştur.

Tablo 4.19. Deney gruplarının akciğer ¹⁸F-FDG tutulum değerleri.

Grup no	Gruplar	n	SUD maks. Ortalama± Standart sapma	Çoklu Karşılaştırma									
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Kontrol	7	1.89±0.33		***	ns	***	ns	***	ns	***	ns	ns
2	İnflamasyon	7	14.23±2.32	***		***	***	***	**	***	***	***	***
3	<i>H. perforatum</i>	7	1.99±0.17	ns	***		***	ns	***	ns	***	ns	ns
4	İ+ <i>H.perforatum</i>	7	4.46±0.34	***	***	***		***	***	***	***	***	**
5	<i>H. adenotrichum</i>	6	1.97±0.17	ns	***	ns	***		***	ns	***	ns	ns
6	İ+ <i>H. adenotrichum</i>	7	12.28±1.03	***	**	***	***	***		***	***	***	***
7	<i>H. aviculariifolium</i>	7	2.07±0.30	ns	***	ns	***	ns	***		***	ns	ns
8	İ+ <i>H. aviculariifolium</i>	7	7.64±0.44	***	***	***	***	***	***	***		***	***
9	<i>H. sechmenii</i>	7	1.49±0.47	ns	***	ns	***	ns	***	ns	***		ns
10	İ+ <i>H. sechmenii</i>	7	2.67±0.25	ns	***	ns	**	ns	***	ns	***	ns	

ns p>0,05 * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001



Şekil 4.20. Deney gruplarının akciğer ¹⁸F-FDG tutulum değerleri

4.4.3. Böbrek ¹⁸F-FDG tutulumu

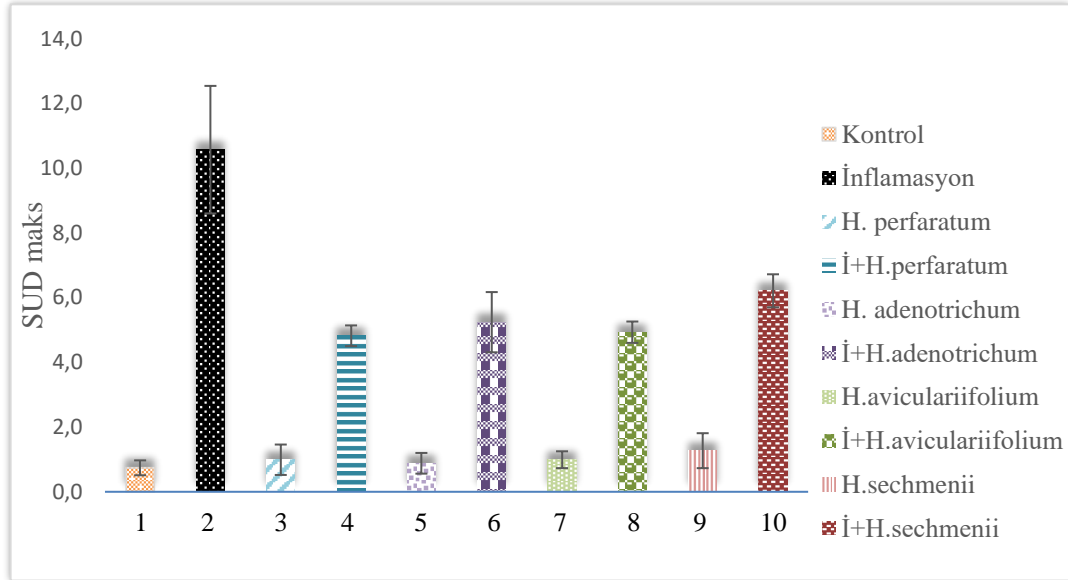
Böbrek ¹⁸F-FDG tutulumu SUD maks. olarak belirlenmiş olup, 1. grupta 0.74 ± 0.23 , 2. grupta 10.57 ± 1.97 , 3. grupta 0.99 ± 0.47 , 4. grupta 4.82 ± 0.32 , 5. grupta 0.88 ± 0.32 , 6. grupta 5.24 ± 0.93 , 7. grupta 0.99 ± 0.26 , 8. grupta 4.93 ± 0.33 , 9. grupta 1.27 ± 0.54 ve 10. grupta 6.21 ± 0.51 olarak bulunmuştur (Tablo 4.20., Şekil 4.17., Şekil 4.21.). Gruplar arası kıyaslama yapıldığında:

- 1. (0.74 ± 0.23) gruba göre, 2. (10.57 ± 1.97), 4. (4.82 ± 0.32), 6. (5.24 ± 0.93), 8. (4.93 ± 0.33) ve 10. (6.21 ± 0.51) gruplarda çok önemli düzeyde ($p < 0,001$)
- 2. (10.57 ± 1.97) gruba göre, 3. (0.99 ± 0.47), 4. (4.82 ± 0.32), 5. (0.88 ± 0.32), 6. (5.24 ± 0.93), 7. (0.99 ± 0.26), 8. (4.93 ± 0.33), 9. (1.27 ± 0.54) ve 10. (6.21 ± 0.51) gruplarda çok önemli düzeyde ($p < 0,001$)
- 4. (4.82 ± 0.32) gruba göre, 3. (0.99 ± 0.47), 5. (0.88 ± 0.32), 7. (0.99 ± 0.26) ve 9. (1.27 ± 0.54) gruplarda çok önemli düzeyde ($p < 0,001$), ve 10. (6.21 ± 0.51) gruba göre anlamlı düzeyde ($p < 0,05$)
- 6. (5.24 ± 0.93) gruba göre, 3. (0.99 ± 0.47), 5. (0.88 ± 0.32), 7. (0.99 ± 0.26) ve 9. (1.27 ± 0.54) gruplarda çok önemli düzeyde ($p < 0,001$)
- 8. (4.93 ± 0.33) gruba göre, 3. (0.99 ± 0.47), 5. (0.88 ± 0.32), 7. (0.99 ± 0.26) ve 9. (1.27 ± 0.54) gruplarda çok önemli düzeyde ($p < 0,001$)
- 10. (6.21 ± 0.51) gruba göre, 3. (0.99 ± 0.47), 5. (0.88 ± 0.32), 7. (0.99 ± 0.26) ve 9. (1.27 ± 0.54) gruplarda çok önemli düzeyde ($p < 0,001$) fark bulunmuştur.

Tablo 4.20. Deney gruplarının böbrek ¹⁸F-FDG tutulum değerleri.

Grup no	Gruplar	n	SUD maks. Ortalama± Standart sapma	Çoklu Karşılaştırma									
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Kontrol	7	0.74±0.23		***	ns	***	ns	***	ns	***	ns	***
2	İnflamasyon	7	10.57±1.97	***		***	***	***	***	***	***	***	***
3	<i>H. perforatum</i>	7	0.99±0.47	ns	***		***	ns	***	ns	***	ns	***
4	İ+ <i>H.perforatum</i>	7	4.82±0.32	***	***	***		***	ns	***	ns	***	*
5	<i>H. adenotrichum</i>	6	0.88±0.32	ns	***	ns	***		***	ns	***	ns	***
6	İ+ <i>H. adenotrichum</i>	7	5.24±0.93	***	***	***	ns	***		***	ns	***	ns
7	<i>H. aviculariifolium</i>	7	0.99±0.26	ns	***	ns	***	ns	***		***	ns	***
8	İ+ <i>H. aviculariifolium</i>	7	4.93±0.33	***	***	***	ns	***	ns	***		***	ns
9	<i>H. sechmenii</i>	7	1.27±0.54	ns	***	ns	***	ns	***	ns	***		***
10	İ+ <i>H. sechmenii</i>	7	6.21±0.51	***	***	***	*	***	ns	***	ns	***	

ns p>0,05 * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001



Şekil 4.21. Deney gruplarının böbrek ¹⁸F-FDG tutulum değerleri

5. TARTIŞMA

Pek çok insan, çeşitli inflamatuvar sitokinlerin veya inflamatuvar mediyatörlerin seviyelerini kontrol ederek, bitki kaynaklı özütler veya bitki türevleri (izole bileşikler) gibi inflamatuvar durumları hafifletmek için geleneksel bitki bazlı ilaçlar dahil olmak üzere alternatif tıbbı yönelmektedir (da Silva Lima vd., 2013; Guimarães vd., 2012; Srinivasan vd., 2001). Tıbbi bitkilerin etkisine, birden çok aktif bileşik yoluyla birden çok hedef aracılık eder (Guimarães vd., 2012; Paixão vd., 2013).

H. perforatum, Avrupa ve Asya'da yerli bir bitkidir ve bugün dünya çapında yayılmıştır (Beaubrun ve Gray, 2000). *H. perforatum*, anksiyete, depresyon ve menstrüel bozukluklar gibi farklı hastalıklar için çok çeşitli terapötik etkilere sahiptir (Henderson, Yue, Bergquist, Gerden, ve Arlett, 2002). *H. perforatum* inflamasyon ile ilişkili bozuklukların (Dost, Ozkayran, Gokalp, Yenisey, ve Birincioglu, 2009), kanserin (Schempp vd., 2002) ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Lu, Du, Liu, Hong, ve Wei, 2004).

H. perforatum'un içinde bulunduğu *Hypericaceae* ailesinin diğer üyeleri arasında yer alan ve iç Anadolu bölgesine endemik olan *H. adenotrichum*, *H. aviculariifolium* ve *H. sechmenii* içerdikleri kimyasal bileşikler açısından benzerlik gösterse de, farklı oranlarda bu bileşenlere sahip olmasından dolayı inflamasyona olan etkisi *Hypericum perforatum*'dan daha etkili olabilir. Bu amaçla, 4 bitkinin inflamasyona olan etkisi SOD, KAT, MDA, NF- κ B, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 ve ¹⁸FDG-PET ile belirlenmiş inflamasyon seviyelerine olan etkileri kıyaslanmış ve değerlendirilmiştir.

5.1. MDA Seviyesine Olan Etkilerinin Kıyaslanması

Sevastre ve ark. (Sevastre-Berghian vd., 2018) anksiyete indüklenmiş Wistar sıçanların hipokampusunda, Bayramoglu ve ark. (Bayramoglu vd., 2014) iskemi reperfüzyon modeli oluşturdukları albino sıçanların karaciğerinde, Çakır ve ark. (M. Cakir vd., 2017) böbrek iskemi reperfüzyon modeli oluşturulmuş Sprague-Dawley sıçanlarda, *H. perforatum* uygulamalarının MDA seviyelerini anlamlı derecede düşürdüğünü göstermişlerdir.

Hypericum adenotrichum, *Hypericum sechmenii* ve *Hypericum aviculariifolium*'un MDA üzerine etkisine dair literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olup, ilk defa bu çalışma ile ortaya konmuştur.

Çalışmamızda da, karaciğer, böbrek homojenatlarında ve eritrosit hemolizatlarında, MDA seviyesi, inflamasyon grubunda (2. grup), kontrol grubundan (1. grup) anlamlı derecede yüksek bulunurken, *H. perforatum* (3. grup), *H. perforatum* tedavi (4. grup), *H. adenotrichum* (5. grup), *H. adenotrichum* tedavi (6. grup), *H. aviculariifolium* (7. grup), *H. aviculariifolium* tedavi (8. grup), *H. sechmenii* (9. grup) ve *H. sechmenii* tedavi (10. grup) gruplarında, inflamasyon grubundan anlamlı derecede düşük bulundu.

Karaciğer homojenatında, gruplar arasında fark bulunmadı.

Böbrek homojenatında, *H. sechmenii* tedavi grubundaki MDA seviyesi, *H. adenotrichum* ve *H. aviculariifolium* tedavi gruplarından anlamlı derecede düşük bulundu.

Eritrosit hemolizatında, *H. perforatum* ve *H. sechmenii* gruplarındaki MDA seviyesi, *H. adenotrichum* grubundan anlamlı derecede düşük, *H. aviculariifolium* tedavi grubundaki MDA seviyesi ise, *H. perforatum* tedavi ve *H. sechmenii* tedavi gruplarından anlamlı derecede yüksek bulundu.

Çalışmamızın sonucunda, literatüre paralel şekilde, MDA seviyesinin inflamasyonda arttığı ve *Hypericum perforatum*'un düşürdüğü belirlendi. *H. aviculariifolium*, *H. adenotrichum* ve *H. sechmenii* hakkında literatür bilgisi olmaması nedeniyle, kıyaslama yapılamadı.

5.2. SOD Seviyesine Olan Etkilerinin Kıyaslanması

Sevastre ve ark. (Sevastre-Berghian vd., 2018) anksiyete indüklenmiş Wistar sıçanların hipokampusunda, Bayramoglu ve ark. (Bayramoglu vd., 2014) iskemi reperfüzyon modeli oluşturdukları albino sıçanların karaciğerinde, Çakır ve ark. (M. Cakir vd., 2017) böbrek iskemi reperfüzyon modeli oluşturulmuş Sprague-Dawley sıçanlarda, *H. perforatum* uygulamalarının SOD seviyelerini anlamlı derecede arttırdığını göstermişlerdir.

Hypericum adenotrichum, *Hypericum sechmenii* ve *Hypericum aviculariifolium*'un SOD üzerine etkisine dair literatürde herhangi bir çalışmaya

rastlanmamış olup, ilk defa bu çalışma ile ortaya konmuştur. Direkt SOD üzerine çalışılmasa da, Maltas ve arkadaşlarının hücre kültürü üzerine yaptıkları çalışmada, *H. aviculariifolium*'un antioksidan etkiye sahip olduğu, β -karoten-linoleik asit metoduyla gösterilmiştir (Maltas vd., 2013).

Çalışmamızda da, karaciğer, böbrek homojenatlarında ve eritrosit hemolizatlarında, SOD seviyesi, inflamasyon grubunda (2. grup), kontrol grubundan (1. grup) anlamlı derecede düşük bulundu. Karaciğer homojenatında ve eritrosit hemolizatında, *H. perforatum* (3. grup), *H. perforatum* tedavi (4. grup), *H. adenotrichum* (5. grup), *H. adenotrichum* tedavi (6. grup), *H. aviculariifolium* (7. grup), *H. aviculariifolium* tedavi (8. grup), *H. sechmenii* (9. grup) ve *H. sechmenii* tedavi (10. grup) gruplarındaki SOD seviyesi, inflamasyon grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu.

Karaciğer homojenatında, gruplar arasında fark bulunmadı.

Böbrek homojenatında, inflamasyon grubu ile tedavi grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Kontrol grubu ile *H. adenotrichum*, *H. aviculariifolium* ve *H. sechmenii* tedavi grupları arasında fark bulunmazken, *H. perforatum* tedavi grubunda kontrol grubundan daha düşük SOD seviyesi belirlendi. *H. sechmenii* grubundaki SOD seviyesi, *H. aviculariifolium* grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu.

Eritrosit hemolizatında, *H. perforatum* ve *H. sechmenii* gruplarındaki SOD seviyesi, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu.

Çalışmamızın sonucunda, literatüre paralel şekilde, SOD seviyesinin inflamasyonda azaldığı ve *Hypericum perforatum*'un artırdığı belirlendi. *H. aviculariifolium*, *H. adenotrichum* ve *H. sechmenii* hakkında literatür bilgisi olmaması nedeniyle, kıyaslama yapılamadı.

5.3. KAT Seviyesine Olan Etkilerinin Kıyaslanması

Sevastre ve ark. (Sevastre-Berghian vd., 2018) anksiyete indüklenmiş Wistar sıçanların hipokampusunda, Bayramoglu ve ark. (Bayramoglu vd., 2014) iskemi reperfüzyon modeli oluşturdukları albino sıçanların karaciğerinde, Çakır ve ark. (M. Cakir vd., 2017) böbrek iskemi reperfüzyon modeli oluşturulmuş Sprague-Dawley sıçanlarda, *H. perforatum* uygulamalarının KAT seviyelerini anlamlı derecede arttırdığını göstermişlerdir.

