

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL AKRİLAMİD TOKSİKASYONU OLUŞTURULAN
RATLARDA NİGELLA SATİVA'NIN ANTİOKSİDAN SİSTEM VE
BAZI SİTOKİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE KORUYUCU ETKİNLİĞİ**

MEHMET ÖZSAN

DOKTORA TEZİ

VETERİNERLİK FİZYOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN
PROF.DR. TUFAN KEÇECİ**

KONYA-2022

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL AKRİLAMİD TOKSİKASYONU OLUŞTURULAN
RATLARDA NİGELLA SATİVA'NIN ANTİOKSİDAN SİSTEM VE
BAZI SİTOKİN DÜZEYLERİ ÜZERİNE KORUYUCU ETKİNLİĞİ**

MEHMET ÖZSAN

DOKTORA TEZİ

VETERİNERLİK FİZYOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN
PROF.DR. TUFAN KEÇECİ**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından
20212040 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2022

ÖNSÖZ

Yüksek düzeyde akrilamide maruz kalma, canlılar için genotoksik, kanserojenik ve nörotoksiktir. Oldukça etkin nörotoksik ajanlardan birisi olarak bilinen akrilamid, boya imalatı, lif işleme ünitesi, polimer üretimi, jel elektroforez uygulaması, tekstil, madencilik, kâğıt üretimi ve kozmetik endüstrisi gibi endüstrilerde, çeşitli moleküler laboratuvarlar ile su arıtma sistemlerinde katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, endüstriyel atık ürünlerden dolayı su ile toprağa yaygın olarak dağıtılmaktadır. Gıdaların yüksek sıcaklık derecelerinde pişirilmesi sırasında düşük düzeylerde akrilamid oluşmakta ve gıdalarla birlikte vücuda alınmaktadır.

Gerek insan gerekse hayvan vücuduna akrilamidin girişi sindirim yoluyla ve deriden emilimi ile gerçekleşmektedir. Akrilamid, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı tarafından gösterdiği negatif etkilerinden dolayı kanserojen olarak 2A grubunda yer almıştır. Akrilamidin özellikle günlük diyetin başlıca öğelerini oluşturan karbonhidratça zengin gıdalarda ve çevresel toksik ürünler arasında yer alması bu konunun üzerine daha fazla dikkatle araştırmalar yapılmasını önemli hale getirmektedir. Bu konuda yapılan deneysel çalışmalarda, akrilamidin sinir sistemi üzerinde oldukça olumsuz etkiler meydana getirdiği, yüksek dozlarda ise kaslar ve hormonal bezleri yine olumsuz olarak etkilediği gösterilmiştir.

N. sativa tohumları geleneksel olarak çeşitli kültürlerde gıda koruyucu, katkı maddesi veya bir baharat olarak kullanılır. Bununla birlikte, birçok kültür tohum ve yağlarını çeşitli tıbbi yararları için kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalara dayanarak N. Sativa, birçok hastalığa karşı terapötik etkinlik göstermesinin yanı sıra çevresel toksinlere karşı etkin antioksidan, antienflamatuvar etki gösterdiği bildirilmektedir. N. Sativa, glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon-S-transferaz katalaz gibi antioksidan enzimlerin etkisini modüle ederek söz konusu gıda toksinlerinin neden olduğu olumsuz etkilerini azaltır ve farklı organlarda reaktif oksijen türleri (ROS) temizleyicileri olarak işlev görmektedir.

Nigella sativa ve timokinon (TQ) çeşitli toksik bileşiklerin uzaklaştırılması ve inhibe edilmesi yoluyla gıda ürünleri üzerinde koruyucu etkilere sahiptir. Organizma üzerindeki etkileri genel olarak anti-hiperglisemik, anti-inflamasyon, analjezik, anti-bakteriyel, anti-konvülsiyon, antioksidan ve nöroprotektif etkileri bulunmaktadır. Verilen bu bilgiler ışığı altında önerilen bu çalışmada; birçok sistem üzerinde negatif etkileri olan akrilamid ve yine farklı çok sayıda hastalık üzerine olumlu etkileri olduğu ileri sürülen, ayrıca baharat olarak ta kullanımı oldukça yaygın olan N.Sativa'nın akrilamid toksikasyonu gerçekleştirilen ratlarda

antioksidan sistem ve proenflamatuar sitokinler üzerine olası koruyucu etkisinin belirlenmesi hedeflendi.

Doktora eğitimim süresince ve “Deneysel Akrilamid Toksikasyonu Oluşturulan Ratlarda Nigella Sativa’nın Antioksidan Sistem ve Bazı Sitokin Düzeyleri Üzerine Koruyucu Etkinliği” isimli tez çalışmam sırasında öncelikle danışmanım Prof. Dr. Tufan KEÇECİ’ye, Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nurcan DÖNMEZ’e, çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Ercan KESKİN’e, yine laboratuvar çalışmalarının her aşamasında yardımlarını gördüğüm Fizyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlilerine, projenin gerçekleştirilmesinde mali desteği sağlayan Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü’ne, hayata geldiğim ilk günden bugüne kadar destek olan anneme, bu süreçte bana hoşgörüsünü esirgemeyen eşim Gül Vuslat’a, hayatımın rengi kızım Elif’e, gününden önce sürpriz yaparak ailemize katılan oğlum Mehmet Han’a ve kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ	1
1.1. Akrlamid.....	2
1.1.1. Akrlamidin Genel Kimyasal Özellikleri	2
1.1.2. Akrlamid (ACR) Kaynakları ve Maruz Kalma Yolları	3
1.1.3. Akrlamidin Emilimi ve Vücutta Dağılımı	4
1.2. Akrlamid Toksisitesi (Toksikasyonu)	7
1.3. Akrlamidin etki mekanizması.....	11
1.4. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres	12
1.4.1. Malondialdehit (MDA)	15
1.4.2. Antioksidanlar.....	16
1.4.3. Glutasyon (GSH).....	17
1.4.4. Süperoksit dismutaz (SOD)	18
1.5. Akrlamid Toksikasyonu, Oksidatif Stres ve Antioksidanlar	18
1.5.1. Sitokinler.....	21
1.6. Akrlamid Toksikasyonunun Sitokinlerle İlişkisi.....	29
1.7. Nigella Sativa (N.Sativa, Çörek Otu)	30
1.8. Nigella Sativa ve Akrlamid toksikasyonu	35
2. GEREÇ VE YÖNTEM	38
2.1. Gereç.....	38
2.2. Yöntem	39
2.3. Sitokin Düzeylerinin Belirlenmesi	39
2.4. MDA, GSH ve SOD Düzeylerinin Belirlenmesi.....	40
2.5. İstatistiksel Analizler	40
3. BULGULAR	41
4. TARTIŞMA	47
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	59
6. KAYNAKLAR	60
7. EKLER	71
7.1. Ek A: Etik Kurul Onayı	71
7.2. Ek B: Benzerlik Raporu	72
8. ÖZGEÇMİŞ	80

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	: Akrlamid
AFC	: Antijen Forming Hücreler
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ANS	: Akrlamid + Nigella Sativa
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CAT	: Katalaz
CH ₂ (CHO) ₂	: Malondialdehit Formülü
CNS	: Merkezi Sinir Sistemi
COX	: Siklooksijenaz
COX-2	: Siklooksijenaz-2
Cu	: Bakır
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
D2	: Prostaglandin D2
EA	: Ellagic Asit
EFSA	: Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
FAO	: Gıda ve Tarım Örgütü
Fe	: Demir
FK-506	: Fujimycin veya Takrolimus
GSH	: Glutasyon
GST	: Glutasyon S-Tranferaz
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
HMF	: Hidroksimetil Furfural
HOCl	: Hipokloröz Asit
HO-	: Hidroksil