Hypericum adenotrichum, *Hypericum sechmenii* ve *Hypericum aviculariifolium*'un KAT üzerine etkisine dair literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olup, ilk defa bu çalışma ile ortaya konmuştur. Direkt KAT üzerine çalışılmasa da, Maltas ve arkadaşlarının hücre kültürü üzerine yaptıkları çalışmada, *H. aviculariifolium*'un antioksidan etkiye sahip olduğu, β -karoten-linoleik asit metoduyla gösterilmiştir (Maltas vd., 2013).

Çalışmamızda da, karaciğer, böbrek homojenatlarında ve eritrosit hemolizatlarında, KAT seviyesi, inflamasyon grubunda (2. grup), kontrol grubundan (1. grup) anlamlı derecede düşük bulundu.

Karaciğer homojenatında, *H. perforatum* (3. grup), *H. perforatum* tedavi (4. grup), *H. adenotrichum* (5. grup), *H. adenotrichum* tedavi (6. grup), *H. aviculariifolium* (7. grup), *H. aviculariifolium* tedavi (8. grup), *H. sechmenii* (9. grup) ve *H. sechmenii* tedavi (10. grup) gruplarındaki KAT seviyesi, inflamasyon grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu.

Böbrek homojenatında, *H. adenotrichum* tedavi ve *H. aviculariifolium* tedavi gruplarında, inflamasyon grubuna göre fark bulunmazken, *H. perforatum* ve *H. sechmenii*'nin tedavi gruplarında anlamlı derecede yüksek bulundu. *H. adenotrichum* tedavi grubundaki KAT seviyesi, kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulundu.

Eritrosit hemolizatında, *H. aviculariifolium* tedavi grubu ile inflamasyon grubu ve kontrol grubu arasında fark bulunmadı. *H. perforatum* ve *H. sechmenii* verilen gruplardaki KAT seviyesi, kontrol, *H. adenotrichum* ve *H. aviculariifolium* gruplarından, *H. perforatum* tedavi ve *H. sechmenii* tedavi gruplarındaki KAT seviyesi de, *H. aviculariifolium* tedavi grubundan anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

Çalışmamızın sonucunda, literatüre paralel şekilde, KAT seviyesinin inflamasyonda azaldığı ve *Hypericum perforatum*'un artırdığı belirlendi. *H. aviculariifolium*, *H. adenotrichum* ve *H. sechmenii* hakkında literatür bilgisi olmaması nedeniyle, kıyaslama yapılamadı.

5.4. NF- κ B Seviyesine Olan Etkilerinin Kıyaslanması

Kolaç ve ark. (Kolac vd., 2017) LPS verilen Wistar albino türü sıçanlarda, Wang ve ark. (Wang vd., 2014) LPS verilen akut akciğer yaralanma modeli oluşturulmuş sıçanlarda ve yapılan diğer çalışmalarda da LPS'nin NF- κ B'yi indükleyerek

inflamasyonu tetiklediği belirlenmiştir (Hwang, Jang, Yu, ve Boudreau, 1997; Lai vd., 2017; Wijayanti, Huber, Samoylenko, Kietzmann, ve Immenschuh, 2004).

Paterniti ve ark. (Paterniti vd., 2010) periodontitis modeli oluşturulmuş Sprague-Dawley sıçanlarda, Menegazzi ve ark. (Menegazzi vd., 2008) karragenan kaynaklı inflamatuvar akciğer hasarı oluşturulmuş sıçanlarda, Motteleb ve ark. (Abd El Motteleb ve Abd El Aleem, 2017) diyabetik nöropati (DN) uyarılmış sıçanlarda, *H. perforatum* uygulamalarının NF- κ B seviyelerini anlamlı derecede düşürdüğünü göstermişlerdir.

Hypericum adenotrichum, *Hypericum sechmenii* ve *Hypericum aviculariifolium*'un NF- κ B üzerine etkisine dair literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olup, ilk defa bu çalışma ile ortaya konmuştur.

Çalışmamızda da, karaciğer, böbrek homojenatlarında ve eritrosit hemolizatlarında, inflamasyon grubunda (2. grup) NF- κ B seviyesi, kontrol grubundan (1. grup) anlamlı derecede yüksek bulundu. Karaciğer ve böbrek homojenatında, *H. perforatum* (3. grup), *H. perforatum* tedavi (4. grup), *H. adenotrichum* (5. grup), *H. adenotrichum* tedavi (6. grup), *H. aviculariifolium* (7. grup), *H. aviculariifolium* tedavi (8. grup), *H. sechmenii* (9. grup) ve *H. sechmenii* tedavi (10. grup) gruplarında NF- κ B seviyesi, inflamasyon grubundan anlamlı derecede düşük bulundu.

Karaciğer homojenatında, *H. sechmenii* grubunda, kontrol grubundan anlamlı derecede düşük NF- κ B seviyesi belirlendi. Kontrol grubu ile tedavi grupları arasında fark bulunmadı. *H. sechmenii* tedavi grubunda, *H. adenotrichum* tedavi grubundan anlamlı derecede düşük NF- κ B seviyesi belirlendi.

Böbrek homojenatında, *H. perforatum* ve *H. adenotrichum* gruplarında, kontrol grubundan anlamlı derecede düşük NF- κ B seviyesi belirlendi. Tedavi gruplarını kendi arasında ve ekstraktların verildiği grupları kendi arasında kıyasladığımızda, fark bulunmadı.

Kan hemolizatında, inflamasyon grubu ile *H. aviculariifolium* tedavi grubu arasında anlamlı bir fark bulunmazken, *H. perforatum*, *H. adenotrichum* ve *H. sechmenii* tedavi gruplarında, inflamasyon grubundan, *H. perforatum*, *H. adenotrichum* ve *H. sechmenii* gruplarında ise, kontrol grubundan daha düşük NF- κ B seviyesi belirlendi. *H. adenotrichum* tedavi grubunda, kontrol grubundan yüksek, inflamasyon grubundan düşük NF- κ B seviyesi belirlendi.

Çalışmamızın sonucunda, literatüre paralel şekilde, NF- κ B seviyesinin inflamasyonda arttığı ve *Hypericum perforatum*'un azalttığı belirlendi. *H. aviculariifolium*, *H. adenotrichum* ve *H. sechmenii* hakkında literatür bilgisi olmaması nedeniyle, kıyaslama yapılamadı.

5.5. TNF- α Seviyesine Olan Etkilerinin Kıyaslanması

Kolaç ve ark. (Kolaç vd., 2017) LPS verilen Wistar albino türü sıçanlarda, Wang ve ark. (Wang vd., 2014) LPS verilen akut akciğer yaralanma modeli oluşturulmuş sıçanlarda ve yapılan diğer çalışmalarda da LPS'nin TNF- α 'yi indükleyerek inflamasyonu tetiklediği belirlenmiştir (Hwang vd., 1997; Lai vd., 2017; Wijayanti vd., 2004).

Paterniti ve ark. (Paterniti vd., 2010) periodontitis modeli oluşturulmuş Sprague-Dawley sıçanlarda, Menegazzi ve ark. (Menegazzi vd., 2008) karragenan kaynaklı inflamatuvar akciğer hasarı oluşturulmuş sıçanlarda, Motteleb ve ark. (Abd El Motteleb ve Abd El Aleem, 2017) diyabetik nöropati (DN) uyarılmış sıçanlarda, Cao ve ark. (Cao vd., 2017) deneysel alzheimer modeli oluşturmuş sıçanlarda, *H. perforatum* uygulamalarının TNF- α seviyelerini anlamlı derecede düşürdüğünü göstermişlerdir.

Hypericum adenotrichum, *Hypericum sechmenii* ve *Hypericum aviculariifolium*'un TNF- α üzerine etkisine dair literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olup, ilk defa bu çalışma ile ortaya konmuştur.

Çalışmamızda da, karaciğer, böbrek homojenatlarında ve eritrosit hemolizatlarında, TNF- α seviyesi, inflamasyon grubunda (2. grup), kontrol grubundan (1. grup) anlamlı derecede yüksek bulunurken, *H. perforatum* (3. grup), *H. perforatum* tedavi (4. grup), *H. adenotrichum* (5. grup), *H. adenotrichum* tedavi (6. grup), *H. aviculariifolium* (7. grup), *H. aviculariifolium* tedavi (8. grup), *H. sechmenii* (9. grup) ve *H. sechmenii* tedavi (10. grup) gruplarında, inflamasyon grubundan anlamlı derecede düşük bulundu. Karaciğer homojenatında ve eritrosit hemolizatında, *H. perforatum*, *H. aviculariifolium* ve *H. sechmenii* gruplarında, kontrol grubundan düşük TNF- α seviyesi bulunurken, böbrek homojenatında fark bulunmadı.

Karaciğer homojenatında, *H. sechmenii* tedavi grubundaki TNF- α seviyesi kontrol seviyesinden de daha düşük bulundu.

Böbrek homojenatında, tedavi gruplarını ve ekstraktların verildiği grupları kendi arasında kıyasladığımızda, anlamlı bir fark bulunmadı.

Eritrosit hemolizatında, tedavi grupları arasında, *H. sechmenii* tedavi grubunda en düşük, *H. adenotrichum* tedavi grubunda en yüksek; bitki ekstraktlarının verildiği gruplar arasında ise, yine *H. adenotrichum* grubunda en yüksek TNF- α seviyesi belirlendi.

Çalışmamızın sonucunda, literatüre paralel şekilde, TNF- α seviyesinin inflamasyonda arttığı ve *Hypericum perforatum*'un azalttığı belirlendi. *H. aviculariifolium*, *H. adenotrichum* ve *H. sechmenii* hakkında literatür bilgisi olmaması nedeniyle, kıyaslama yapılamadı.

5.6. IL-1 β Seviyesine Olan Etkilerinin Kıyaslanması

Menegazzi ve ark. (Menegazzi vd., 2008) karragenan kaynaklı inflamatuvar akciğer hasarı oluşturulmuş sıçanlarda, Motteleb ve ark. (Abd El Motteleb ve Abd El Aleem, 2017) diyabetik nöropati (DN) uyarılmış sıçanlarda, Cao ve ark. (Cao vd., 2017) deneysel alzheimer modeli oluşturmuş sıçanlarda, Berghian ve ark. (Sevastre-Berghian vd., 2018) deneysel anksiyete modeli oluşturulmuş sıçanlarda, *H. perforatum* uygulamalarının IL-1 β seviyelerini anlamlı derecede düşürdüğünü göstermişlerdir.

Hypericum adenotrichum, *Hypericum sechmenii* ve *Hypericum aviculariifolium*'un IL-1 β üzerine etkisine dair literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olup, ilk defa bu çalışma ile ortaya konmuştur.

Çalışmamızda da, eritrosit hemolizatında, IL-1 β seviyesi, inflamasyon grubunda (2. grup), kontrol grubundan (1. grup) anlamlı derecede yüksek bulunurken, *H. perforatum* (3. grup), *H. perforatum* tedavi (4. grup), *H. adenotrichum* (5. grup), *H. adenotrichum* tedavi (6. grup), *H. aviculariifolium* (7. grup), *H. sechmenii* (9. grup) ve *H. sechmenii* tedavi (10. grup) gruplarında, inflamasyon grubundan anlamlı derecede düşük bulundu. *H. aviculariifolium* tedavi (8. grup) grubunda, kontrol grubundan yüksek IL-1 β seviyesi belirlenirken, inflamasyon grubuna göre fark bulunmadı. *H. perforatum* ve *H. sechmenii* gruplarında, kontrol grubundan düşük IL-1 β seviyesi belirlendi. Tedavi gruplarında, *H. sechmenii* ve *H. perforatum* tedavi gruplarındaki IL-1 β seviyesi, *H. adenotrichum* ve *H. aviculariifolium* tedavi

gruplarından; ekstraktların verildiği gruplar arasında da *H. perforatum* grubu, *H. aviculariifolium* grubundan anlamlı derecede daha düşük bulundu.

Çalışmamızın sonucunda, literatüre paralel şekilde, IL-1 β seviyesinin inflamasyonda arttığı ve *Hypericum perforatum*'un azalttığı belirlendi. *H. aviculariifolium*, *H. adenotrichum* ve *H. sechmenii* hakkında literatür bilgisi olmaması nedeniyle, kıyaslama yapılamadı.

5.7. IL-6 Seviyesine Olan Etkilerinin Kıyaslanması

Cao ve ark. (Cao vd., 2017) deneysel alzheimer modeli oluşturmuş sıçanlarda, Xiuying ve ark. (Xiuying vd., 2012) İnfluenza A virüsünün enfekte edildiği sıçanlarda, Kim ve ark. (S.-J. Kim, Um, Hong, ve Lee, 2011) LPS ile uyarılmış farelerin peritoneal makrofajlarında, Chen ve ark. (Chen vd., 2019) bulaşıcı bronşit virüsü (IBV) enjekte edilmiş tavuk embriyolarında, Aydın ve ark. (Aydın, Sakrak, Yılmaz, ve Kerem, 2014) iskemi-reperfüzyon modeli oluşturulmuş sıçanlarda, *H. perforatum* uygulamalarının IL-6 seviyelerini anlamlı derecede düşürdüğünü göstermişlerdir.

Hypericum adenotrichum, *Hypericum sechmenii* ve *Hypericum aviculariifolium*'un IL-6 üzerine etkisine dair literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olup, ilk defa bu çalışma ile ortaya konmuştur.

Çalışmamızda da, eritrosit hemolizatında, IL-6 seviyesi, inflamasyon grubunda (2. grup), kontrol grubundan (1. grup) anlamlı derecede yüksek bulunurken, *H. perforatum* (3. grup), *H. perforatum* tedavi (4. grup), *H. adenotrichum* (5. grup), *H. adenotrichum* tedavi (6. grup), *H. aviculariifolium* (7. grup), *H. aviculariifolium* tedavi (8. grup), *H. sechmenii* (9. grup) ve *H. sechmenii* tedavi (10. grup) gruplarında, inflamasyon grubundan anlamlı derecede düşük bulundu. *H. perforatum* ve *H. sechmenii* gruplarında, kontrol grubundan düşük IL-6 seviyesi belirlendi. Tedavi gruplarında, *H. sechmenii* ve *H. perforatum* tedavi gruplarındaki IL-6 seviyesi, *H. adenotrichum* ve *H. aviculariifolium* tedavi gruplarından; ekstraktların verildiği gruplar arasında da *H. perforatum* grubu, *H. aviculariifolium* grubundan anlamlı derecede daha düşük bulundu.

Çalışmamızın sonucunda, literatüre paralel şekilde, IL-6 seviyesinin inflamasyonda arttığı ve *Hypericum perforatum*'un azalttığı belirlendi. *H.*

aviculariifolium, *H. adenotrichum* ve *H. sechmenii* hakkında literatür bilgisi olmaması nedeniyle, kıyaslama yapılamadı.

5.8. ¹⁸F-FDG Tutulumuna Olan Etkilerinin Kıyaslanması

¹⁸Fluorodeoksiglukoz, inflamasyona maruz kalan dokularda artmış glikoliz hızına bağlı olarak yüksek tutulum gösterdiği bulunmuştur (Love, Tomas, Tronco, ve Palestro, 2005). ¹⁸Fluorodeoksiglukoz, sadece inflamasyonda değil, kanserli hücrelerde, sarkoidoz, tüberküloz, serebral abse ve fungal enfeksiyon gibi çok çeşitli durumlarda da artmış tutulum göstermektedir (Kostakoglu, Agress Jr, ve Goldsmith, 2003). İnflamasyonda, ¹⁸F-FDG'un tutulum mekanizması net olarak aydınlatılabilmemiş değildir. İyileşmekte olan kemik dokusunda, osteoartrit, sarkoidoz ve tüberküloz gibi granülomatöz hastalıklarda da tutulumun arttığı bildirilmiştir (Kostakoglu vd., 2003).

Bizim çalışmamızda da karaciğer, böbrek ve akciğer dokularında, inflamasyon (2. grup) grubunda, kontrol grubundan (1. grup) daha yüksek ¹⁸F-FDG tutulumu bulundu.

Karaciğerde, *H. perforatum* tedavi (4. grup), *H. aviculariifolium* tedavi (8. grup), *H. sechmenii* tedavi (10. grup) gruplarında kontrol grubundan yüksek, inflamasyon grubundan anlamlı derecede düşük ¹⁸F-FDG tutulumu belirlendi. *H. adenotrichum* tedavi (6. grup) grubunda, kontrol grubundan yüksek tutulum belirlenirken, inflamasyon grubuna göre fark bulunmadı. Tedavi grupları arasında, en düşük ¹⁸F-FDG tutulumu, *H. sechmenii* ve *H. aviculariifolium* gruplarında belirlenmiştir.

Akciğerde, *H. perforatum* tedavi, *H. adenotrichum* tedavi ve *H. aviculariifolium* tedavi gruplarında kontrol grubundan yüksek, inflamasyon grubundan anlamlı derecede düşük ¹⁸F-FDG tutulumu belirlendi. *H. sechmenii* tedavi grubu ile kontrol arasında fark bulunmadı. Tedavi grupları arasında en düşük tutulum gösteren gruplar sırasıyla, *H. sechmenii*, *H. perforatum*, *H. aviculariifolium* ve *H. adenotrichum* olarak belirlendi.

Böbrekte, *H. perforatum* tedavi, *H. adenotrichum* tedavi, *H. aviculariifolium* tedavi ve *H. sechmenii* tedavi gruplarında kontrol grubundan yüksek, inflamasyon grubundan anlamlı derecede düşük ¹⁸F-FDG tutulumu belirlendi. Tedavi grupları arasında, *H. perforatum* tedavi grubunda, *H. sechmenii* tedavi grubundan daha düşük tutulum bulunurken, diğer gruplar arasında fark bulunmadı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, *Hypericum perforatum*, *Hypericum aviculariifolium*, *Hypericum adenotrichum* ve *Hypericum sechmenii* ekstraktlarının, LPS ile inflamasyon oluşturulan sıçanlar üzerine olan etkileri araştırıldı. Bu amaçla, ¹⁸FDG-PET analizi yapılarak, inflamasyon belirteçlerinin, sitokinlerin ve antioksidan markerlarının seviyeleri belirlendi. Bu çalışmada sahip olduğu moleküller benzer olmasına rağmen farklı oranlarda olması nedeniyle, İç Anadolu bölgesine endemik olan *Hypericum aviculariifolium*, *Hypericum adenotrichum* ve *Hypericum sechmenii*'nin, antioksidan ve anti-inflamatuar etkilerinin, *H. perforatum*'la kıyaslanması amaçlanmıştır.

- ✓ LPS'nin oksidan ve inflamatuvar etki gösterdiği belirlendi.
- ✓ *H. perforatum*, *H. adenotrichum*, *H. aviculariifolium* ve *H. sechmenii* ekstraktları, karaciğer MDA, SOD, KAT, NF- κ B ve TNF- α seviyelerine, böbrek MDA, NF- κ B ve TNF- α seviyelerine, kan MDA, SOD, TNF- α ve IL-6 seviyelerine faydalı etkilerinin olduğu belirlendi.
- ✓ *H. sechmenii*'nin, bakılan bütün biyokimyasal parametreler üzerine faydalı etkisinin olduğu belirlenirken, *H. aviculariifolium*'un, kan KAT, NF- κ B ve IL-1 β , *H. adenotrichum*'un, karaciğer ¹⁸FDG-PET tutulumu, böbrek KAT ve kan NF- κ B, *H. perforatum*'un, böbrek KAT seviyesi üzerine etkisinin olmadığı görüldü.

Bitkileri kıyasladığımız da, aşağıdaki sonuçlar bulundu:

- MDA açısından: Böbrekte *H. sechmenii*'nin, hemolizatta *H. sechmenii* ve *H. perforatum*'un daha faydalı olduğu belirlendi.
- SOD açısından: Böbrekte *H. sechmenii*'nin, *H. aviculariifolium*'dan daha faydalı, hemolizatta, *H. sechmenii*'nin antioksidan etkisinin olduğu gösterildi.
- KAT açısından: Böbrekte ve hemolizatta *H. sechmenii* ve *H. perforatum*'un kuvvetli antioksidan etkisinin olduğu gösterildi.
- NF- κ B açısından: Karaciğerde, *H. sechmenii*, böbrekte *H. perforatum* ve *H. adenotrichum*, hemolizatta *H. sechmenii*, *H. perforatum* ve *H. adenotrichum*'un anti-inflamatuar etkisinin olduğu gösterildi. Hemolizatta, çalıştığımız bitkiler arasında en az etkili olan bitki *H. adenotrichum* olarak belirlendi.

- TNF- α açısından: Karaciğer ve hemolizatta, *H. sechmenii*'nin kuvvetli anti-inflamatuar etkisinin olduğu gösterildi.
- IL-1 β ve IL-6 açısından: *H. perforatum* ve *H. sechmenii*'nin anti-inflamatuar etkisinin olduğu gösterildi.
- ¹⁸FDG-PET tutulumu açısından: Akciğerde, *H. sechmenii*'nin en faydalı olduğu, *H. perforatum*, *H. adenotrichum*, *H. aviculariifolium* ve *H. sechmenii*'nin inflamatuvar cevabı azalttığı gösterildi.