HS766T	: Human Pancreatic Cancer Cell Lines
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmunoglobulin
IL	: İnterlökin
IL-1	: İnterlökin-1
IP	: Intraperitoneal
IUPAC	: Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birlięi
JNK	: c-Jun NH ₂ -terminal kinazı
LAF	: Lenfosit Aktive Edici Faktör
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
LO	: Lipooksijenaz
LPO	: Lipid Peroksidasyonu
LPS	: Endotoksin
LT	: Lökotrienlerin
MAPK	: Mitogen activated protein kinase
MDA	: Malondialdehit
MHC	: Büyük Doku Uygunluk Kompleksi
Mn	: Manganez
MODS	: Çoklu Organ Disfonksiyon Sendromu
mRNA	: Mesajcı Ribo Nükleik Asit
NAC	: N-asetilsisteinin
(NF-κB)	: Nükleer Faktör Kappa B
Ni	: Çinko
NK	: Doğal Katil-Öldürücü
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
NS	: Nigella Sativa
N. Sativa	: Nigella Sativa

OVA	: Ovalbumin
O ₂	: Singlet Oksijen
O ₂ ⁻	: Süperoksit
PbAc	: Kurşun Asetat
PCO	: Protein Karbonil
PDA	: Pankreatik Duktaladenokarsinom
PG	: Prostaglandin
R	: Alkil Radikali
RNA	: Ribo Nükleik Asit
ROO ⁻	: Peroksil Radikali
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SH	: Bir tiyol grubu
-SH	: Sisteinin Sülfhidril Grubu
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TGF- β	: Transforming Growth Faktör Beta
Th2	: T-yardımcı tip2
TQ	: Timokinon
Zn	: Çinko
8-OHG	: 8-Hidroksiguanin

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DeneySEL Akrilamid Toksikasyonu Oluşturulan Ratlarda Nigella Sativa'nın Antioksidan Sistem ve Bazı Sitokin Düzeyleri Üzerine Koruyucu Etkinliği

Mehmet ÖZSAN

Veterinerlik Fizyolojisi Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2021

Yüksek düzeyde akrilamide maruz kalma, canlılar için genotoksik, kanserojenik ve nörotoksiktir. Bu araştırmada; birçok sistem üzerinde negatif etkileri olan akrilamid ile deneysel toksikasyon oluşturulan ratlarda, birçok hastalığa karşı terapötik etkinlik göstermesinin yanı sıra çevresel toksinlere karşı etkin antioksidan, antienflamatuar etki gösterdiği bilinen N.Sativa'nın antioksidan sistem ve proenflamatuar sitokinler üzerine olası koruyucu etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Araştırmada sağlıklı 32 yetişkin erkek Wistar Albino rat kullanıldı. Denemede kullanılan hayvanlar kontrol (K), Akrilamid (A), Nigella Sativa (NS) ve Akrilamid + Nigella Sativa (ANS) olmak üzere 4 eşit gruba ayrıldı. Kontrol grubunda bulunan ratlara herhangi bir uygulama yapılmadı. A ve ANS grubundakilere deneme boyunca 40mg/kg akrilamid oral olarak verildi. NS ve ANS gruplarına ise 10 mg/kg N. Sativa yağı intraperitoneal (i.p) olarak uygulandı. Deneme süresi 15 gün olarak belirlendi.

Çalışma sonunda gruplardaki deneklerden genel anestezi altında (thiopental anestezisi, 40 mg/kg) ve kardiyak punksiyon ile kalpten alınan kan örneklerinde SOD, GSH, MDA, IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α düzeyleri belirlendi. A grubunda belirlenen MDA düzeylerinin diğer üç grup ile kıyaslandığında belirgin bir artış gözlemlendi ($p<0.05$). GSH ve SOD düzeylerinin ise A grubunda düşük olduğu ($p<0.05$) belirlendi. Buna karşın akrilamid toksikasyonuna karşı koruyucu amaç ile verilen N. Sativa uygulanan deneme grubundaki MDA düzeyinde azalma GSH ve SOD düzeylerinde ise iyileşme olduğu tespit edildi ($p<0.05$). TNF- α , IL-6 ve IL-1 düzeylerinin A grubunda arttığı, IL-10 düzeyinin ise azaldığı belirlendi ($p<0.05$). ANS grubunda ise TNF- α , IL-6 ve IL-1 miktarının azalırken ($p<0.05$), IL-10 düzeyi ise artma eğilimindeydi.

Sonuç olarak, deneysel olarak akrilamid toksikasyonu oluşturulan ratlarda, akrilamidin neden olduğu oksidatif stres ve inflamasyonu azaltmak veya önlemek amacı ile antioksidan ve antienflamatuar açıdan oldukça etkin olduğu bilinen N.Sativa'nın bakılan parametreler açısından iyileştirici etkilerinin görüldüğü bu çalışmadan elde edilen veriler ACR'nin zararlı etkilerini önleme veya azaltmada oldukça etkili olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akrilamid; N.Sativa; oksidatif stres; sitokin.

SUMMARY

REPUBLIC OF TURKEY
SELÇUK UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Protective Effectiveness of Nigella Sativa Antioxidant System and Some Cytokine Levels in Rats with Experimental Acrylamide Toxicity

Mehmet ÖZSAN

Department of Veterinary Physiology

PhD THESIS / KONYA-2021

Exposure to high levels of acrylamide is genotoxic, carcinogenic, and neurotoxic to organisms. In this study; it was aimed to determine the possible protective effect of N.Sativa, which is known to have an effective antioxidant and anti-inflammatory effect against environmental toxins, on the antioxidant system and pro-inflammatory cytokines, as well as showing therapeutic activity against many diseases in rats experimentally toxicated with acrylamide, which has negative effects on many systems.

In the study, 32 healthy adult male Wistar Albino rats were used. The animals used in the experiment were divided into 4 equal groups as control (K), Acrylamide (A), Nigella Sativa (NS) and Acrylamide + Nigella Sativa (ANS). No application was made to the rats in the control group. 40mg/kg acrylamide was given orally throughout the trial to the A and ANS groups. On the other hand, 10 mg/kg N. Sativa oil was applied intraperitoneally (i.p) to the NS and ANS groups. The trial period was set at 15 days.

At the end of the study, SOD, GSH, MDA, IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α levels were determined in blood samples taken from the heart under general anesthesia (thiopental anesthesia, 40 mg/kg) and cardiac puncture from the subjects in the groups. A significant increase was observed in MDA levels in group A when compared to the other three groups ($p<0.05$). GSH and SOD levels were found to be low in group A ($p<0.05$). On the other hand, it was determined that MDA level decreased and GSH and SOD levels improved in the experimental group to which N. Sativa was applied, which was given for protective purpose against acrylamide toxicity compared with A group ($p<0.05$). It was determined that TNF- α , IL-6 and IL-1 levels were increased in group A, while IL-10 levels were decreased ($p<0.05$). In the ANS group, while the amount of TNF- α , IL-6 and IL-1 decreased ($p<0.05$), the IL-10 level tended to increase.

As a result, the data obtained from this study, in which the curative effects of N.Sativa, which is known to be highly effective in terms of antioxidant and anti-inflammatory, in order to reduce or prevent the oxidative stress and inflammation caused by acrylamide in experimentally acrylamide toxicated rats, were observed in terms of the parameters examined. It is thought that it can be quite effective in preventing or reducing the harmful effects of ACR.

Key Words: Acrylamide; cytokines; N.Sativa; oxidative stress.