Sonuç olarak, iç Anadolu bölgesine endemik olan 3 diğer bitkinin inflamasyon üzerine literatürde in vivo çalışmaların olmamasından dolayı, moleküler mekanizmasının ve etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için prelinik ve klinik başka çalışmalara ihtiyaç vardır. Araştırmadan elde edilecek sonuçlar, inflamatuvar hastalıkların biyogenezinin belirlenmesi, yeni doğal etken maddelerin tedavide kullanılabilmesi ve ilerideki çalışmalara ışık tutması açısından önemlidir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Abd El Motteleb, D. M., & Abd El Aleem, D. I. (2017). Renoprotective effect of *Hypericum perforatum* against diabetic nephropathy in rats: insights in the underlying mechanisms. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, *44*(4), 509-521.
- Abe, T., Tohgi, H., Isobe, C., Murata, T., & Sato, C. (2002). Remarkable increase in the concentration of 8-hydroxyguanosine in cerebrospinal fluid from patients with Alzheimer's disease. *Journal of neuroscience research*, *70*(3), 447-450.
- Aggarwal, B. B., Shishodia, S., Sandur, S. K., Pandey, M. K., & Sethi, G. (2006). Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochemical pharmacology*, *72*(11), 1605-1621.
- Akira, S., & Takeda, K. (2004). Toll-like receptor signalling. *Nature Reviews Immunology*, *4*(7), 499-511.
- Andrew, P. J., & Mayer, B. (1999). Enzymatic function of nitric oxide synthases. *Cardiovascular research*, *43*(3), 521-531.
- Arokiyaraj, S., Balamurugan, R., & Augustian, P. (2011). Antihyperglycemic effect of *Hypericum perforatum* ethyl acetate extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, *1*(5), 386-390.
- Assadi, A., Zarrindast, M. R., Jouyban, A., & Samini, M. (2011). Comparing of the effects of hypericin and synthetic antidepressants on the expression of morphine-induced conditioned place preference. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, *10*(3), 619.
- Avato, P. (2005). A survey on the *Hypericum* genus: secondary metabolites and bioactivity. In *Studies in Natural Products Chemistry* (Vol. 30, pp. 603-634): Elsevier.
- Aydin, A., Sakrak, O., Yilmaz, T., & Kerem, M. (2014). The effects of *Hypericum perforatum* on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Bratislavské Lekárske Listy*, *115*(4), 209-215.
- Barcelos, I. P. d., Troxell, R. M., & Graves, J. S. (2019). Mitochondrial dysfunction and multiple sclerosis. *Biology*, *8*(2), 37.
- Barja, G. (2000). The flux of free radical attack through mitochondrial DNA is related to aging rate. *Aging Clinical and Experimental Research*, *12*(5), 342-355.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Barnes, P. J., Chung, K. F., & Page, C. P. (1998). Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacological reviews*, 50(4), 515-596.
- Barros, A. I., Nunes, F. M., Gonçalves, B., Bennett, R. N., & Silva, A. P. (2011). Effect of cooking on total vitamin C contents and antioxidant activity of sweet chestnuts (*Castanea sativa* Mill.). *Food chemistry*, 128(1), 165-172.
- Baumann, M. H., Williams, Z., Zolkowska, D., & Rothman, R. B. (2011). Serotonin (5-HT) precursor loading with 5-hydroxy-l-tryptophan (5-HTP) reduces locomotor activation produced by (+)-amphetamine in the rat. *Drug and alcohol dependence*, 114(2-3), 147-152.
- Bayramoglu, G., Bayramoglu, A., Engur, S., Senturk, H., Ozturk, N., & Colak, S. (2014). The hepatoprotective effects of *Hypericum perforatum* L. on hepatic ischemia/reperfusion injury in rats. *Cytotechnology*, 66(3), 443-448.
- Baytop, T. (1999). *Türkiye'de bitkiler ile tedavi: geçmişte ve bugün: Nobel Tıp Kitabevleri*.
- Beaubrun, G., & Gray, G. E. (2000). A review of herbal medicines for psychiatric disorders. *Psychiatric services*, 51(9), 1130-1134.
- Beckman, J. S., & Koppenol, W. H. (1996). Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *American Journal of Physiology-cell physiology*, 271(5), C1424-C1437.
- Bedwell, S., Dean, R., & Jessup, W. (1989). The action of defined oxygen-centred free radicals on human low-density lipoprotein. *Biochemical Journal*, 262(3), 707-712.
- Berghöfer, R., & Hölzl, J. (1989). Isolation of I 3', II 8-Biapigenin (Amentoflavone) from *Hypericum perforatum*. *Planta medica*, 55(01), 91-91.
- Bielski, B. H., Cabelli, D. E., Arudi, R. L., & Ross, A. B. (1985). Reactivity of HO₂/O⁻ 2 radicals in aqueous solution. *Journal of physical and chemical reference data*, 14(4), 1041-1100.
- Bixel, M. G., Li, H., Petri, B., Khandoga, A. G., Khandoga, A., Zarbock, A., Wolburg-Buchholz, K., Wolburg, H., Sorokin, L., & Zeusner, D. (2010). CD99 and CD99L2 act at the same site as, but independently of, PECAM-1 during leukocyte diapedesis. *Blood*, 116(7), 1172-1184.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Blumenthal, M., Goldberg, A., & Brinckmann, J. (2000). *Herbal medicine. Expanded commission E monographs*: Integrative Medicine Communications.
- Brady, Z., Taylor, M., Haynes, M., Whitaker, M., Mullen, A., Clews, L., Partridge, M., Hicks, R., & Trapp, J. V. (2008). The clinical application of PET/CT: a contemporary review. *Australasian Physics & Engineering Sciences in Medicine*, 31(2), 90.
- Brigati, C., Noonan, D. M., Albini, A., & Benelli, R. (2002). Tumors and inflammatory infiltrates: friends or foes? *Clinical & experimental metastasis*, 19(3), 247-258.
- Brodie, A. E., & Reed, D. J. (1990). Cellular recovery of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase activity and thiol status after exposure to hydroperoxides. *Archives of biochemistry and biophysics*, 276(1), 212-218.
- Brugman, S., Klatter, F., Visser, J., Wildeboer-Veloo, A., Harmsen, H., Rozing, J., & Bos, N. (2006). Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? *Diabetologia*, 49(9), 2105-2108.
- Brun, P., Castagliuolo, I., Leo, V. D., Buda, A., Pinzani, M., Palù, G., & Martines, D. (2007). Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 292(2), G518-G525.
- Butterfield, D. A., Koppal, T., Howard, B., Subramaniam, R., Hall, N., Hensley, K., Yatin, S., Allen, K., Aksenov, M., & Aksenova, M. (1998). Structural and Functional Changes in Proteins Induced by Free Radical-mediated Oxidative Stress and Protective Action of the Antioxidants N-tert-Butyl- α -phenylnitron and Vitamin E a. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 854(1), 448-462.
- Bystrov, N., Chernov, B., Dobrynin, V., & Kolosov, M. (1975). The structure of hyperforin. *Tetrahedron Letters*, 16(32), 2791-2794.
- Cadenas, E. (1997). Basic mechanisms of antioxidant activity. *Biofactors*, 6(4), 391-397.
- Cakir, A., Kordali, S., Kilic, H., & Kaya, E. (2005). Antifungal properties of essential oil and crude extracts of *Hypericum linarioides* Bosse. *Biochemical Systematics and Ecology*, 33(3), 245-256.
- Cakir, M., Duzova, H., Baysal, I., Gül, C. C., Kuşcu, G., Kutluk, F., Cakin, H., Şeker, Ş., İlbeği, E., & Uslu, S. (2017). The effect of hypericum perforatum on kidney ischemia/reperfusion damage. *Renal failure*, 39(1), 385-391.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Calle, E. E. (2007). Obesity and cancer. In: British Medical Journal Publishing Group.
- Cao, Z., Wang, F., Xiu, C., Zhang, J., & Li, Y. (2017). Hypericum perforatum extract attenuates behavioral, biochemical, and neurochemical abnormalities in aluminum chloride-induced Alzheimer's disease rats. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 91, 931-937.
- Caroff, M., & Karibian, D. (2003). Structure of bacterial lipopolysaccharides. *Carbohydrate research*, 338(23), 2431-2447.
- Cerruti, P. (1985). Prooxidant states and tumor promotion. *Science*, 227(4685), 375-381.
- Chan, H. W. (1971). Singlet oxygen analogs in biological systems. Coupled oxygenation of 1, 3-dienes by soybean lipoxidase. *Journal of the American Chemical Society*, 93(9), 2357-2358.
- Chatterjee, S., Nöldner, M., Koch, E., & Erdelmeier, C. (1998). Antidepressant activity of Hypericum perforatum and hyperforin: the neglected possibility. *Pharmacopsychiatry*, 31(S 1), 7-15.
- Chedid, M., Rubin, J. S., Csaky, K. G., & Aaronson, S. A. (1994). Regulation of keratinocyte growth factor gene expression by interleukin 1. *Journal of Biological Chemistry*, 269(14), 10753-10757.
- Cheeseman, K., & Slater, T. (1993). An introduction to free radical biochemistry. *British medical bulletin*, 49(3), 481-493.
- Chen, H., Muhammad, I., Zhang, Y., Ren, Y., Zhang, R., Huang, X., Diao, L., Liu, H., Li, X., & Sun, X. (2019). Antiviral Activity Against Infectious Bronchitis Virus and Bioactive Components of Hypericum perforatum L. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1272.
- Chettibi, S., & Ferguson, M. (1999). Inflammation: basic principles and clinical correlates. Edited by: Gallin JI, Snyderman R. Williams and Wilkinson. *Lipincott. Philadelphia*, 865-881.
- Chiueh, C. C. (1999). Neuroprotective properties of nitric oxide. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 890(1), 301-311.
- Chow, J. C., Young, D. W., Golenbock, D. T., Christ, W. J., & Gusovsky, F. (1999). Toll-like receptor-4 mediates lipopolysaccharide-induced signal transduction. *Journal of Biological Chemistry*, 274(16), 10689-10692.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Chung, H. C., Sung, S. H., Kim, J. S., Kim, Y. C., & Kim, S. G. (2001). Lack of cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) induction in the rat liver by starvation without coprophagy. *Drug metabolism and disposition*, 29(3), 213-216.
- Cirak, C., & Bertoli, A. (2013). Aromatic profiling of wild and rare species growing in Turkey: *Hypericum aviculariifolium* Jaub. and *Spach* subsp. *depilatum* (Freyn and Bornm.) Robson var. *depilatum* and *Hypericum pruinatum* Boiss. and Bal. *Natural product research*, 27(2), 100-107.
- Cirak, C., Radusiene, J., Camas, N., Caliskan, O., & Odabas, M. S. (2013). Changes in the contents of main secondary metabolites in two Turkish *Hypericum* species during plant development. *Pharmaceutical Biology*, 51(3), 391-399.
- Cohen, J. (2002). The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, 420(6917), 885-891.
- Couladis, M., Chinou, I., Tzakou, O., & Petrakis, P. (2003). Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Hypericum rumeliacum* subsp. *apollinis* (Boiss. & Heldr.). *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 17(2), 152-154.
- Coussens, L. M., & Werb, Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature*, 420(6917), 860-867.
- Creely, S. J., McTernan, P. G., Kusminski, C. M., Fisher, f. M., Da Silva, N., Khanolkar, M., Evans, M., Harte, A., & Kumar, S. (2007). Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 292(3), E740-E747.
- Crockett, S. (2012). Secondary chemistry of *Hypericum*-Taxonomic implications [Appendix to "Studies in the genus *Hypericum* L.(Hypericaceae) 9. Addenda, corrigenda, keys, lists and general discussion", by NKB Robson]. *Phytotaxa*, 71, 104-111.
- Çirak, C., Kevseroğlu, K., & Ayan, A. (2007). Breaking of seed dormancy in a Turkish endemic *Hypericum* species: *Hypericum aviculariifolium* subsp. *depilatum* var. *depilatum* by light and some pre-soaking treatments. *Journal of Arid Environments*, 68(1), 159-164.
- ÇIRAK, C., & Kurt, D. (2014). Önemli tıbbi bitkiler olarak *hypericum* türleri ve kullanım alanları.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Çirak, C., Radušienė, J., Ivanauskas, L., & Janulis, V. (2007). Variation of bioactive secondary metabolites in *Hypericum organifolium* during its phenological cycle. *Acta Physiologiae Plantarum*, 29(3), 197-203.
- da Silva Lima, M., Quintans-Júnior, L. J., de Santana, W. A., Kaneto, C. M., Soares, M. B. P., & Villarreal, C. F. (2013). Anti-inflammatory effects of carvacrol: evidence for a key role of interleukin-10. *European journal of pharmacology*, 699(1-3), 112-117.
- Dandona, P., Aljada, A., & Bandyopadhyay, A. (2004). Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends in immunology*, 25(1), 4-7.
- Dantzer, R., Mormede, P., & Henry, J. (1983). Physiological assessment of adaptation in farm animals. *Current topics in veterinary medicine and animal science*.
- Davis, P. H. (1970). Flora of Turkey and the East Aegean Islands. Vol. 3. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands. Vol. 3*.
- De Duve, C., & Baudhuin, P. (1966). Peroxisomes (microbodies and related particles). *Physiological reviews*, 46(2), 323-357.
- de Grey, A. D. (2002). HO₂•: The forgotten radical. *DNA and cell biology*, 21(4), 251-257.
- Dean, R. T., FU, S., STOCKER, R., & DAVIES, M. J. (1997). Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochemical Journal*, 324(1), 1-18.
- Deepak, P., Axelrad, J. E., & Ananthakrishnan, A. N. (2019). The role of the radiologist in determining disease severity in inflammatory bowel diseases. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*, 29(3), 447-470.
- Deisseroth, A., & Dounce, A. L. (1970). Catalase: Physical and chemical properties, mechanism of catalysis, and physiological role. *Physiological reviews*, 50(3), 319-375.
- Dere, H. H., Koyuncu, O., YAYLACI, Ö. K., Öztürk, D., Özgişi, K., Sezer, O., & Savaroğlu, F. (2013). Kırka (Eskişehir) ve çevresinin damarlı bitki florası. *Artvin Çoruh Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi*, 14(1), 70-93.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Di Lorenzo, F., Kubik, L., Oblak, A., Lorè, N. I., Cigana, C., Lanzetta, R., Parrilli, M., Hamad, M. A., De Soyza, A., & Silipo, A. (2015). Activation of human toll-like receptor 4 (TLR4)· Myeloid differentiation factor 2 (MD-2) by hypoacylated lipopolysaccharide from a clinical isolate of burkholderia cenocepacia. *Journal of Biological Chemistry*, 290(35), 21305-21319.
- DiPietro, L. A. (1995). Wound healing: the role of the macrophage and other immune cells. *Shock*, 4(4), 233-240.
- Dizdaroglu, M., Jaruga, P., Birincioglu, M., & Rodriguez, H. (2002). Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement. *Free Radical Biology and Medicine*, 32(11), 1102-1115.
- Dost, T., Ozkayran, H., Gokalp, F., Yenisey, C., & Birincioglu, M. (2009). The effect of Hypericum perforatum (St. John's Wort) on experimental colitis in rat. *Digestive diseases and sciences*, 54(6), 1214-1221.
- Dostert, C., Pétrilli, V., Van Bruggen, R., Steele, C., Mossman, B. T., & Tschopp, J. (2008). Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science*, 320(5876), 674-677.
- Droge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*, 82(1), 47-95.
- Duhault, J., Lacour, F., Espinal, J., & Rolland, Y. (1993). Effect of activation of the serotonergic system during prolonged starvation on subsequent caloric intake and macronutrient selection in the Zucker rat. *Appetite*, 20(2), 135-144.
- Eckert, G., & Müller, W. (2001). Effects of hyperforin on the fluidity of brain membranes. *Pharmacopsychiatry*, 34(Sup. 1), 22-25.
- Eiró, N., & Vizoso, F. J. (2012). Inflammation and cancer. *World journal of gastrointestinal surgery*, 4(3), 62.
- Entok, E., Ustuner, M. C., Ozbayer, C., Tekin, N., Akyuz, F., Yangi, B., Kurt, H., Degirmenci, I., & Gunes, H. V. (2014). Anti-inflammatuar and anti-oxidative effects of Nigella sativa L.: 18 FDG-PET imaging of inflammation. *Molecular biology reports*, 41(5), 2827-2834.
- Erken, S., Malyer, H., Demirci, F., Demirci, B., & Baser, K. (2001). Chemical investigations on some Hypericum species growing in Turkey-I. *Chemistry of natural compounds*, 37(5), 434-438.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Fan, P., Tan, Y., Jin, K., Lin, C., Xia, S., Han, B., Zhang, F., Wu, L., & Ma, X. (2017). Supplemental lipoic acid relieves post-weaning diarrhoea by decreasing intestinal permeability in rats. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, *101*(1), 136-146.
- Farcas, A. D., Mot, A. C., Zagrean-Tuza, C., Ticolea, M., Sevastre, B., Kulak, M., Silaghi-Dumitrescu, R., & Parvu, A. (2019). Remarkable rutin-rich *Hypericum capitatum* extract exhibits anti-inflammatory effects on turpentine oil-induced inflammation in rats. *BMC complementary and alternative medicine*, *19*(1), 289.
- Feiken, E., Rømer, J., Eriksen, J., & Lund, L. R. (1995). Neutrophils express tumor necrosis factor- α during mouse skin wound healing. *Journal of investigative dermatology*, *105*(1), 120-123.
- Fenton, H. (1894). LXXIII.—Oxidation of tartaric acid in presence of iron. *Journal of the Chemical Society, Transactions*, *65*, 899-910.
- Finkel, T., & Holbrook, N. J. (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, *408*(6809), 239-247.
- Flohe, L., Gunzler, W., & Schock, H. (1973). Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. *FEBS lett*, *32*(1), 132-134.
- Fox, E. S., Thomas, P., & Broitman, S. A. (1990). Hepatic mechanisms for clearance and detoxification of bacterial endotoxins. *The journal of nutritional biochemistry*, *1*(12), 620-628.
- Franklin, M., & Cowen, P. (2001). Researching the antidepressant actions of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) in animals and man. *Pharmacopsychiatry*, *34*(Sup. 1), 29-37.
- Freeman, B. A., & Crapo, J. D. (1982). Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, *47*(5), 412.
- Freisleben, H., Kriege, H., Clarke, C., Beyersdorf, F., & Zimmer, G. (1991). Hemodynamic and mitochondrial parameters during hypoxia and reoxygenation in working rat hearts. *Arzneimittel-Forschung*, *41*(1), 81-88.
- Fridovich, I. (1995). Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annual review of biochemistry*, *64*(1), 97-112.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Fritsch, C., Simon-Assmann, P., Kedinger, M., & Evans, G. S. (1997). Cytokines modulate fibroblast phenotype and epithelial-stroma interactions in rat intestine. *Gastroenterology*, *112*(3), 826-838.
- Garrett, W. S., Gallini, C. A., Yatsunenkov, T., Michaud, M., DuBois, A., Delaney, M. L., Punit, S., Karlsson, M., Bry, L., & Glickman, J. N. (2010). Enterobacteriaceae act in concert with the gut microbiota to induce spontaneous and maternally transmitted colitis. *Cell host & microbe*, *8*(3), 292-300.
- Gebhardt, C., Hirschberger, J., Rau, S., Arndt, G., Krainer, K., Schweigert, F. J., Brunberg, L., Kaspers, B., & Kohn, B. (2009). Use of C-reactive protein to predict outcome in dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, *19*(5), 450-458.
- Ghasemi, Y., Khalaj, A., Mohagheghzadeh, A., Khosravi, A. R., & Morowvat, M. H. (2007). Composition and antimicrobial activity of the essential oil and extract of *Hypericum elongatum*. *JApSc*, *7*(18), 2671-2675.
- Gilfillan, A. M., & Metcalfe, D. (2011). *Mast cell biology: contemporary and emerging topics* (Vol. 716): Springer Science & Business Media.
- Gleeson, M., Bishop, N. C., Stensel, D. J., Lindley, M. R., Mastana, S. S., & Nimmo, M. A. (2011). The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature Reviews Immunology*, *11*(9), 607-615.
- Granger, D., & Senchenkova, E. (2010). Historical perspectives. *Inflammation and the microcirculation*, *Chapt, 2*, 3-6.
- Greeson, J. M., Sanford, B., & Monti, D. A. (2001). St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacology*, *153*(4), 402-414.
- Grivennikov, S. I., Greten, F. R., & Karin, M. (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, *140*(6), 883-899.
- Gross, E., Sevier, C. S., Heldman, N., Vitu, E., Bentzur, M., Kaiser, C. A., Thorpe, C., & Fass, D. (2006). Generating disulfides enzymatically: reaction products and electron acceptors of the endoplasmic reticulum thiol oxidase Ero1p. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(2), 299-304.
- Gudžić, B., Djokovic, D., Vajs, V., Palić, R., & Stojanovic, G. (2002). Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Hypericum maculatum* Crantz. *Flavour and Fragrance Journal*, *17*(5), 392-394.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Guimarães, A. G., Xavier, M. A., de Santana, M. T., Camargo, E. A., Santos, C. A., Brito, F. A., Barreto, E. O., Cavalcanti, S. C., Antonioli, Â. R., & Oliveira, R. C. (2012). Carvacrol attenuates mechanical hypernociception and inflammatory response. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 385(3), 253-263.
- Gurevich, A., Dobrynin, V., Kolosov, M., Popravko, S., & Riabova, I. (1971). Antibiotic hyperforin from *Hypericum perforatum* L. *Antibiotiki*, 16(6), 510.
- Hadjur, C., Richard, M., Parat, M., Favier, A., & Jardon, P. (1995). Photodynamically induced cytotoxicity of hypericin dye on human fibroblast cell line MRC5. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 27(2), 139-146.
- Halliwell, B. (1987). Oxidants and human disease: some new concepts 1. *The FASEB Journal*, 1(5), 358-364.
- Halliwell, B., & Aruoma, O. I. (1993). *DNA and free radicals*: Ellis Horwood Limited.
- Halliwell, B., Clement, M. V., & Long, L. H. (2000). Hydrogen peroxide in the human body. *FEBS letters*, 486(1), 10-13.
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (2015). *Free radicals in biology and medicine*: Oxford University Press, USA.
- Hammer, K. D., Hillwig, M. L., Solco, A. K., Dixon, P. M., Delate, K., Murphy, P. A., Wurtele, E. S., & Birt, D. F. (2007). Inhibition of prostaglandin E2 production by anti-inflammatory *Hypericum perforatum* extracts and constituents in RAW264. 7 mouse macrophage cells. *Journal of agricultural and food chemistry*, 55(18), 7323-7331.
- Harte, A. L., da Silva, N. F., Creely, S. J., McGee, K. C., Billyard, T., Youssef-Elabd, E. M., Tripathi, G., Ashour, E., Abdalla, M. S., & Sharada, H. M. (2010). Elevated endotoxin levels in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of inflammation*, 7(1), 15.
- Hayaishi, O., & Nozaki, M. (1969). Nature and mechanisms of oxygenases. *Science*, 164(3878), 389-396.
- Haziot, A., Ferrero, E., Köntgen, F., Hijiya, N., Yamamoto, S., Silver, J., Stewart, C. L., & Goyert, S. M. (1996). Resistance to endotoxin shock and reduced dissemination of gram-negative bacteria in CD14-deficient mice. *Immunity*, 4(4), 407-414.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Heim, K. E., Tagliaferro, A. R., & Bobilya, D. J. (2002). Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *The journal of nutritional biochemistry*, 13(10), 572-584.
- Henderson, L., Yue, Q., Bergquist, C., Gerden, B., & Arlett, P. (2002). St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *British journal of clinical pharmacology*, 54(4), 349-356.
- Henson, P. M. (2005). Dampening inflammation. *Nature immunology*, 6(12), 1179-1181.
- Hiraku, Y., Kawanishi, S., Ichinose, T., & Murata, M. (2010). The role of iNOS-mediated DNA damage in infection-and asbestos-induced carcinogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1203(1), 15-22.
- Hofer, T., Badouard, C., Bajak, E., Ravanat, J.-L., Mattsson, Å., & Cotgreave, I. A. (2005). Hydrogen peroxide causes greater oxidation in cellular RNA than in DNA. *Biological chemistry*, 386(4), 333-337.
- Hojo, Y., Okado, A., Kawazoe, S., & Mizutani, T. (2000). In vivo singlet-oxygen generation in blood of chromium (VI)-treated mice. *Biological trace element research*, 76(1), 85-93.
- Hoult, J., Moroney, M. A., & Payá, M. (1994). [44] Actions of flavonoids and coumarins on lipoxygenase and cyclooxygenase. In *Methods in enzymology* (Vol. 234, pp. 443-454): Elsevier.
- Hölzl, J., Demisch, L., & Gollnik, B. (1989). Investigations about Antidepressiva and Mood Changing Effects of *Hypericum perforatum*. *Planta medica*, 55(07), 643-643.
- Hsieh, F. H. (2014). Primer to the immune response. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 113(3), 333.
- Husain, G. M., Chatterjee, S. S., Singh, P. N., & Kumar, V. (2011). Beneficial effect of *Hypericum perforatum* on depression and anxiety in a type 2 diabetic rat model. *Acta Pol Pharm*, 68(6), 913-918.
- Hübner, G., Brauchle, M., Smola, H., Madlener, M., Fässler, R., & Werner, S. (1996). Differential regulation of pro-inflammatory cytokines during wound healing in normal and glucocorticoid-treated mice. *Cytokine*, 8(7), 548-556.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Hwang, D., Jang, B. C., Yu, G., & Boudreau, M. (1997). Expression of mitogen-inducible cyclooxygenase induced by lipopolysaccharide: mediation through both mitogen-activated protein kinase and NF- κ B signaling pathways in macrophages. *Biochemical pharmacology*, 54(1), 87-96.
- Iontcheva, I., Amar, S., Zawawi, K. H., Kantarci, A., & Van Dyke, T. E. (2004). Role for moesin in lipopolysaccharide-stimulated signal transduction. *Infection and immunity*, 72(4), 2312-2320.
- İskit, A. B. (2005). Sepsiste deneysel modeller. *Yoğun Bakım Dergisi*, 5(2), 133-136.
- Ivancich, A., Jouve, H. M., Sartor, B., & Gaillard, J. (1997). EPR investigation of compound I in *Proteus mirabilis* and bovine liver catalases: formation of porphyrin and tyrosyl radical intermediates. *Biochemistry*, 36(31), 9356-9364.
- Jee, J.-P., Lim, S.-J., Park, J.-S., & Kim, C.-K. (2006). Stabilization of all-trans retinol by loading lipophilic antioxidants in solid lipid nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 63(2), 134-139.
- Jiang, D., Liang, J., & Noble, P. W. (2011). Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiological reviews*, 91(1), 221-264.
- Johnson, M. H. (2018). *Essential reproduction*: John Wiley & Sons.
- Kaçar, O., Göksu, E., & Azkan, N. (2008). Effects of morphogenetic and diurnal variability on the hypericin content in St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L.). *African Journal of Biotechnology*, 7(13).
- Kanofsky, J. R. (1983). Singlet oxygen production by lactoperoxidase. *Journal of Biological Chemistry*, 258(10), 5991-5993.
- Kanofsky, J. R. (1989). Singlet oxygen production by biological systems. *Chemico-biological interactions*, 70(1-2), 1-28.
- Karin, M. (2006). Nuclear factor- κ B in cancer development and progression. *Nature*, 441(7092), 431-436.
- Katsounas, A., Trippler, M., Kottlilil, S., Lempicki, R. A., Gerken, G., & Schlaak, J. F. (2011). Altered expression of SHIP, a Toll-like receptor pathway inhibitor, is associated with the severity of liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Infectious Diseases*, 204(8), 1181-1185.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Kikuchi, A., Takeda, A., Onodera, H., Kimpara, T., Hisanaga, K., Sato, N., Nunomura, A., Castellani, R. J., Perry, G., & Smith, M. A. (2002). Systemic increase of oxidative nucleic acid damage in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Neurobiology of disease*, 9(2), 244-248.
- Kim, M., Carman, C. V., & Springer, T. A. (2003). Bidirectional transmembrane signaling by cytoplasmic domain separation in integrins. *Science*, 301(5640), 1720-1725.
- Kim, S.-J., Um, J.-Y., Hong, S.-H., & Lee, J.-Y. (2011). Anti-inflammatory activity of hyperoside through the suppression of nuclear factor- κ B activation in mouse peritoneal macrophages. *The American journal of Chinese medicine*, 39(01), 171-181.
- Kitanov, G., & Blinova, K. (1987). Modern state of the chemical study of species of the genus *Hypericum*. *Chemistry of natural compounds*, 23(2), 151-166.
- Klusa, V., Germane, S., Nöldner, M., & Chatterjee, S. (2001). *Hypericum* extract and hyperforin: memory-enhancing properties in rodents. *Pharmacopsychiatry*, 34(Sup. 1), 61-69.
- Kock, M. D., Clark, R. K., Franti, C. E., Jessup, D. A., & Wehausen, J. D. (1987). Effects of capture on biological parameters in free-ranging bighorn sheep (*Ovis canadensis*): evaluation of normal, stressed and mortality outcomes and documentation of postcapture survival. *Journal of Wildlife Diseases*, 23(4), 652-662.
- Kock, M. D., Jessup, D. A., Clark, R. K., & Franti, C. E. (1987). Effects of capture on biological parameters in free-ranging bighorn sheep (*Ovis canadensis*): evaluation of drop-net, drive-net, chemical immobilization and the net-gun. *Journal of Wildlife Diseases*, 23(4), 641-651.
- Kolac, U. K., Ustuner, M. C., Tekin, N., Ustuner, D., Colak, E., & Entok, E. (2017). The anti-inflammatory and antioxidant effects of *Salvia officinalis* on lipopolysaccharide-induced inflammation in rats. *Journal of medicinal food*, 20(12), 1193-1200.
- Kołaczkowska, E. (2007). Acute inflammation as a beneficial process—history and recent developments. *Kosmos*, 56, 27-38.
- Kołaczkowska, E., & Kubes, P. (2013). Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 13(3), 159-175.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Kolaç, T., Gürbüz, P., & Yetiş, G. (2017). Doğal ürünlerin fenolik içeriği ve antioksidan özellikleri. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi*, 5(1), 26-42.
- Kontos, H. A., Wei, E. P., Ellis, E. F., Jenkins, L. W., Povlishock, J. T., Rowe, G. T., & Hess, M. L. (1985). Appearance of superoxide anion radical in cerebral extracellular space during increased prostaglandin synthesis in cats. *Circulation research*, 57(1), 142-151.
- Kostakoglu, L., Agress Jr, H., & Goldsmith, S. J. (2003). Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *Radiographics*, 23(2), 315-340.
- Kovacic, P., & Jacintho, J. D. (2001). Mechanisms of carcinogenesis focus on oxidative stress and electron transfer. *Current medicinal chemistry*, 8(7), 773-796.
- Krause, B., Beyer, T., Bockisch, A., Delbeke, D., Kotzerke, J., Minkov, V., Reiser, M., & Willich, N. (2007). FDG-PET/CT in oncology. *Nuklearmedizin*, 46(06), 291-301.
- Kuppusamy, P., & Zweier, J. L. (1989). Characterization of free radical generation by xanthine oxidase. Evidence for hydroxyl radical generation. *Journal of Biological Chemistry*, 264(17), 9880-9884.
- Kuralay, F., & Çavdar, Z. (2006). İnflamatuar medyatörlere toplu bir bakış. *Genel Tıp Derg*, 16(3), 143-152.
- Ladeira, A. M., da Silva, G. B., Raggi, L., Young, M. C. M., Agripino, D. G., Lima, M. E., & Moreno, P. R. (2009). Chemical composition and antimicrobial activities of the essential oil of *Hypericum cordatum* (Vell. Conc.) N. Robson (Hypericaceae). *Journal of Essential Oil Research*, 21(6), 558-560.
- Lai, J.-l., Liu, Y.-h., Liu, C., Qi, M.-p., Liu, R.-n., Zhu, X.-f., Zhou, Q.-g., Chen, Y.-y., Guo, A.-z., & Hu, C.-m. (2017). Indirubin inhibits LPS-induced inflammation via TLR4 abrogation mediated by the NF-κB and MAPK signaling pathways. *Inflammation*, 40(1), 1-12.
- Larsen, G. L., & Henson, P. M. (1983). Mediators of inflammation. *Annual review of immunology*, 1(1), 335-359.
- Lavie, G., Mazur, Y., Lavie, D., & Meruelo, D. (1995). The chemical and biological properties of hypericin—a compound with a broad spectrum of biological activities. *Medicinal Research Reviews*, 15(2), 111-119.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Lenard, J., Rabson, A., & Vanderoef, R. (1993). Photodynamic inactivation of infectivity of human immunodeficiency virus and other enveloped viruses using hypericin and rose bengal: inhibition of fusion and syncytia formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(1), 158-162.
- Lew, W. Y., Bayna, E., Dalle Molle, E., Dalton, N. D., Lai, N. C., Bhargava, V., Mendiola, V., Clopton, P., & Tang, T. (2013). Recurrent exposure to subclinical lipopolysaccharide increases mortality and induces cardiac fibrosis in mice. *PLoS ONE*, 8(4), e61057.
- Ley, K., Laudanna, C., Cybulsky, M. I., & Nourshargh, S. (2007). Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nature Reviews Immunology*, 7(9), 678-689.
- Libby, P. (2007). Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutrition reviews*, 65(suppl_3), S140-S146.
- Lieberman, M., & Marks, A. D. (2009). *Marks' basic medical biochemistry: a clinical approach*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Lishmanov, I., Lasukova, T., Afanas' ev, S., Maslov, L., Krotenko, N., & Naryzhnaia, N. (1997). Effect of cold stress on the contractile activity, carbohydrate and energy metabolism in the isolated rat heart. *Patologicheskaiia Fiziologiia i èksperimental'naia Terapiia*(1), 28-31.
- Liu, Y., Fiskum, G., & Schubert, D. (2002). Generation of reactive oxygen species by the mitochondrial electron transport chain. *Journal of neurochemistry*, 80(5), 780-787.
- Loeb, L. A., & Preston, B. D. (1986). Mutagenesis by apurinic/aprimidinic sites. *Annual review of genetics*, 20(1), 201-230.
- Lorenz, W., Buhrmann, C., Mobasheri, A., Lueders, C., & Shakibaei, M. (2013). Bacterial lipopolysaccharides form procollagen-endotoxin complexes that trigger cartilage inflammation and degeneration: implications for the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*, 15(5), R111.
- Love, C., Tomas, M. B., Tronco, G. G., & Palestro, C. J. (2005). FDG PET of infection and inflammation. *Radiographics*, 25(5), 1357-1368.
- Lu, Y.-H., Du, C.-B., Liu, J.-W., Hong, W., & Wei, D.-Z. (2004). Neuroprotective effects of *Hypericum perforatum* on trauma induced by hydrogen peroxide in PC12 cells. *The American journal of Chinese medicine*, 32(03), 397-405.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Lundgren, K., Kuklane, K., Gao, C., & Holmer, I. (2013). Effects of heat stress on working populations when facing climate change. *Industrial health, 51*(1), 3-15.
- Mackiewicz, A., Kushner, I., & Baumann, H. (1993). *Acute phase proteins molecular biology, biochemistry, and clinical applications*: CRC Press.
- Maisenbacher, P., & Kovar, K.-A. (1992). Analysis and stability of Hyperici oleum. *Planta medica, 58*(04), 351-354.
- Mak, T. W., Saunders, M. E., & Jett, B. D. (2013). *Primer to the immune response*: Newnes.
- Maldonado, R. F., Sá-Correia, I., & Valvano, M. A. (2016). Lipopolysaccharide modification in Gram-negative bacteria during chronic infection. *FEMS microbiology reviews, 40*(4), 480-493.
- Maltas, E., Uysal, A., Yildiztugay, E., Aladag, M. O., Yildiz, S., & Kucukoduk, M. (2013). Investigation of antioxidant and antibacterial activities of some Hypericum species. *Fresenius Environ Bull, 22*(3), 862-869.
- Mann, A. P., & Tanaka, T. (2011). E-selectin: its role in cancer and potential as a biomarker. *Transl. Med. S, 1*, 2161-1025.
- Marklund, S. L. (1982). Human copper-containing superoxide dismutase of high molecular weight. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 79*(24), 7634-7638.
- Marklund, S. L., Holme, E., & Hellner, L. (1982). Superoxide dismutase in extracellular fluids. *Clinica chimica acta, 126*(1), 41-51.
- Marnett, L. J. (1999). Lipid peroxidation—DNA damage by malondialdehyde. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 424*(1-2), 83-95.
- Martinet, W., De Meyer, G., Herman, A., & Kockx, M. (2004). Reactive oxygen species induce RNA damage in human atherosclerosis. *European journal of clinical investigation, 34*(5), 323-327.
- Matés, J. M., Pérez-Gómez, C., & De Castro, I. N. (1999). Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical biochemistry, 32*(8), 595-603.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- McCord, J. M., Keele, B. B., & Fridovich, I. (1971). An enzyme-based theory of obligate anaerobiosis: the physiological function of superoxide dismutase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 68(5), 1024-1027.
- McCord, J. M., Roy, R. S., & Schaffer, S. W. (1985). Free radicals and myocardial ischemia. In *Advances in myocardiology* (pp. 183-189): Springer.
- McIntyre, M., Bohr, D. F., & Dominiczak, A. F. (1999). Endothelial function in hypertension: the role of superoxide anion. *Hypertension*, 34(4), 539-545.
- Mehta, N. N., McGillicuddy, F. C., Anderson, P. D., Hinkle, C. C., Shah, R., Pruscino, L., Tabita-Martinez, J., Sellers, K. F., Rickels, M. R., & Reilly, M. P. (2010). Experimental endotoxemia induces adipose inflammation and insulin resistance in humans. *Diabetes*, 59(1), 172-181.
- Menegazzi, M., Novelli, M., Befly, P., D'Aleo, V., Tedeschi, E., Lupi, R., Zoratti, E., Marchetti, P., Suzuki, H., & Masiello, P. (2008). Protective effects of St. John's wort extract and its component hyperforin against cytokine-induced cytotoxicity in a pancreatic β -cell line. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 40(8), 1509-1521.
- Meruelo, D., Lavie, G., & Lavie, D. (1988). Therapeutic agents with dramatic antiretroviral activity and little toxicity at effective doses: aromatic polycyclic diones hypericin and pseudohypericin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85(14), 5230-5234.
- Meseguer, A. S., & Sanmartín, I. (2012). *Paleobiology of the genus Hypericum (Hypericaceae): a survey of the fossil record and its palaeogeographic implications*. Paper presented at the Anales del Jardín Botánico de Madrid.
- Miller, D. M., Buettner, G. R., & Aust, S. D. (1990). Transition metals as catalysts of "autoxidation" reactions. *Free Radical Biology and Medicine*, 8(1), 95-108.
- Miller, M. A., McTernan, P. G., Harte, A. L., da Silva, N. F., Strazzullo, P., Alberti, K. G. M., Kumar, S., & Cappuccio, F. P. (2009). Ethnic and sex differences in circulating endotoxin levels: A novel marker of atherosclerotic and cardiovascular risk in a British multi-ethnic population. *Atherosclerosis*, 203(2), 494-502.
- Mitroulis, I., Alexaki, V. I., Kourtzelis, I., Ziogas, A., Hajishengallis, G., & Chavakis, T. (2015). Leukocyte integrins: role in leukocyte recruitment and as therapeutic targets in inflammatory disease. *Pharmacology & therapeutics*, 147, 123-135.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Mozaffari, S., Esmaily, H., Rahimi, R., Baeri, M., Sanei, Y., Asadi-Shahmirzadi, A., Salehi-Surmaghi, M.-H., & Abdollahi, M. (2011). Effects of Hypericum perforatum extract on rat irritable bowel syndrome. *Pharmacognosy magazine*, 7(27), 213.
- Mukherji, S., & Singh, S. P. (1984). *Reaction mechanism in organic chemistry*: Macmillan.
- Muller, W. A. (2007). PECAM: Regulating the start of diapedesis. In *Adhesion molecules: Function and inhibition* (pp. 201-220): Springer.
- Muller, W. A. (2013). Getting leukocytes to the site of inflammation. *Veterinary pathology*, 50(1), 7-22.
- Munch, I. (1995). Influences of time intervals between meals and total food intake on resting metabolic rate in rats. *Acta physiologica scandinavica*, 153(3), 243-247.
- Murakami, M., & Hirano, T. (2012). The molecular mechanisms of chronic inflammation development. *Frontiers in immunology*, 3, 323.
- Müller, W., Rolli, M., Schäfer, C., & Hafner, U. (1997). Effects of hypericum extract (LI 160) in biochemical models of antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry*, 30(S 2), 102-107.
- Müller, W., Singer, A., Wonnemann, M., Hafner, U., Rolli, M., & Schäfer, C. (1998). Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of hypericum extract. *Pharmacopsychiatry*, 31(S 1), 16-21.
- Nagata, M. (2005). Inflammatory cells and oxygen radicals. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy*, 4(4), 503-504.
- Nahrstedt, A., & Butterweck, V. (1997). Biologically active and other chemical constituents of the herb of Hypericum perforatum L. *Pharmacopsychiatry*, 30(S 2), 129-134.
- Nathan, C. (2002). Points of control in inflammation. *Nature*, 420(6917), 846-852.
- Nathan, C., & Ding, A. (2010). Nonresolving inflammation. *Cell*, 140(6), 871-882.
- Needham, B. D., & Trent, M. S. (2013). Fortifying the barrier: the impact of lipid A remodelling on bacterial pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, 11(7), 467-481.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Newton, R. F., & Roberts, S. M. (1982). *Prostaglandins and thromboxanes*: Elsevier.
- Nguyen, T. T. (2012). *Systems biology approaches to corticosteroid pharmacogenomics and systemic inflammation*. Rutgers University-Graduate School-New Brunswick,
- Nickoloff, B. J., Ben-Neriah, Y., & Pikarsky, E. (2005). Inflammation and cancer: is the link as simple as we think? *The Journal of investigative dermatology*, *124*(6), x.
- Nikaido, H. (2003). Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiology and molecular biology reviews*, *67*(4), 593-656.
- Nourshargh, S., Hordijk, P. L., & Sixt, M. (2010). Breaching multiple barriers: leukocyte motility through venular walls and the interstitium. *Nature reviews Molecular cell biology*, *11*(5), 366-378.
- Nöldner, M., & Schötz, K. (2002). Rutin is essential for the antidepressant activity of *Hypericum perforatum* extracts in the forced swimming test. *Planta medica*, *68*(07), 577-580.
- Nürk, N. M., & Crockett, S. L. (2011). Morphological and phytochemical diversity among *Hypericum* species of the Mediterranean Basin. *Medicinal and aromatic plant science and biotechnology*, *5*(Special Issue 1), 14.
- Ocak, A., Öztürk, D., & Kara, İ. (2017). Bilecik Florası. Yayın Yeri: Turkuaz Haberleşme ve Yayıncılık AŞ, Basım sayısı, 1.
- Ocak, A., Savaroglu, F., Erkara, İ. P., & Koyuncu, O. (2009). *Hypericum sechmenii* (*Hypericaceae*), a new species from central Anatolia, Turkey. Paper presented at the Annales Botanici Fennici.
- Ohama, T., Matsuki, N., Saito, H., Tsukamoto, K., Kinoshita, M., Katsuragawa, K., Okazaki, S., Yamanaka, M., & Teramoto, T. (1994). Effect of starving and refeeding on lipid metabolism in suncus. *The Journal of Biochemistry*, *115*(2), 190-193.
- Osuský, R., Malik, P., & Ryan, S. J. (1997). Retinal pigment epithelium cells promote the maturation of monocytes to macrophages in vitro. *Ophthalmic research*, *29*(1), 31-36.
- Özhatay, F. N., Kültür, Ş., & Gürdal, M. B. (2011). Check-list of additional taxa to the supplement Flora of Turkey V. *Turkish Journal of Botany*, *35*(5), 589-624.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Özmen, A., Bauer, S., Gridling, M., Singhuber, J., Krasteva, S., Madlener, S., Vo, T. P. N., Stark, N., Saiko, P., & Fritzer-Szekeres, M. (2009). In vitro anti-neoplastic activity of the ethno-pharmaceutical plant *Hypericum adenotrichum* Spach endemic to Western Turkey. *Oncology reports*, 22(4), 845-852.
- Paixão, M., Melo, M., Oliveira, M., Santana, M., Lima, A., Damascena, N., Dias, A., Araujo, B., Estevam, C., & Botelho, M. (2013). *Hyptis pectinata*: redox protection and orofacial antinociception. *Phytotherapy Research*, 27(9), 1328-1333.
- Panossian, A., Gabrielian, E., Manvelian, V., Jurcic, K., & Wagner, H. (1996). Immunosuppressive effects of hypericin on stimulated human leukocytes: inhibition of the arachidonic acid release, leukotriene B4 and Interleukin-1 α production, and activation of nitric oxide formation. *Phytomedicine*, 3(1), 19-28.
- Park, B. S., & Lee, J.-O. (2013). Recognition of lipopolysaccharide pattern by TLR4 complexes. *Experimental & molecular medicine*, 45(12), e66-e66.
- Park, B. S., Song, D. H., Kim, H. M., Choi, B.-S., Lee, H., & Lee, J.-O. (2009). The structural basis of lipopolysaccharide recognition by the TLR4–MD-2 complex. *Nature*, 458(7242), 1191-1195.
- Park, E. J., Lee, J. H., Yu, G.-Y., He, G., Ali, S. R., Holzer, R. G., Österreicher, C. H., Takahashi, H., & Karin, M. (2010). Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell*, 140(2), 197-208.
- Paterniti, I., Briguglio, E., Mazzon, E., Galuppo, M., Oteri, G., Cordasco, G., & Cuzzocrea, S. (2010). Effects of *Hypericum Perforatum*, in a rodent model of periodontitis. *BMC complementary and alternative medicine*, 10(1), 1-10.
- Pepys, M. B. (2012). *Acute phase proteins in the acute phase response*: Springer Science & Business Media.
- Perry, V. H., Cunningham, C., & Holmes, C. (2007). Systemic infections and inflammation affect chronic neurodegeneration. *Nature Reviews Immunology*, 7(2), 161-167.
- Piomelli, D. (1993). Arachidonic acid in cell signaling. *Current opinion in cell biology*, 5(2), 274-280.
- Platko, S. (2015). *Mast Cells Shape Early Life Programming of Social Behavior*. The Ohio State University,