1. GİRİŞ

Genellikle tabiatta doğal olarak bulunmayan, ancak kimyasal olarak sentezlenerek endüstriyel işlemlerde farklı uygulamaları olan, beyaz ve suda çözünür bir monomer olan akrilamid (ACR) oldukça toksik bir maddedir. İlk olarak 1893'de Almanya'da kimyasal yollarla sentezlenen ve oldukça etkin nörotoksik ajanlardan birisi olarak bilinen akrilamid, daha sonra 1950'li yıllarda özellikle Amerika'da ticari bir ürün haline getirilerek, boya imalatı, lif işleme ünitesi, polimer üretimi, jel elektroforez uygulaması ve su arıtma işlemi gibi çeşitli endüstrilerde kullanılmaktadır. Ayrıca, endüstriyel atık ürünlerden dolayı su ile toprağa yaygın olarak dağıtılmaktadır (Kaçar 2015, Uludağ 2017, İnce ve ark 2018, Guo ve ark 2020).

Mesleki kaynaklara ek olarak, diyet ACR maruziyetinin bir başka önemli yolu olarak kabul edilmektedir. Çünkü ACR yüksek sıcaklıkta pişirilmiş karbonhidrat açısından zengin gıdalarda da bulunmaktadır (Mehri ve ark 2015). 2002'de İsveç Ulusal Gıda Komisyonu ve Stockholm Üniversitesi tarafından yapılan araştırmalarda akrilamidin patates çipsi, kızarmış ekmek, bisküvi, kahvaltılık gevrek ve kahve gibi karbonhidrat içeriği açısından yüksek gıdalarda bulunduğu tespit edilmiştir (Tareke ve ark 2002). Nitekim daha sonra yapılan çalışmalarda da düşük nem düzeyi ve yüksek sıcaklıklarda hazırlanan patates ve tahıl ürünleri gibi bazı besinlerin yapısında, kızartma, fırınlama veya ızgara yapılması sonucu akrilamid oluştuğu bildirilmektedir. Yapılan çeşitli araştırmalarda kızartılmış patates veya cipsinde 3500 mg/kg düzeyinde akrilamid meydana geldiği de bildirimler arasındadır (Arusoğlu 2015).

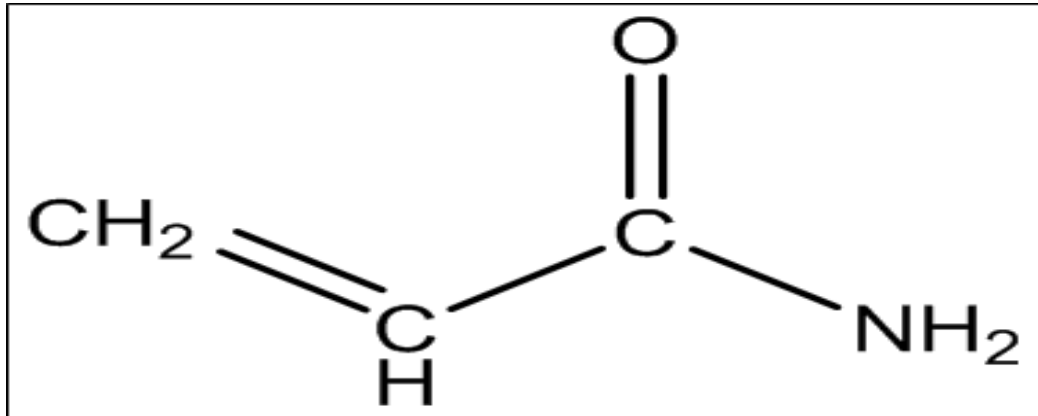
Neredeyse asırlardır tüketime sunulan gıdaların gerek duyuşsal gerekse besleyici özelliklerini artırma veya dayanıklılıklarını artırma ve koruma amacı ile tüketimden önce gıdalara ısı işleme uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalar ısıl işlemlerin olumlu etkilerinin yanı sıra akrilamid, 5-hidroksimetil furfural (HMF) ya da heterosiklik aminler gibi toksik bileşiklerin oluşumuna da neden olduğunu göstermiştir (Dybing ve Sanner 2003). Gıda işleme sırasında asparajin amino asidi ve glikozun karbonil grubu arasında 120°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda meydana gelen Maillard reaksiyonu sonucu akrilamid oluşmaktadır (Mottram ve ark 2002). İşte bu sebeplerden dolayı akrilamidin günlük olarak tüketilen gıdalarda bulunması ve çeşitli endüstriyel alanlarda yaygın olarak kullanılması insanların akrilamide maruziyetini kaçınılmaz kılmaktadır.

1970'li yıllarda gerçekleştirilen toksisite çalışmalarında akrilamidin oldukça etkili toksik bir madde olduğuna dikkat çekilerek kansere yol açabileceği bildirilmiştir (Altınöz 2009). Sonraki yıllarda akrilamid toksikasyonu ile ilgili olarak yapılan araştırmalarda belirli doz ve sürede ACR'ye sistemik olarak maruz kalınmasının toksikasyonlara ve kansere neden olabileceği bildirilmesine karşın, bu maddenin belirli alanlarda kullanılmasının yanı sıra, gıdalara eklenen bir madde olmamasından dolayı canlıların bundan etkilenmeyeceği fikrinin oluşmasına yol açmıştır. Bundan dolayı ACR'nin canlılarda yol açabileceği zararlı etkilerin detaylı araştırılması oldukça gecikmiştir (Altınöz 2009).

1.1. Akrilamid

1.1.1. Akrilamidin Genel Kimyasal Özellikleri

Akrilamid C_3H_5NO ($CH_2CHCONH_2$) kimyasal formülüyle bilinen, biyolojik materyallere karşı yüksek reaktif özellik gösteren, su, aseton, kloroform, metanol ve etanol gibi organik çözücülerde de kolayca çözünebilen, beyaz renkli, kokusuz, kristal yapılu organik bir maddedir (Semla ve ark 2017). Uluslararası temel ve uygulamalı kimya birliğine (IUPAC) göre 2-propenamid olarak adlandırılan akrilamidin kimyasal yapısı şekil 1'de verilmiştir (Friedman 2003).



Şekil 1.1. Akrilamidin kimyasal yapısı (Kaçar 2015).

Doymamış bir çift bağ ve amid grubu içeren akrilamid vinil bileşikleri ile konjuge olur. Kimyasal yapısında bulunan çift bağdan dolayı sisteminde bulunan -SH grupları ile protein ve aminoasitlerde bulunan -NH₂ grupları ile bağ kurmaya yatkınlık göstermektedir (Girma ve ark 2005). Akrilamid yüksek ultraviyole radyasyon ve sıcaklık altında polimerize olur ve bu reaksiyonlar sonucunda poliakrilamid olarak

adlandırılan yeni kimyasal bileşikler oluşur (Semla ve ark 2017).

1.1.2. Akrilamid (ACR) Kaynakları ve Maruz Kalma Yolları

ACR normal şartlarda hiçbir şekilde doğada doğal olarak bulunmamaktadır. Akrilamid, içme ve endüstriyel atık sularının işlenmesinde kullanılan poliakrilamidin üretildiği kimyasal bir maddedir. ACR etkili bir toksik madde olmasının yanı sıra yıllardır potansiyel bir kanserojen madde olarak bilinmektedir. Akrilamid (ACR), çeşitli endüstriyel uygulamalarda yaygın olarak kullanılan kimyasal bir bileşiktir. Oldukça etkin nörotoksik ajanlardan birisi olarak bilinen akrilamid, boya imalatı, lif işleme ünitesi, polimer üretimi, jel elektroforez uygulaması, su arıtma işlemi, tekstil, madencilik, kağıt üretimi ve kozmetik endüstrisi gibi endüstrilerde ve çeşitli moleküler laboratuvarlarda katkı maddesi olarak kullanılmaktadır (Pennisi ve ark 2013, Uludağ 2017, İnce ve ark 2018, Guo ve ark 2020). Ayrıca endüstride çoğunlukla, suda çözünür koyulaştırıcılar olarak kullanım bulan poliakrilamidleri sentezlemek için kullanılmaktadır (LoPachin ve ark 2004). Mesleki maruziyet olarak çoğunlukla kimyasal tesis işçilerini, laboratuvar işçilerini, inşaat sektörü işçilerini ve madencileri etkilediği bildirilmektedir (Pennisi ve ark 2013). Ayrıca, endüstriyel atık ürünlerden dolayı su ile toprağa yayılabilmekte bu şekilde hayvan ve insanlar kontamine olabilmektedir (Uludağ 2017, İnce ve ark 2018, Guo ve ark 2020).