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Poli, G., Leonarduzzi, G., Biasi, F., & Chiarotto, E. (2004). Oxidative stress and cell signalling. *Current medicinal chemistry*, 11(9), 1163-1182.
- Porter, S. (2013). *Tidy's Physiotherapy E-Book*: Elsevier Health Sciences.
- Powers, S. K., & Jackson, M. J. (2008). Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiological reviews*, 88(4), 1243-1276.
- Prasad, A. S., Bao, B., Beck, F. W., Kucuk, O., & Sarkar, F. H. (2004). Antioxidant effect of zinc in humans. *Free Radical Biology and Medicine*, 37(8), 1182-1190.
- Prasad, S., Tyagi, A. K., & Aggarwal, B. B. (2016). Detection of inflammatory biomarkers in saliva and urine: potential in diagnosis, prevention, and treatment for chronic diseases. *Experimental Biology and Medicine*, 241(8), 783-799.
- Praveena, P. E., Periasamy, S., Kumar, A., & Singh, N. (2010). Cytokine profiles, apoptosis and pathology of experimental *Pasteurella multocida* serotype A1 infection in mice. *Research in Veterinary Science*, 89(3), 332-339.
- Prin, M., Bakker, J., & Wagener, G. (2015). Hepatosplanchnic circulation in cirrhosis and sepsis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(9), 2582.
- Proebstl, D., Voisin, M.-B., Woodfin, A., Whiteford, J., D'Acquisto, F., Jones, G. E., Rowe, D., & Nourshargh, S. (2012). Pericytes support neutrophil subendothelial cell crawling and breaching of venular walls in vivo. *Journal of Experimental Medicine*, 209(6), 1219-1234.
- Pryor, W. A., Jin, X., & Squadrito, G. L. (1994). One-and two-electron oxidations of methionine by peroxyxynitrite. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(23), 11173-11177.
- Pugin, J. M., Schürer-Maly, C., Leturcq, D., Moriarty, A., Ulevitch, R. J., & Tobias, P. S. (1993). Lipopolysaccharide activation of human endothelial and epithelial cells is mediated by lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(7), 2744-2748.
- Punturieri, A., Szabo, E., Croxton, T. L., Shapiro, S. D., & Dubinett, S. M. (2009). Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: needs and opportunities for integrated research. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(8), 554-559.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Raetz, C. R., Reynolds, C. M., Trent, M. S., & Bishop, R. E. (2007). Lipid A modification systems in gram-negative bacteria. *Annu. Rev. Biochem.*, 76, 295-329.
- Raetz, C. R., & Whitfield, C. (2002). Lipopolysaccharide endotoxins. *Annual review of biochemistry*, 71(1), 635-700.
- Rahal, A., Singh, V., Mehra, D., Rajesh, S., & Ahmad, A. (2009). Prophylactic efficacy of Podophyllum hexandrum in alleviation of immobilization stress induced oxidative damage in rats. *Journal of Natural Products*, 2, 110-115.
- Raskin, R. E., & Meyer, D. (2015). *Canine and Feline Cytology-E-Book: A Color Atlas and Interpretation Guide*: Elsevier Health Sciences.
- Rice-Evans, C. A., Miller, N. J., & Paganga, G. (1996). Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radical Biology and Medicine*, 20(7), 933-956.
- Ridnour, L. A., Isenberg, J. S., Espey, M. G., Thomas, D. D., Roberts, D. D., & Wink, D. A. (2005). Nitric oxide regulates angiogenesis through a functional switch involving thrombospondin-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(37), 13147-13152.
- Robson, N. K. B., & NKB, R. (1977). Studies in the genus Hypericum L.(Guttiferae). I. Infrageneric Classification.
- Rodier, F., Coppé, J.-P., Patil, C. K., Hoeijmakers, W. A., Muñoz, D. P., Raza, S. R., Freund, A., Campeau, E., Davalos, A. R., & Campisi, J. (2009). Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nature cell biology*, 11(8), 973-979.
- Rotruck, J. T., Pope, A. L., Ganther, H. E., Swanson, A., Hafeman, D. G., & Hoekstra, W. (1973). Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science*, 179(4073), 588-590.
- Rubin, E., & Reisner, H. M. (2009). *Essentials of Rubin's pathology*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Salem, M. L., Attia, Z. I., & Galal, S. M. (2016). Acute inflammation induces immunomodulatory effects on myeloid cells associated with anti-tumor responses in a tumor mouse model. *Journal of advanced research*, 7(2), 243-253.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Sandner, N., Stangassinger, M., & Giesecke, D. (1990). The effect of glucocorticoid on the glucose metabolism of pigmy goats. 1. Selected metabolites of energy metabolism. *Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe A*, 37(1), 35-44.
- Sarimahmut, M., Balikci, N., Celikler, S., Ari, F., Ulukaya, E., Guleryuz, G., & Ozel, M. Z. (2016). Evaluation of genotoxic and apoptotic potential of *Hypericum adenotrichum* Spach. in vitro. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 74, 137-146.
- Saroglou, V., Marin, P. D., Rancic, A., Veljic, M., & Skaltsa, H. (2007). Composition and antimicrobial activity of the essential oil of six *Hypericum* species from Serbia. *Biochemical Systematics and Ecology*, 35(3), 146-152.
- Schempp, C. M., Kirkin, V., Simon-Haarhaus, B., Kersten, A., Kiss, J., Termeer, C. C., Gilb, B., Kaufmann, T., Borner, C., & Sleeman, J. P. (2002). Inhibition of tumour cell growth by hyperforin, a novel anticancer drug from St. John's wort that acts by induction of apoptosis. *Oncogene*, 21(8), 1242-1250.
- Schenkel, A. R., Mamdouh, Z., & Muller, W. A. (2004). Locomotion of monocytes on endothelium is a critical step during extravasation. *Nature immunology*, 5(4), 393-400.
- Scher, J. U., Sczesnak, A., Longman, R. S., Segata, N., Ubeda, C., Bielski, C., Rostron, T., Cerundolo, V., Pamer, E. G., & Abramson, S. B. (2013). Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *elife*, 2, e01202.
- Schrader, M., & Fahimi, H. D. (2006). Peroxisomes and oxidative stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1763(12), 1755-1766.
- Schulz, V., Hänsel, R., & Tyler, V. E. (2001). *Rational phytotherapy: a physician's guide to herbal medicine*: Psychology Press.
- Schüle, C., Baghai, T., Ferrera, A., & Laakmann, G. (2001). Neuroendocrine effects of *Hypericum* extract WS 5570 in 12 healthy male volunteers. *Pharmacopsychiatry*, 34(Sup. 1), 127-133.
- Scott, A., Khan, K., Cook, J., & Duronio, V. (2004). What is “inflammation”? Are we ready to move beyond Celsus? *British journal of sports medicine*, 38(3), 248-249.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Senturk, H., Kabay, S., Ozden, H., Bayramoglu, G., Ustuner, M. C., Ozturk, N., Kutlu, A., Bilgi, G., Ustuner, D., & Gunes, H. V. (2013). The protective effect of *Hypericum origanifolium* in experimental renal ischemia/reperfusion injury in rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 7(33), 2306-2312.
- Sevastre-Berghian, A., Toma, V., Sevastre, B., Hanganu, D., Vlase, L., Benedec, D., Oniga, I., Baldea, I., Olteanu, D., & Moldovan, R. (2018). Characterization and biological effects of *Hypericum* extracts on experimentally-induced-anxiety, oxidative stress and inflammation in rats. *J. Physiol. Pharmacol*, 6(9).
- Sezer, O., Öztürk, D., Ocak, A., & Koyuncu, O. (2017). Flora of Phrygian Valley (Mountain Phrygia/Turkey). *Biodicon*, 10(3), 163-183.
- Sies, H., & Menck, C. F. (1992). Singlet oxygen induced DNA damage. *Mutation Research/DNAging*, 275(3-6), 367-375.
- Smith, C. M., Marks, A. D., Lieberman, M. A., & Marks, D. B. (2005). *Marks' basic medical biochemistry: a clinical approach* (Vol. 1): Lippincott Williams & Wilkins.
- Sohal, R. S. (2002). Role of oxidative stress and protein oxidation in the aging process. *Free Radical Biology and Medicine*, 33(1), 37-44.
- Sparenberg, B., Demisch, L., & Hölzl, J. (1993). Untersuchungen über antidepressive Wirkstoffe von Johanniskraut. *Pharm Ztg Wiss*, 138, 239-254.
- Srinivasan, K., Muruganandan, S., Lal, J., Chandra, S., Tandan, S., & Prakash, V. R. (2001). Evaluation of anti-inflammatory activity of *Pongamia pinnata* leaves in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 78(2-3), 151-157.
- Strnad, P., Tacke, F., Koch, A., & Trautwein, C. (2017). Liver—guardian, modifier and target of sepsis. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 14(1), 55.
- Sumagin, R., & Sarelius, I. H. (2010). Intercellular adhesion molecule-1 enrichment near tricellular endothelial junctions is preferentially associated with leukocyte transmigration and signals for reorganization of these junctions to accommodate leukocyte passage. *The Journal of Immunology*, 184(9), 5242-5252.
- Sun, Y., Oberley, L. W., & Li, Y. (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical chemistry*, 34(3), 497-500.
- Suzuki, O., Katsumata, Y., Oya, M., Bladt, S., & Wagner, H. (1984). Inhibition of monoamine oxidase by hypercin. *Planta medica*, 50(03), 272-274.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Süntar, I. P., Akkol, E. K., Yılmaz, D., Baykal, T., Kırmızıbekmez, H., Alper, M., & Yeşilada, E. (2010). Investigations on the in vivo wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *Journal of ethnopharmacology*, 127(2), 468-477.
- Tabassum, A., Bristow, R., & Venkateswaran, V. (2010). Ingestion of selenium and other antioxidants during prostate cancer radiotherapy: a good thing? *Cancer treatment reviews*, 36(3), 230-234.
- Takahashi, H., Ogata, H., Nishigaki, R., Broide, D. H., & Karin, M. (2010). Tobacco smoke promotes lung tumorigenesis by triggering IKK β -and JNK1-dependent inflammation. *Cancer cell*, 17(1), 89-97.
- Terpinc, P., Polak, T., Šegatin, N., Hanzlowsky, A., Ulrih, N. P., & Abramovič, H. (2011). Antioxidant properties of 4-vinyl derivatives of hydroxycinnamic acids. *Food chemistry*, 128(1), 62-69.
- Thomas, C., MacGill, R. S., Miller, G. C., & Pardini, R. S. (1992). Photoactivation of hypericin generates singlet oxygen in mitochondria and inhibits succinoxidase. *Photochemistry and photobiology*, 55(1), 47-53.
- Tsai, D.-H., Riediker, M., Berchet, A., Paccaud, F., Waeber, G., Vollenweider, P., & Bochud, M. (2019). Effects of short-and long-term exposures to particulate matter on inflammatory marker levels in the general population. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(19), 19697-19704.
- Tuncman, G., Hirosumi, J., Solinas, G., Chang, L., Karin, M., & Hotamisligil, G. S. (2006). Functional in vivo interactions between JNK1 and JNK2 isoforms in obesity and insulin resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(28), 10741-10746.
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444(7122), 1027.
- Tziakas, D. N., Chalikias, G. K., & Xatseras, D. I. (2003). Neurohormonal hypothesis in heart failure. *Hellenic J Cardiol*, 44, 195-205.
- Ulevitch, R., & Tobias, P. (1995). Receptor-dependent mechanisms of cell stimulation by bacterial endotoxin. *Annual review of immunology*, 13(1), 437-457.
- Upadhayay, U. P. P. D. D., Chikitsa, P., & Sansthan, V. V. E. G.-A. (2013). Clinical drug interactions: a holistic view. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 16(16), 751-758.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- 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. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44-84.
- Valko, M., Morris, H., Mazúr, M., Raptá, P., & Bilton, R. F. (2001). Oxygen free radical generating mechanisms in the colon: do the semiquinones of vitamin K play a role in the aetiology of colon cancer? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1527(3), 161-166.
- van Nimwegen, F. A., Penders, J., Stobberingh, E. E., Postma, D. S., Koppelman, G. H., Kerkhof, M., Reijmerink, N. E., Dompeling, E., van den Brandt, P. A., & Ferreira, I. (2011). Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128(5), 948-955. e943.
- Verotta, L., Appendino, G., Bombardelli, E., & Brun, R. (2007). In vitro antimalarial activity of hyperforin, a prenylated acylphloroglucinol. A structure–activity study. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 17(6), 1544-1548.
- Vina, J., Borras, C., Gomez-Cabrera, M.-C., & Orr, W. C. (2006). Part of the Series: From Dietary Antioxidants to Regulators in Cellular Signalling and Gene Expression Role of reactive oxygen species and (phyto) oestrogens in the modulation of adaptive response to stress. *Free radical research*, 40(2), 111-119.
- von Ossowski, I., Hausner, G., & Loewen, P. C. (1993). Molecular evolutionary analysis based on the amino acid sequence of catalase. *Journal of molecular evolution*, 37(1), 71-76.
- Wang, J., Liu, Y.-T., Xiao, L., Zhu, L., Wang, Q., & Yan, T. (2014). Anti-inflammatory effects of apigenin in lipopolysaccharide-induced inflammatory in acute lung injury by suppressing COX-2 and NF- κ B pathway. *Inflammation*, 37(6), 2085-2090.
- Weber, N., Murray, B., North, J., & Wood, S. (1994). The antiviral agent hypericin has in vitro activity against HSV-1 through non-specific association with viral and cellular membranes. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 5(2), 83-90.
- Wedepohl, S., Beceren-Braun, F., Riese, S., Buscher, K., Enders, S., Bernhard, G., Kilian, K., Blanchard, V., Dervedde, J., & Tauber, R. (2012). L-selectin—a dynamic regulator of leukocyte migration. *European journal of cell biology*, 91(4), 257-264.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Weisiger, R. A., & Fridovich, I. (1973). Mitochondrial superoxide dismutase site of synthesis and intramitochondrial localization. *Journal of Biological Chemistry*, 248(13), 4793-4796.
- WF, G. (2002). Tıbbi Fizyoloji, Nobel Tıp Kitabevleri, 20. baskı. In: İstanbul.
- Whitfield, C., & Trent, M. S. (2014). Biosynthesis and export of bacterial lipopolysaccharides. *Annual review of biochemistry*, 83, 99-128.
- Wichtl, M. (2004). *Herbal drugs and phytopharmaceuticals: a handbook for practice on a scientific basis*: Medpharm GmbH Scientific Publishers.
- Wijayanti, N., Huber, S., Samoylenko, A., Kietzmann, T., & Immenschuh, S. (2004). Role of NF- κ B and p38 MAP kinase signaling pathways in the lipopolysaccharide-dependent activation of heme oxygenase-1 gene expression. *Antioxidants & redox signaling*, 6(5), 802-810.
- Wood, G. E., Norris, E. H., Waters, E., Stoldt, J. T., & McEwen, B. S. (2008). Chronic immobilization stress alters aspects of emotionality and associative learning in the rat. *Behavioral neuroscience*, 122(2), 282.
- Woodfin, A., Voisin, M.-B., Beyrau, M., Colom, B., Caille, D., Diapouli, F.-M., Nash, G. B., Chavakis, T., Albelda, S. M., & Rainger, G. E. (2011). The junctional adhesion molecule JAM-C regulates polarized transendothelial migration of neutrophils in vivo. *Nature immunology*, 12(8), 761-769.
- Wu, S., Rhee, K.-J., Albesiano, E., Rabizadeh, S., Wu, X., Yen, H.-R., Huso, D. L., Brancati, F. L., Wick, E., & McAllister, F. (2009). A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nature medicine*, 15(9), 1016-1022.
- Xiuying, P., Jianping, L., Ruofeng, S., Liye, Z., Xuehong, W., & Yan, L. (2012). Therapeutic efficacy of *Hypericum perforatum* L. extract for mice infected with an influenza A virus. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 90(2), 123-130.
- Yaylacı, Ö., Özgüşi, K., Sezer, O., Orhanoğlu, G., & Öztürk, D. (2013). Anatomical studies and conservation status of rare endemic *Hypericum sechmenii* Ocağ & Koyuncu (Sect: *Adenosepalum*) from Eskişehir-Turkey. *Journal of Selçuk University Natural and Applied Science*, 2(1), 1-11.
- Yermilov, V., Rubio, J., & Ohshima, H. (1995). Formation of 8-nitroguanine in DNA treated with peroxynitrite in vitro and its rapid removal from DNA by depurination. *FEBS letters*, 376(3), 207-210.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Younes, M. (1999). Free radicals and reactive oxygen species. In *Toxicology* (pp. 111-125): Elsevier.
- Yuce, E., & Bagci, E. (2012). The essential oils of the aerial parts of two Hypericum taxa (*Hypericum triquetrifolium* and *Hypericum aviculariifolium* subsp. *depilatum* var. *depilatum* (Clusiaceae)) from Turkey. *Natural product research*, 26(21), 1985-1990.
- Zarbock, A., Kempf, T., Wollert, K. C., & Vestweber, D. (2012). Leukocyte integrin activation and deactivation: novel mechanisms of balancing inflammation. *Journal of molecular medicine*, 90(4), 353-359.
- Zarbock, A., Ley, K., McEver, R. P., & Hidalgo, A. (2011). Leukocyte ligands for endothelial selectins: specialized glycoconjugates that mediate rolling and signaling under flow. *Blood*, 118(26), 6743-6751.
- Zheng, L., Dai, H., Zhou, M., Li, M., Singh, P., Qiu, J., Tsark, W., Huang, Q., Kernstine, K., & Zhang, X. (2007). Fen1 mutations result in autoimmunity, chronic inflammation and cancers. *Nature medicine*, 13(7), 812-819.
- Ziegler, R. (1991). Changes in lipid and carbohydrate metabolism during starvation in adult *Manduca sexta*. *Journal of Comparative Physiology B*, 161(2), 125-131.