ACR, bazı kozmetiklerde, kişisel bakım ürünlerinde ve tütün dumanında az miktarda bulunmasına karşın insanlar için ana kaynağı bazı gıdalardır. ACR'nin gıdalarda ısıl işlemler sonucunda oluşabildiği ise 2002 yılında anlaşılabilmiştir. Özellikle, 120°C'nin üzerinde fırında pişirilmiş, kavurma, ızgara veya kızartılmış yiyeceklerde akrilamid oluştuğu tespit edilmiştir. Bu güne dek yapılan çalışmalarda, akrilamid'in neden olabileceği kanser riski gözardı edilememesine rağmen, gıdalardaki seviyesine göre kanser riskini artırır gibi bir tespit de henüz kesin bir şekilde yapılmamıştır (Matoso ve ark 2019, Amirshahrokhi 2021).

Yapılan çeşitli araştırmalarda kızartılmış patates veya cipsinde 3500 mg/kg düzeyinde akrilamid meydana geldiği de bildirimler arasındadır (Arusoğlu 2015). α , β -doymamış reaktif monomer olan ACR, su rafinerisi, kağıt üretimi, kozmetik gibi birçok endüstride geniş uygulama alanlarına sahiptir (Morales ve ark 2014). ACR, yüksek sıcaklıkta gıda işleme sırasında amino asit asparajinin amino kalıntısı ile

indirgeyici şekerden karbonil arasındaki reaksiyonda oluşmaktadır. Maillard reaksiyonunun bir yan ürünü olan ACR, amino asidin şeker ve amino grubu üzerinde reaktif karbonil grubunun oluşması sonucu ve ısı işlem sırasında gıda bileşenlerinden üretilebilmektedir (Mottram ve ark 2002). Akrilamidin ana besin kaynakları, patates cipsi, patates kızartması, ekmek, kurabiye ve kahve gibi yüksek sıcaklıklara (120°C'nin üzerinde) ısıtılmış nişastalı yiyeceklerdir (Tareke ve ark 2002, Matoso ve ark 2019, Amirshahrokhi 2021).

Akrilamidin sıcaklık ve UV radyasyonunun etkisi altında polimerize olarak poliakrilamid adı verilen yeni kimyasal bileşiklerin oluşmasına neden olduğu bilinmektedir (Semla ve ark 2017). Akrilamidin gıdalarda oluşumu, gıdanın maruz kaldığı sıcaklık ve süreye bağlı olarak değişmektedir. Yapılan araştırmalarda gıdalarda oluşan akrilamidin 120°C ve üzerinde kahverengileşmesi esnasında (Maillard reaksiyonu) spesifik aminoasidin indirgenmiş şeker ile reaksiyona girmesinden dolayı meydana geldiği bildirilmektedir. Kısaca besinlerde ACR oluşumu, gıdalara uygulanan pişirme süresinden, besinin kaynağından, pişirme şekline ve pişirme ısısından etkilenmektedir. Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yüksek ısıda pişmiş veya işlenmiş gıdalarda yüksek miktarda akrilamid meydana gelebileceğini ve bunun sağlık açısından önemli bir risk oluşturabileceğini bildirmektedirler (Kaplan ve ark 2009, Nizamlioğlu ve Nas 2019).

Diyetle alınan akrilamid miktarı çeşitli ulusal gıda güvenliği ajansları tarafından 0,3-0,8 µg/kg vücut ağırlığı/gün olarak hesaplanırken, çocuklarda ise bu alımın yetişkinlere göre 1,5 kat daha fazla olabileceği bildirilmektedir (Dybing ve Sanner 2003, Hogervorst 2009, Akgün ve Arıcı 2018).

1.1.3. Akrilamidin Emilimi ve Vücutta Dağılımı

Akrilamid organizmaya alındığı veya maruz kaldığı tüm yollardan emilebilmektedir. Örneğin sindirim, deri veya solunum yolu ile de emilim gerçekleşmektedir. Organizmaya girdikten sonra absorpsiyonun oldukça hızlı gerçekleştiği düşünülmektedir (Arusoğlu 2015).

1.1.3.1. Sindirim Sisteminden Emilimi

Yapılan çalışmalarda, uygulama yöntemlerine göre akrilamidin emilim

oranları (sonda, beslenme alışkanlıkları ve damar içi), canlı türüne ve zamana göre belirgin derecede değişiklik gösterebilmektedir. Farelerdeki emilim oranı, akrilamid yiyecek olarak verildiğinde %23 sondayla verildiğinde %32-50 olarak hesaplanmıştır. Sıçanlardaki emilim oranı ise, akrilamidin yiyeceklerde verildiğinde %28-47, sondayla verildiğinde ise % 60-90 olarak hesaplanmıştır (Barber ve ark 2001, Twaddle ve ark 2004).

Bu konuda yapılan çalışmalarda ACR'nin mide ve bağırsaklar tarafından çok hızlı olarak emildiği bildirilmektedir. Yine ACR'nin sindirim kanalından emilim düzeyinin türler arasında farklılık gösterdiği ileri sürülmektedir. Yapılan bir çalışmada köpek ve domuza ağız yolu ile verilen akrilamidin emiliminin köpeklere göre oldukça yavaş olduğu tespit edilmiştir (Ikeda ve ark 1987).

Akrilamid vücuda girdiği zaman, glisidamide, glisidamid de DNA'ya bağlanarak mutasyonlara yol açmaktadır. Sıçan ve farelere oral yolla 50 mg/kg dozda akrilamid verilerek gerçekleştirilen çalışmaların her ikisinde de akrilamidin maksimum plazma yoğunluğuna otuz dakikada, glisidamide indirgenmesine ise 2. saatin sonunda ulaşılmıştır (Doerge ve ark 2005a, 2005b).

1.1.3.2. Deriden Emilimi

ACR'nin deriden emilimini ortaya koymak için yapılan bir araştırmada kuru deri üzerine 3 mg/kg dozda % 50'lik akrilamid-(1,2,3-13C) solusyonu uygulanmıştır. Üç günün sonunda uygulanan akrilamidin %25-29'unun deriden emildiği görülmüştür (Fennell ve ark 2005).

Sumner ve ark. (2003) yaptığı çalışmada da sıçanların derisine (intra dermik) radyoaktif işaretli akrilamid 162 mg/kg dozda sıvı içinde uygulanmıştır. Deneme sonunda, deriden emilen akrilamidin sistemik dolaşıma geçiş oranının %14 ile %30 arasında olduğu belirtilmektedir (Sumner ve ark 2003).

Bu konuda gerçekleştirilen bir başka araştırmada % 1 akrilamidin deriden (intra dermik) uygulanmasını izleyen 24 saat sonra % 30'unun emildiği, emilen miktarın %14'nün idrarda, % 7'sinin ölü dokuda, % 4'ünün ciltte, %1'den daha az miktarının ise dışkı, kırmızı kan hücrelerinde ve plazmada olduğu belirlenmiştir. Ayrıca farmakokinetik olan bu araştırmada akrilamidin ortalama yarılanma süresinin 15 saat

olduğu bildirilmektedir (Frantz ve ark 1995).