EKLER DİZİNİ

EK-1 ETİK KURUL KARARI



T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (HADYEK)

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ : 25. 06. 2019
TOPLANTI SAYISI : 138
DOSYA KAYIT NUMARASI : 744-1
KARAR NUMARASI : 744-1
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ : Doç. Dr. M. Cengiz ÜSTÜNER
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR : Prof. Dr. Emre ENTOK
Arş. Gör. Cihan TANRIKUT
HAYVAN TÜRÜ ve SAYISI : Wistar Albino (100 adet dişi)

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Doç. Dr. M. Cengiz ÜSTÜNER'in araştırma yürütücüsü olduğu 744-1/2019 kayıt numaralı ve "İç Anadolu Bölgesinde Yetişen Bazı Endemik Hypericum Bitkilerinin İnflamasyona Olan Etkilerinin Karşılaştırılması" konulu çalışma; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne göre değerlendirilmiş ve gerekçede belirtildiği şekilde yapılması uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Keşer EROL (Başkan)
Prof. Dr. Kubilay UZUNER (Üye)
Prof. Dr. Emel ULUPINAR (Üye)
Doç. Dr. Engin YILDIRIM (Üye)
Doç. Dr. Nurdan KIRIMLIOĞLU (Üye)
Dr.Öğr. Üyesi Ünal ÖZELMAS (Üye) Dr.Öğr. Üyesi Vet.Hek. Oya ERALP İNAN (Üye)
Vet. Hek. Refik ARTAN (Üye) Avukat Şükrü KIRDEMİR (Üye)

Adres: Meşelik Kampüsü PK.26480 Odunpazarı/ Eskişehir
Telefon: 0 222 239 29 79 / (45 63)
E-posta: <http://hadyek.ogu.edu.tr>



GEREKÇE

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Doç. Dr. M. Cengiz ÜSTÜNER'in araştırma yürütücüsü olduğu 744-1/2019 kayıt numaralı ve "İç Anadolu Bölgesinde Yetişen Bazı Endemik *Hypericum* Bitkilerinin İnflamasyona Olan Etkilerinin Karşılaştırılması" konulu çalışma; tarafımızdan değerlendirilmiştir.

Deney Grupları:

Deneysel çalışmamızda 300-350 gram ağırlıkta sağlıklı, 4-5 aylık, Wistar albino ırkı, dişi sıçanlar kullanılacaktır. Deney hayvanları deney süresince 12:12 aydınlık:karanlık ışıklandırması olan, ortalama 22±2°C sıcaklık ve %45-50 nem koşullarında yaşatılacaktır. Deney sürecinde tüm sıçanlar kafeslerde, standart sıçan pellet yemi ile beslenecek ve sıçanlara çeşme suyu verilecektir.

Deney hayvanları arasından rastgele seçimle her birinde n=10 sıçan olmak üzere toplam 3 grupta 30 adet sıçan LD50 belirlenmesi amacıyla kullanılacaktır. Bu türler literatürde daha önce kullanılmadığı için etkin dozun belirlenebilmesi amacıyla, 10ar sıçanda kümülatif olarak artan miktarlarda sıçanlara bu bitkilerin metanol ekstraksiyonu ile elde edilmiş distile su içerisinde çözündürülmüş ekstraktlar verilecektir. Daha sonra burada belirlenen LD50 değerlerine göre çalışmada kullanılacak doz belirlenecektir. LD50 nin belirlenmesi amacıyla kullanılan 30 hayvanın dışında, deney hayvanları arasından rastgele seçimle her birinde n=7 sıçan olmak üzere toplam 10 grupta 70 adet sıçan kullanılacaktır. Bu gruplar;

Grup 1 (Kontrol Grubu): Bu grup hayvanlara deney süresi boyunca gavaj yoluyla SF verilecek ve Ketamin/Ksilazin (90/10 mg/kg) im, ip anestezisi uygulanarak diseksiyon gerçekleştirilecektir.

Grup 2 (*Hypericum aviculariifolium*): Bu grup deney hayvanlarına intragastrik olarak gavaj yöntemi ile LD50 çalışmalarında elde edilen konsantrasyonun % 10' u olacak *Hypericum aviculariifolium'* un ekstraktı 7 gün boyunca uygulanacaktır. Uygulama sonunda Ketamin/Ksilazin (90/10 mg/kg) im, ip anestezisi uygulanarak diseksiyon gerçekleştirilecektir.

Grup 3 (*Hypericum adenotrichum*): Bu grup deney hayvanlarına intragastrik olarak gavaj yöntemi ile LD50 çalışmalarında elde edilen konsantrasyonun % 10' u olacak *Hypericum adenotrichum'* un ekstraktı 7 gün boyunca uygulanacaktır. Uygulama sonunda Ketamin/Ksilazin (90/10 mg/kg) im, ip anestezisi uygulanarak diseksiyon gerçekleştirilecektir.

Grup 4 (*Hypericum sechmenii*): Bu grup deney hayvanlarına intragastrik olarak gavaj yöntemi ile LD50 çalışmalarında elde edilen konsantrasyonun % 10' u olacak *Hypericum sechmenii'* nin ekstraktı 7 gün boyunca uygulanacaktır. Uygulama sonunda Ketamin/Ksilazin (90/10 mg/kg) im, ip anestezisi uygulanarak diseksiyon gerçekleştirilecektir.

Grup 5 (*Hypericum perforatum*): Bu grup deney hayvanlarına intragastrik olarak gavaj yöntemi ile LD50 çalışmalarında elde edilen konsantrasyonun % 10' u olacak *Hypericum perforatum'* un



T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (HADYEK)

ekstraktı 7 gün boyunca uygulanacaktır. Uygulama sonunda Ketamin/Ksilazin (90/10 mg/kg) im, ip anestezisi uygulanarak diseksiyon gerçekleştirilecektir.

Grup 6 (İnflamasyon): Bu grup deney hayvanlarına 1mg/kg LPS (E.coli, serotip 055-B5) intraperitoneal olarak 7 gün boyunca verilecektir. Uygulama sonunda Ketamin/Ksilazin (90/10 mg/kg) im, ip anestezisi uygulanarak diseksiyon gerçekleştirilecektir.

Grup 7 (İnflamasyon + *Hypericum aviculariifolium*): Bu grup deney hayvanlarına 1mg/kg LPS (E.coli, serotip 055-B5) intraperitoneal olarak 7 gün boyunca verilecektir. Daha sonra intragastrik olarak gavaj yöntemi ile LD50 çalışmalarında elde edilen konsantrasyonun % 10' u olacak *Hypericum aviculariifolium*' un ekstraktı 7 gün boyunca uygulanacaktır. Uygulama sonunda Ketamin/Ksilazin (90/10 mg/kg) im, ip anestezisi uygulanarak diseksiyon gerçekleştirilecektir.

Grup 8 (İnflamasyon + *Hypericum adenotrichum*): Bu grup deney hayvanlarına 1mg/kg LPS (E.coli, serotip 055-B5) intraperitoneal olarak 7 gün boyunca verilecektir. Daha sonra intragastrik olarak gavaj yöntemi ile LD50 çalışmalarında elde edilen konsantrasyonun % 10' u olacak *Hypericum adenotrichum*' un ekstraktı 7 gün boyunca uygulanacaktır. Uygulama sonunda Ketamin/Ksilazin (90/10 mg/kg) im, ip anestezisi uygulanarak diseksiyon gerçekleştirilecektir.