Çalışmalar çok hızlı ve büyük oranda deriden emilime uğradığı kanıtlanan akrilamid ve formlarının (poliakrilamid gibi) deriden emilim oranlarının vücutta uygulandığı bölgeye göre büyük değişiklikler gösterdiğini ortaya koymaktadır. Uygulandığı bölgeye göre dermal emilim oranları insanlarda yaklaşık \pm % 25 farklılık gösterirken, sıçanlarda yaklaşık olarak % 60 civarındadır (Diembeck ve ark 1998).

1.1.3.3. Akrilamidin Vücutta Dağılımı

Akrilamid kolaylıkla suda çözünme özelliğinden dolayı vücuda alındıktan sonra süt ve plasenta da dahil olmak üzere oldukça geniş bir alana dağılmaktadır (Arusoğlu 2015, Kaçar 2015). Sumner ve arkadaşları (2003) 162 mg'lık akrilamid-(14 C)'i deri üzerine uyguladıkları çalışmalarında en yüksek radyoaktivite miktarının kan hücrelerinde (1 μ mol/g), en az miktarının ise yağ dokuda olduğunu, deri, böbrek, testis, dalak ve karaciğerde ise bu yoğunluğun orta düzeyde olduğunu ifade etmektedirler.

Bir başka çalışmada gebe ve erkek farelere oral olarak uygulanan radyoaktif işaretli akrilamid-(14 C) in uygulamayı takip eden 24. saatte beyin, pankreas, karaciğer, testis, safra gibi dokulara dağıldığı ve gebe farelerde fetustan elde edilen değerlerin ise annedeki akrilamid düzeylerine yakın olduğu belirtilmektedir. Aynı çalışmada araştırmacılar akrilamidin sindirim sisteminden çok hızlı olarak emildiğini ve atılımının ise karaciğer, böbrek ve pankreasta gerçekleştiğini bildirmektedirler (Marlowe ve ark 1986).

1.1.3.4. Akrilamidin Vücuttan Atılımı

İnsanlarda akrilamidin vücutta atılım şekli ve miktarı ile ilgili gerçekleştirilen farmakokinetik çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda (damar içi ve dermal yol ile uygulanmasında), organizmaya alınan akrilamidin yarılanma ömrünün yaklaşık 2 saat olduğu bildirilmektedir (Arusoğlu 2015). Yine hayvanlarda gerçekleştirilen çalışmalarda akrilamidin etkin olarak atılım yolunun idrar olduğu belirtilmektedir. Organizmaya farklı yollarla alınan akrilamid ve akrilamid ürünlerinin % 40-70'inin idrarla, % 5-6'sının dışkıyla, % 6'sının solunum yoluyla ve % 15'inin safrayla atıldığı bildirilmektedir (Altınöz 2009).

Farklı bir çalışmada, çeşitli dozlarda ağızdan uygulanan akrilamidin 72 saat süreyle alınan idrar örneklerinin analizi yapılmıştır. Araştırmacılar verileri incelediklerinde akrilamidin yaklaşık olarak % 60'ının idrarla vücuttan atıldığını ortaya koymuşlardır. Aynı çalışmada, hem dermal hem de damar içi yoldan uygulanan akrilamidin kandaki yarılanma ömrünün 2 saat, vücuttan tamamen temizlenmesi için gerekli sürenin ise 10 saat olduğu tespit edilmiştir (Ramsey ve ark 1984).

Akrilamid içeren su içirilen insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, ACR'nin vücuda alınımından 24 saat sonra %34'ünün idrar ile atıldığı belirlenmiştir (Fennell ve ark 2005). Fuhr ve arkadaşlarının (2006) gönüllü insanlar üzerinde gerçekleştirdikleri bir başka çalışmada akrilamidin yemek ile alınmasından 72 saat sonra %60'ının idrar ile atıldığı tespit edilmiştir. Yine insanlar üzerindeki yapılan bir başka çalışmada günde 500 gr patates kızartması ya da ekmek kızartması tüketen insanlarda yapılan analizle de, idrarla atılan akrilamid miktarının 5 mg'a kadar yükseldiği gösterilmiştir (Sörgel ve ark 2002).

1.2. Akrilamid Toksikitesi (Toksikasyonu)

Toksik etkisi bakımından akrilamid, 2A grubu maddeler sınıfında yer almaktadır. 1994 yılında 2A grubu maddelerin Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu (IARC) tarafından kanser yapma olasılığı bulunan maddelerden olduğu belirtilmektedir (IARC 1994, Kaçar 2015). Akrilamidin organizma üzerinde genotoksik, karsinogenik, nörotoksik etkilerinin yanı sıra üreme ve gelişim toksisitesi üzerine de olumsuz etkileri olduğu bildirilmektedir (Abramsson-Zetterberg ve ark 2008). Yüksek dozlarda akrilamide maruz kalmanın üreme sistemi gibi sinir sistemi üzerinde de olumsuz etkiler oluşturduğu ve metabolik ürünü olarak bilinen glisidamidin DNA'ya bağlanarak genetik hasarlara neden olduğu bulunmuştur (Baardseth ve ark 2006).

Akrilamid, deri, mide-bağırsak ve solunum yolları yoluyla emilebilen son derece toksik ve potansiyel olarak kanserojen bir maddedir. Absorpsiyondan sonra akrilamid, çeşitli dokulara hızla dağılır ve oldukça reaktif bir epoksit olan glisidamide metabolize olur. Akrilamidin sinir sistemi, karaciğer, böbrek, üreme sistemi ve gastrointestinal sistemde toksisiteye neden olduğu bildirilmiştir (Doerge ve ark 2005c,

Zödl ve ark 2007, Matoso ve ark 2019). Akrilamidin, enflamatuar yanıtlar, oksidatif stres, apoptoz ve DNA hasarı dahil olmak üzere farklı şekillerde hücelere zarar verdiği yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Akrilamid kaynaklı toksisitenin şekillenmesi esnasında enflamatuar sitokinler TNF- α , IL-1 ve IL-6'nın arttığı bildirilmiştir. Akrilamidin nükleer faktör- κ B sinyal yolunu aktive ettiği ve indüklenebilir NOS formunu uyardığı da gösterilmiştir (Santhanasabapathy ve ark 2015, Pan ve ark 2018). Oral tüketimden sonra akrilamid, gastrointestinal sistem tarafından kolaylıkla emilir; bu nedenle bağırsak dokusu yüksek konsantrasyonda akrilamide maruz kalmaktadır. Gerçekten de bağırsak dokusu, akrilamid kaynaklı toksisitenin ana hedeflerinden birisidir. Nitekim akrilamidin enflamatuar yanıt oluşumunu, oksidatif stres ve apoptozisi artırarak mide ve bağırsak mukozasında hasara neden olduğu bildirilmiştir (Yang ve ark 2019, Amirshahrokhi 2021).

Akrilamid, hücrelerdeki genetik materyal (DNA) ile etkileşerek kansere neden olma potansiyeline sahip olduğu için genotoksik kanserojen olarak kabul edilir. Fizyolojik koşullar altında ACR kan-BOS bariyerini geçmemesine rağmen, ACR maruziyetinin kan-beyin omurilik sıvısı bariyerine zarar verdiği ve salgı ve taşıma fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir (Yao ve ark 2014). ACR'nin Parkinson ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların etiyolojisinde de etkin rol oynadığına dair bildirimler bulunmaktadır (LoPachin ve ark 2004).

Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO), akrilamid kimyasalının insanların sinir ve üreme sistemini etkileyebilmesi için gıdalarla günlük ortalama alımından en az 500 kat daha fazla alınması gerektiğini açıklamıştır. Bu durum, gıdalarda bulunan akrilamid seviyesinin güvenli olduğunu gösterse dahi deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda akrilamidin kanserojen etkilerinin görülmesi insanlarda da kansere neden olabileceği endişesini oluşturmuştur (Akgün ve Arıcı 2018). Sıçanlarda oral öldürücü doz (LD50) akrilamid seviyeleri 107-251 mg/kg ve kobaylarda 150-180 mg/kg iken, farede 107-170 mg/kg olarak ifade edilmiştir (Schwartz 2005).

Son zamanlarda, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), bebeklerden yaşlılara kadar geniş bir popülasyon grubunun, tüketilen gıdadaki ACR miktarı ile doğrudan ilişkili olarak diyetel ACR'ye maruz kaldığının birçok ülkede gösterildiğini

bildirmektedir. Bu yüzden gelişimsel ACR toksisitesinin karakterizasyonun tanımlanması gerektiğini bildirmektedir (Huang ve ark 2018). Son verilere göre, genel yetişkin popülasyonu için insanların günlük ACR alımının ortalama 0,6 µg/kg vücut ağırlığı/gün olduğu tahmin edilmektedir. Bununla birlikte, diyetle ilgili olarak çok fazla ACR'ye maruz kalan tüketiciler için alımların 4 µg/kg vücut ağırlığı/gün'e kadar çıktığı gösterilmiştir (WHO 2011). Buna göre, ortalama 70 kg vücut ağırlığı temelinde, günlük ACR alımı yetişkinler için toplam 14 ila 70 µg/gün dozuna ulaşabilirken, çocuklar için toplam dozaj 70 ila 280 µg/gün arasında değişebilmektedir. ACR'nin su, sigara dumanı, gıda ambalajları, bazı yapıştırıcılar, tekstil, kozmetik, plastik ve tarım endüstrisinde de bulunabileceğini belirtmekte fayda vardır. Bu nedenle, ACR'nin gıdalardaki sito, geno ve nörotoksik potansiyeli ve bunun insanlarda kanser riski üzerindeki etkisi büyük endişe kaynağıdır. ACR ile ilgili birçok epidemiyolojik ve toksikolojik çalışmaya rağmen, günlük diyetle tüketilen ACR miktarlarının kansere yol açabileceğini gösteren yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte, bu tespitlerin insanların gıdalardan ACR'ye maruz kalmasına değil, laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan çalışmalara dayandığını belirtmek gerekmektedir. Ayrıca, gıda mutajenlerinin karsinogenez oluşumundaki etkisi, kalıtsal özellikler, yani metabolik aktivasyon ve detoksifikasyon yoluyla DNA'nın mutajen maruziyetini etkileyen düşük penetran genler veya onarım mekanizmaları ya da hücre ölümü yoluyla DNA hasarına hücreler tarafından değiştirilebilir (Nowak ve ark 2020).

Deneysel çalışmalarda akrilamide maruz kalınmasının laboratuvar hayvanlarında böbreküstü bezlerinde, tiroid, akciğer ve testislerde tümör gelişimine neden olduğu belirlenmiştir. Bilindiği gibi vücuda çeşitli yollarla alınan akrilamid, organizmada çabucak dağılmaktadır. Akrilamide en fazla kan, deri, böbrekler, karaciğer, testis ve dalakta rastlanmaktadır. Akrilamidin sitokrom P-450 tarafından genotoksik metabolitine aktive edilmesinin akrilamidin kanserojenik etkisinde en önemli basamak olduğu ileri sürülmektedir (Chen ve ark 2018).

Akrilamid ile kontamine su ve gıdaların uzun süreli alınması sonucunda meydana gelen klinik semptomlar arasında bulantı, kusma, baş dönmesi, terleme, halsizlik, karıncalanma veya uyusukluk hissi sayılmaktadır.

Ayrıca şiddetli toksikasyonlarda ise konuşma güçlüğü, halüsinasyon, kol ve bacak eklemlerinde anormal şişlik oluşumları, kaslarda zayıflama, yürüme ve üriner bozuklukların şekillenebileceği de bildirimler arasındadır (Kırsabay ve ark 2004).

Akrilamidin toksik etkilerinin başlıca görüldüğü bölgenin sinir sistemi olduğu farklı deney hayvanları kullanılarak yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Kronik olarak akrilamide maruz kalmanın periferik sinirlerde dejenerasyona neden olduğu, maruz kalma süresi ve doza bağlı olarak hafıza, öğrenme gibi bilişsel fonksiyonların zayıfladığı (talamus, hipokampus serebral korteks), nöronlarda dejenerasyon ve morfolojik değişimlere yol açtığı belirtilmektedir (Arusoglu 2015, Kaçar 2015).

Klinik belirtiler en sık olarak görülen; ayak ve ellerde uyuşukluk ve karıncalanma, bacaklarda zayıflık, postural ve motor inkoordinasyon, konvülsiyonlar ve titreme gibi nörotoksisite belirtileridir (Post ve McLeod 1977, Hagmar ve ark 2001). Akrilamid vücuda alındıktan sonra sinir sistemi üzerine etki ederek nörotoksikasyona yol açabilmektedir. Yapılan araştırmalar doğrultusunda genellikle hayvanlarda ACR'nin nöral toksisitesi sonucu arka bacakta ayağın dışı doğru genişlemesi, ataksi, iskelet kası zayıflığı, duyu kaybı ve hipoaktif refleksler meydana geldiği rapor edilmektedir (Yousef ve El-Demerdash 2006, Pruser ve Flynn 2011). Araştırmacılar (Yousef ve El-Demerdash 2006, Zhu ve ark 2008, Pruser ve Flynn 2011, Mehri ve ark 2012) meydana gelen bu etkinin, bozulmuş nitrik oksit (NO) nörotransmisyonundan, indüklenen oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu ile apoptozdan kaynaklandığını düşünmektedirler. ACR'nin hepatik metabolizmasının ise, kendisinden daha toksik olan glisidiamin ve glisidamid-DNA üretmesinden kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir (Abdel-Daim ve ark 2020).

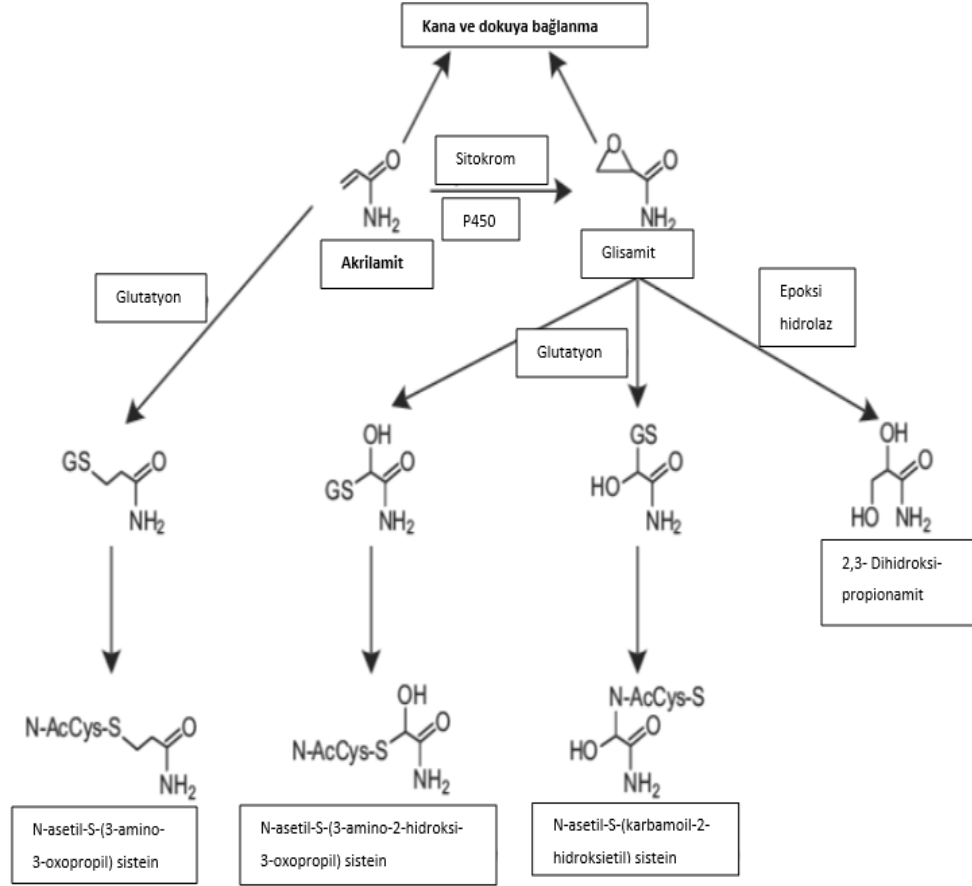
Üreme sistemi üzerindeki negatif etkileri belirlemek amacı ile farelerde yapılan çalışmada akrilamidin sperm sayısında azalmaya, anormal sperm sayısında artışa, vakuolleşme ve yuvarlak spermatidlerin şişmesi gibi bozuklukların oluşmasına neden olduğu tespit edilmiştir (Sakamoto ve ark 1988). Ayrıca akrilamidin spesifik germ hücresi oluşum evrelerinde DNA hasarı şekillenmesine; testosteron düzeyinin ve Leydig hücre sayısının azalmasına yol açtığı bildirilmektedir (Yang ve ark 2005). Başka bir çalışmada da akrilamidin deney hayvanlarının spermatidlerinde