Grup 9 (İnflamasyon + *Hypericum sechmenii*): Bu grup deney hayvanlarına 1mg/kg LPS (E.coli, serotip 055-B5) intraperitoneal olarak 7 gün boyunca verilecektir. Daha sonra intragastrik olarak gavaj yöntemi ile LD50 çalışmalarında elde edilen konsantrasyonun % 10' u olacak *Hypericum sechmenii* ' nin ekstraktı 7 gün boyunca uygulanacaktır. Uygulama sonunda Ketamin/Ksilazin (90/10 mg/kg) im, ip anestezisi uygulanarak diseksiyon gerçekleştirilecektir.

Grup 10 (İnflamasyon + *Hypericum perforatum*): Bu grup deney hayvanlarına 1mg/kg LPS (E.coli, serotip 055-B5) intraperitoneal olarak 7 gün boyunca verilecektir. Daha sonra intragastrik olarak gavaj yöntemi ile LD50 çalışmalarında elde edilen konsantrasyonun % 10' u olacak *Hypericum perforatum* ' un ekstraktı 7 gün boyunca uygulanacaktır. Uygulama sonunda Ketamin/Ksilazin (90/10 mg/kg) im, ip anestezisi uygulanarak diseksiyon gerçekleştirilecektir.

Grup 2, 3 ve 4 ' de belirtildiği gibi sadece ekstaktların sıçanlarda herhangi bir inflamasyon tetikleme olmasın, antioksidan sistem üzerine ve antiinflamatuvar yolak üzerine kontrol grubuna kıyasla etkilerinin değerlendirilebilmesi için kullanılacaktır. Bu 3 endemik bitki literatürde daha önce hayvan çalışmalarında hiç kullanılmadığı için bitkilerin inflamasyon olmadan tüketilmesinin antioksidan sistem üzerine etkilerinin araştırılması, literatüre özgün bir veri sağlamış olacaktır.

Deneylede kullanılan sıçanlardan cerrahi işlem sırasında kalplerinden yüksek miktarda kan alınarak yaşamları sonlandırılacak ve sonrasında doku ve serum örnekleri toplanacaktır.

Karaciğer dokusu tüm gruplarda diseksiyondan hemen sonra her bir hayvana ait karaciğer dokuları biyokimyasal analizler için polietilen tüplerde -80 °C derin dondurucuya koyulacaktır.

Kullanılan yöntemler uluslararası standardı olan yöntemlerdir. Gerekli literatürler verilmiştir. Çalışmanın yapılmasında, Komisyonumuzun olumsuz görüşü bulunmamaktadır.

Adres: Meşelik Kampüsü PK.26480 Odunpazarı/ Eskişehir
Telefon: 0 222 239 29 79 / (45 63)
E-posta: <http://hadyek.ogu.edu.tr>

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Cihan TANRIKUT
Doğum tarihi ve yeri : 10.10.1984 / Mersin
Uyruđu : T.C.
Medeni durumu : Bekar
İletişim adresleri :Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji AD. 26480 Eskişehir/Türkiye
E-mail: chntnrkt@gmail.com

Eğitim Durumu

Mezun Olduğu İlköğretim: 23 Nisan İlköğretim Okulu (1990-1995)
Mezun Olduğu Ortaokul: 3 Ocak Mersin İlköğretim Okulu (1995-1998)
Mezun Olduğu Lise: Hacı Sabancı Anadolu Lisesi (1998-2002)
Mezun Olduğu Üniversite: Ortadođu Teknik Üniversitesi (ODTU) (2002-2007)
Mezun Olduğu Fakülte: Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü (2002-2007)
Mezuniyet Derecesi: 3.51/5.00
Mezun Olduğu Yüksek Lisans Programı: Ortadođu Teknik Üniversitesi/ Fen Bilimleri Enstitüsü/ Biyokimya A.D. (2007-2010)
Yüksek Lisans Tez Başlığı ve Tez Danışmanı: “DNA repair genes, xrcc3 and rad51, polymorphisms and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia”, Prof. Dr. Emel ARINÇ
Mezuniyet Derecesi: 4,00/4.00
Yabancı Dil Bilgisi: İngilizce (YDS 2017 Sonbahar/88.75)

Mesleki Deneyim

Ortadođu Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü’nde Araştırma Görevlisi (2009-2011)

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda
Araştırma Görevlisi (2011- Devam ediyor)

YAYINLAR:

SCI, SCI-EXPANDED, SSCI VE AHCI KAPSAMINDAKİ DERGİLERDE YAYINLANMIŞ MAKALE:

1. Conboy, L., **Tanrikut, C.**, Zoladz, P. R., Campbell, A. M., Park, C. R., Gabriel, C., ... & Diamond, D. M. (2009). The antidepressant agomelatine blocks the adverse effects of stress on memory and enables spatial learning to rapidly increase neural cell adhesion molecule (NCAM) expression in the hippocampus of rats. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 12(3), 329-341.
2. Tumer, T. B., Yilmaz, D., **Tanrikut, C.**, Sahin, G., Ulusoy, G., & Arinç, E. (2010). DNA repair XRCC1 Arg399Gln polymorphism alone, and in combination with CYP2E1 polymorphisms significantly contribute to the risk of development of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia research*, 34(10), 1275-1281.
3. Ustuner, D., Kolac, U. K., Ustuner, M. **C., Tanrikut, C.**, Ozdemir Koroglu, Z., Burukoglu Donmez, D., ... & Ozden, H. (2020). Naringenin Ameliorate Carbon Tetrachloride-Induced Hepatic Damage Through Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress and Autophagy in Rats. *Journal of Medicinal Food*.

ALAN ENDEKSLERİ KAPSAMINDAKİ DERGİLERDE YAYINLANMIŞ MAKALE:

1. KARACAER, N. T., KOLAÇ, U. K., **TANRIKUT, C.**, ÜSTÜNER, M. C., ENTOK, E., AKYÜZ, F., & ALATAŞ, İ. Ö. The Effects of S-Allyl Cysteine on Inflammatory Cascade in Lipopolysaccharide Induced Rat Sepsis Model. *Osmangazi Tıp Dergisi*.
2. KAÇAR SEDAT, TOMSUK ÖZLEM, **TANRIKUT CİHAN**, ŞAHİNTÜRK VAROL (2018). The sensitivity of neutral red cytotoxicity test was assessed by serial dilution method. *Anatomy [International Journal of Experimental and Clinical Anatomy]* (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Özet) (Yayın No: 4430062)

ULUSLARARASI BİLİMSEL TOPLANTILARDA SUNULAN VE BİLDİRİ KİTAPLARINDA BASILAN SÖZLÜ BİLDİRİLER:

1. TEKİN NESLİHAN, AKYÜZ FAHRETTİN, **TANRIKUT CİHAN**, KOLAÇ UMUT KEREM, ENTOK EMRE, ÜSTÜNER DERYA, ÜSTÜNER MEHMET CENGİZ (2018). Effect of S- Allyl Cysteine on Inflammatory Cascade at Lipopolysaccharide Induced Experimental Sepsis Rats. IV. International Congress on Applied Biological Sciences (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:4316472)
2. KOLAÇ UMUT KEREM, **TANRIKUT CİHAN**, ENTOK EMRE, ÜSTÜNER DERYA, ÜSTÜNER MEHMET CENGİZ (2017). Effect of *Salvia officinalis* extract on NO, TNF- α and NF- κ B levels in LPS induced experimental inflammation model. 3rd International congress on applied biological sciences (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:4050951)

ULUSLARARASI BİLİMSEL TOPLANTILARDA SUNULAN VE BİLDİRİ KİTAPLARINDA BASILAN POSTER BİLDİRİLER:

1. AKYILDIZ ÜSTÜNER DERYA, KOLAÇ UMUT KEREM, ÜSTÜNER MEHMET CENGİZ, **TANRIKUT CİHAN**, ÖZDEMİR KÖROĞLU ZEYNEP, BURUKOĞLU DÖNMEZ DİLEK, ÖZEN HÜLYA, ÖZDEN HİLMİ (2019). The Effect of Naringenin on Hepatic Damage Through Endoplasmic Reticulum Stress and Autophagy in Rats. 5. International Congress on Natural and Health Sciences-ICNHS 2019 (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No:5522578)
2. ÜSTÜNER MEHMET CENGİZ, **TANRIKUT CİHAN**, AKYILDIZ ÜSTÜNER DERYA, KOLAÇ UMUT KEREM, ÖZDEMİR KÖROĞLU ZEYNEP, BURUKOĞLU DÖNMEZ DİLEK, ENTOK EMRE (2019). The Effects of Baicalin on Autophagy on Liver Damage Induced by Carbon Tetrachloride (CCL₄). 5. International Congress on Natural and Health Sciences-ICNHS 2019 (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No:5522593)
3. AKYILDIZ ÜSTÜNER DERYA, ÖZDEMİR KÖROĞLU ZEYNEP, ÜSTÜNER MEHMET CENGİZ, KOLAÇ UMUT KEREM, **TANRIKUT CİHAN**, BURUKOĞLU DÖNMEZ DİLEK, ÖZDEN HİLMİ (2019). The Role of *Lavandula angustifolia* Oil in Endoplasmic Reticulum Stress Responses on Carbon Tetrachloride (CCL₄) Induced hepatotoxicity in Rats. 5.

- International Congress on Natural and Health Sciences-ICNHS 2019 (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No:5522602)
4. KAÇAR SEDAT, TOMSUK ÖZLEM, **TANRIKUT CİHAN**, ŞAHİNTÜRK VAROL (2018). The Sensitivity of Neutral Red Cytotoxicity Test was assessed by Serial Dilution Method. 19th National Anatomy Congress and International Mediterranean Anatomy Congress (/Poster) (Yayın No:4337430)
 5. ÇALIŞ İBRAHİM UĞUR, **TANRIKUT CİHAN**, KOLAÇ UMUT KEREM (2017). Burnout Syndrome in Women Healthcare Sector Workers. 1st International Women Research Symposium (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No:3644681)
 6. **TANRIKUT CİHAN**, KOLAÇ UMUT KEREM, ÇALIŞ İBRAHİM UĞUR (2017). A Review on Women s Theses Published Between 2011-2016 Dependent on the Institute of Health Sciences at the National Center for Theses. 1st International Women Research Symposium (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No:3644693)
 7. KOLAÇ UMUT KEREM, ÇALIŞ İBRAHİM UĞUR, **TANRIKUT CİHAN** (2017). Exposure to Mobbing in Women Working at Healthcare. 1st International Women Research Symposium (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No:3644689)
 8. TÜMER TUĞBA, yılmaz duygu, **TANRIKUT CİHAN**, ulusoy gülen, Arinc Emel (2010). EPHX1 GENE TYR113HIS VARIANT ALONE or in COMBINATION with XRCC1 ARG399GLN POLYMORPHISM SIGNIFICANTLY and CONSIDERABLY INCREASED THE RISK of CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LUKEMIA. 9th International Meeting of the International-Society-for-the-Study-of-Xenobiotics(ISSX), 1(42) (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No:611969)
 9. **TANRIKUT CİHAN**, TÜMER TUĞBA, Arinc Emel (2010). Protective Role of DNA Repair XRCC3 Thr241Met Polymorphism on Development of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. 9th International Meeting of the International-Society-for-the-Study-of-Xenobiotics(ISSX), 1(42), 264-265. (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No:612151)
 10. Arinc Emel, TÜMER TUĞBA, Yılmaz Duygu, **TANRIKUT CİHAN**, Ulusoy Gülen (2009). The role of dna repair gene XRCC1 Arg194Trp and Arg399Gln polymorphisms as risk factor for the development of childhood acute

lymphoblastic leukemia. A study on turkish population including the case only analysis of interactive effect of cigarette smoke. 16th North American Regional ISSX Meeting (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:612359)

11. TÜMER TUĞBA, yılmaz duygu, **TANRIKUT CİHAN**, ulusoy gülen, arınç emel (2009). DNA Repair Gene XRCC1 Arg399Gln Polymorphism Is Associated with Increased Risk of Acute Lymphoblastic Leukemia in Turkish Children. 11th European Regional ISSX Meeting, 41, 76-77., Doi: 10.1080/03602530902800541 (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No:612532)

BİLİMSEL ETKİNLİKLER

PROJELER:

1. Deneysel Sepsis Modeli Oluşturulan Ratlarda S-allil sistein'in İnflamatuar Yolak Üzerine Etkilerinin Araştırılması, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı: KOLAÇ UMUT KEREM, Yürütücü: AKYÜZ FAHRETTİN, Araştırmacı: TEKİN NESLİHAN, **Araştırmacı: TANRIKUT CİHAN**, Araştırmacı: ÜSTÜNER MEHMET CENGİZ, 30/06/2016
2. Ratlarda Karbontetraklorür CCL4 ile İndüklenmiş Karaciğer Hasarında Naringenin Endoplasmik Retikulum Stresi Üzerine Etkileri, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, **Araştırmacı: TANRIKUT CİHAN**, Yürütücü: ÜSTÜNER MEHMET CENGİZ, Araştırmacı: AKYILDIZ ÜSTÜNER DERYA, Araştırmacı: ÖZEN HÜLYA, Araştırmacı: BURUKOĞLU DÖNMEZ DİLEK, Araştırmacı: KOLAÇ UMUT KEREM, Araştırmacı: ÖZDEMİR KÖROĞLU ZEYNEP, 24/07/2017 - 17/08/2018 (ULUSAL)
3. Ratlarda Karbontetraklorür (CCl4) ile İndüklenmiş Karaciğer Hasarında Baicaleinin Otofaji Üzerine Etkileri, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Yürütücü: ENTOK EMRE, Araştırmacı: ÜSTÜNER MEHMET CENGİZ, **Araştırmacı: TANRIKUT CİHAN**, Araştırmacı: ÖZDEMİR KÖROĞLU ZEYNEP, Araştırmacı: ÜSTÜNER DERYA, Araştırmacı: BURUKOĞLU DÖNMEZ DİLEK, Araştırmacı: KOLAÇ UMUT KEREM, 01/08/2017 - 28/09/2018 (ULUSAL)

4. Ratlarda Etilen Glikol ve Hidroksi-L-Prolin ile İndüklenmiş Böbrek Taşı Modelinde Baicaleinin Koruyucu ve Tedavi Edici Etkisinin Araştırılması, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Yürütücü: BAŞESKİOĞLU ALİ BARBAROS, **Araştırmacı: TANRIKUT CİHAN**, Araştırmacı: KOLAÇ UMUT KEREM, Araştırmacı: ÜSTÜNER MEHMET CENGİZ, Araştırmacı: YOLDAŞ EMRE, 31/01/2018- 10/02/2020 (ULUSAL)
5. İÇ ANADOLU BÖLGESİNDE YETİŞEN BAZI ENDEMİK HYPERİCUM BİTKİLERİNİN İNFLAMASYONA OLAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Yürütücü: ÜSTÜNER MEHMET CENGİZ, **Araştırmacı: TANRIKUT CİHAN**, 06/08/2019 (Devam Ediyor) (ULUSAL)
6. SIÇANLARDA STEROİDE BAĞLI FEMUR BAŞI OSTEONEKROZ MODELİNDE SİSTEMİKERİTROPOETİN UYGULAMASININ HASTALIK EVRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ VE STEROİDERİTROPOETİN İLİŞKİSİNİN BİYOKİMYASAL OLARAK GÖSTERİLMESİ, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Yürütücü: TURGUT AKIN, Araştırmacı: TATLICI SÜLEYMAN ERDEM, Araştırmacı: ŞAHİNTÜRK VAROL, Araştırmacı: ÜSTÜNER MEHMET CENGİZ, Araştırmacı: ŞAHİN ERHAN, **Araştırmacı: TANRIKUT CİHAN**, 26/02/2020 (Devam Ediyor) (ULUSAL)