mutasyonlara yol açtığı rapor edilmektedir. Akrilamidin bu etkilerinden dolayı, üreme hücresi mutajeni olabileceği kanaatine varılmıştır (Adler ve ark 2002, Kaçar 2015).

1.3. Akrilamidin etki mekanizması

Akrilamid hücre içerisinde nükleofillerle, tiyolat anyonlarıyla, α - β doymamış amid, imid ve nitriller ile reaksiyon verebilmektedir. Organizmadaki birçok biyolojik proteinlerin aktiviteye sevk edilmesi için tiyol gruplarına ihtiyaç duyulmaktadır. En önemli indirgeyici ve hücre sel ajanlar antioksidanlardır. Özellikle GSH hücrelerin başlıca tiyol reaktanı olarak iş görmektedir (Tong ve ark 2004). İnsanlar ve deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda akrilamid yolaklarının birbirine benzer olduğu belirlenmiştir. Akrilamid vücuda girdiğinde ilk olarak hepatik glutatyon S transferaz enzimi yardımıyla, glutatyonla konjugasyona uğrar. Daha sonra N-asetil-S-sisteine (üriner bir metabolit) dönüştürülerek akrilamid vücuttan uzaklaştırılır (Kirman ve ark 2003).

Akrilamidin etki mekanizmasında kullandığı diğer bir yolak ise glisamite dönüştüğü yolaktır. ACR'nin sitokrom P450 ile etkileşime girmesi ile glisamit şekillenir (Kirman ve ark 2003), en son olarak ise N-asetil-S-sisteine dönüştürülerek dışarı atılır. Fare ve sıçanlarda GST (Glutatyon-S-transferaz) karaciğer, böbrek, beyin ve eritrositlerde yeterince bulunmasına karşın karaciğerin akrilamidi konjugasyonu beyin ile kıyaslandığında üç kat daha fazladır. Çok fazla miktarda bulunan akrilamid hücrede glutatyon sentezini baskılamaktadır (Kaçar 2015). Glutatyon metabolizması incelendiğinde, sentezi için başlıca sistein, glisin ve glutamik asit gerekmektedir. Bu üç aminoasitten ikisi yiyeceklerde bulunmasına karşın, sistein fazla bulunmamakta ve bu yüzden glutatyon sentezinde sınırlayıcı substrat olarak etki etmektedir. Akrilamidin kullandığı yolakların yüzdesi türlere ve doza göre değişim göstermektedir (NTP-CERHR 2005).



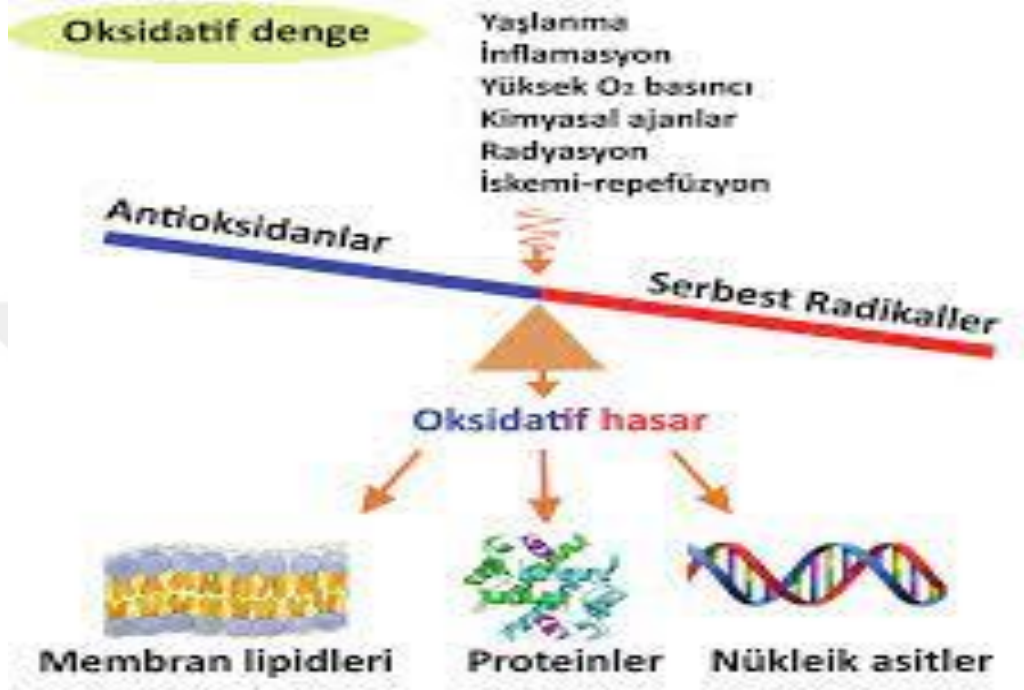
Şekil 1.2. Akrilamidin etki mekanizması (Kirman ve ark 2003).

1.4. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Son yıllarda gerçekleştirilen çoğu çalışmada, oksidatif stresin pek çok hastalığın şekillenmesinde primer rol oynadığına dikkat çekilmektedir. Hücrelerde meydana gelen kimyasal reaksiyonlar sonucu hidroksil radikali (OH^\cdot), süperoksit radikali (O_2^\cdot) ve H_2O_2 gibi ROS düzeylerinde meydana gelen artış ile birlikte onları etkisiz hale getiren antioksidanların azalması yani oksidatif dengenin bozulması durumu oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır (Akkaya ve ark 2021).

Sağlıklı canlı organizmada yaşam boyu normal koşullarda, hücre metabolizması esnasında sürekli olarak reaktif oksijen türleri (ROS) diye adlandırılan serbest radikaller ile onlarla zıt etkileşimli çalışan antioksidanlar arasında bir denge bulunmaktadır. Serbest radikaller olarak adlandırılan agresif moleküller, organizmada hücre içerisine alınan oksijen kullanımı ve metabolizması sırasında meydana gelir. Vücudumuz normal şartlar altında kendi içerisindeki savunma sistemleri (antioksidanlar) sayesinde serbest radikalleri kontrol altında tutmaktadır. Herhangi bir

neden ile hücrede serbest radikallerin oluşumundaki artışa bağlı olarak, serbest radikal antioksidan dengesinin ROS lehine bozulmasından dolayı endojen savunma sistemleri yetersiz kalmakta ve bu durum oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır. Hücre içerisinde ROS miktarının artması oksidatif strese yol açarak hücre hasar meydana getirmektedir (Aslankoç ve ark 2019).



Şekil 1.3. Oksidatif denge (Özcan ve ark 2015).

Ortaklanmamış elektron bulundurmasından dolayı kararsız bir yapısı olan serbest radikaller hücrede oksitleyici hasar oluşumuna neden olarak birçok hastalığın etiolojisinde etkin bir rol oynamaktadırlar. Hücre membranından elektriksel yükleri nedeni ile rahatlıkla geçebilen serbest radikaller bu etkilerini hücre içerisinde nükleik asit, protein ve enzim gibi çeşitli hücre bileşenleri ile etkileşime girmesi sonucu hasar meydana getirerek göstermektedirler (Güzelsoy ve ark 2018). Serbest radikallerin organizmada miktarının artmasından dolayı meydana gelen hücre hasarlar, başta kanser olmak üzere nörodejeneratif, kardiyovasküler, mide-bağırsak ve böbrek hastalıklarının yanı sıra diyabet gibi metabolik birçok hastalığın enflamatuar bozukluklarının patogeneğinde rol oynamaktadır (Altınar ve ark 2018).



Şekil 1.4. (Spector 2000).

Hücre içerisinde oksidatif stresin artmasına bağlı olarak meydana gelen reaktif oksijen türleri (ROS), lipit ve protein moleküllerinin çift bağ içeren gruplarının yanı sıra DNA bazlarının çift bağlarına etki ederek burarlardan bir hidrojen atomu koparır zincirleme oksidasyon reaksiyonlarının başlamasına yol açarak onların yapılarını bozarlar. Bunun sonucunda ise hücre içerisindeki lipit, protein ve DNA gibi makromoleküllerde çeşitli hasarlar oluşarak hücre zedelenmesi veya hücre ölümü şekillenir. Hücrede meydana gelen hasarlar organizmada birçok hastalığın (ör. kanser, diyabet, Alzheimer, böbrek yetmezliği, kas, karaciğer, nörolojik ve kardiyovasküler hastalıklar gibi) etiolojisinde primer rol oynamaktadırlar (Altınar ve ark 2018, Akkaya ve ark 2021).

Serbest radikallerin etkileri ile makromoleküllerin oksidatif hasarı sonucunda açığa çıkan malondialdehit (MDA), protein karbonil (PCO), 8-hidroksiguanin (8-OHG) gibi ürünlerin vücut sıvıları ve dokularda biyokimyasal yöntemlerle ölçülmesi ile oksidatif hasar varlığı tespit edilebilir (Özcan ve ark 2015). Organizmada oluşan oksidatif stres sonucu başlıca reaktif oksijen türlerinin moleküler oksijenin indirgenmesi ile süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil (HO^\cdot), nitrik oksit (NO), hipokloröz asit (HOCl), singlet oksijen (O_2), alkil radikali (R), peroksil radikali

(ROO⁻) gibi değişik kimyasal yapılara sahip radikaller açığa çıkmaktadır (Özcan ve ark 2015, Altner ve ark 2018).

Tablo 1.1. Aşağıdaki tabloda ROS'lar iki başlıkta verilmektedir.

<u>Radikal ROS'lar</u>		<u>Radikal Olmayan ROS'lar</u>	
Süperoksit anyon radikali (O ⁻² •)		Hidrojen peroksit	(H ₂ O ₂)
Hidroksil radikali (OH•)		Lipid hidroperoksit	(LOOH)
Peroksil radikali (RO ⁻² •)		Hipohalöz asid	(HOX)
Alkoksil radikali (RO•)		N-Halojenli aminler	(R-NH-X)
Semikinon radikali (HQ•)		Singlet oksijen	(¹ O ₂)
Organik radikaller (R•)		Ozon	(O ₃)
Organik peroksit radikali (RCOO*)		Azot dioksit	(NO ₂)
Nitrik oksit radikali (NO•)		Hipokloröz asid	(HOCl)
Hemoproteine bağlı radikaller		Peroksinitrit	(ONOO ⁻)

1.4.1. Malondialdehit (MDA)

Serbest radikaller, organizmada lipid peroksidasyon sürecini başlatırlar. Organizmada meydana gelen biyolojik reaksiyonlar esnasında şekillenebilen serbest radikaller, membran yapısında yer alan lipidlerin oksidasyonunun başlamasına neden olur ki bu durum lipid peroksidasyonu (LPO) olarak tanımlanmaktadır (Grotto ve ark 2009).

Lipid peroksidasyonunun son aşamasında oluşan en önemli ürün malondialdehittir (MDA). MDA, hücrelerde çoklu doymamış yağ asitleri peroksidasyonunun son ürünlerinden birisidir. Serbest radikallerdeki artış, MDA'nın aşırı üretimine neden olur. Malondialdehit düzeyi, kanserli hastalarda oksidatif stresin ve antioksidan durumun bir belirteci olarak bilinir (Gaweł ve ark 2004). Membran lipidlerinde meydana gelen hasarlar, serbest radikallerce başlatılıp, membranda bulunan çoklu doymamış yağ asidinin oksidasyonunu içeren ve kimyasal bir olay olan lipid peroksidasyonu olarak tanımlanmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı aldehit ve CH₂(CHO)₂ formülü ile gösterilen malondialdehit (MDA), serbest radikal aracılı reaksiyonlar esnasında üretilmektedir. MDA, organizmada meydana gelen oksidatif stres için önemli bir belirteçtir (Salgıntaş 2018). Lipid peroksidasyonu, membranda

yer alan lipidlerin yapılarını bozarak, hücre zarı akışkanlığının değişmesine, konsantrasyon dengesi kapasitesinin azalmasına ve zar geçirgenliği ile inflamasyonun artmasına yol açmaktadır (Grotto ve ark 2009). MDA hücrede meydana gelen yağ asidi oksidasyonunun spesifik veya kantitatif bir indikatörü olmamakla birlikte LPO düzeyiyle sıkı bir korelasyon içerisindedir. Bundan dolayı organizmada meydana gelen oksidatif stresi düzeyi, membran lipid peroksidasyonunu ve hücresel hasarı gösteren MDA seviyesi ölçülerek tahmin edilebilir (Salgıntaş 2018).

1.4.2. Antioksidanlar

Hücrede biyolojik reaksiyonlar sonucu oluşan serbest radikaller tarafından okside olan lipit, protein ve DNA gibi maddelerin okside olmasını engelleyebilen veya azaltan maddeler antioksidan olarak tanımlanırken, bunların etki mekanizmaları ise antioksidan savunma sistemi olarak adlandırılmaktadır. Hücrede oksidatif stres meydana geldiğinde antioksidanlar, oluşan serbest radikallere elektron vererek hücresel hasarın önüne geçmeye çalışırlar (Aslankoç ve ark 2019). Antioksidanların hücre içerisinde savunma sistemleri dört farklı şekilde olabilmektedir. Bunlar;

1. Temizleme (Scavenging): Reaktif oksijen türleri üzerine etki ederek onların tutulmasına veya oksidanların zayıflatılmış bir moleküle dönüşmesine yol açarak etkisizleştirilmesi işlemidir. Genelde bilinen çoğu antioksidan enzimler ve mikromoleküller bu mekanizma ile savunmada rol oynarlar.

2. Baskılama (Quencher): Meydana gelen oksidantlara elektron (bir hidrojen) vererek onları etkisizleştirme veya reaksiyon hızlarını baskılama işlemidir. Antioksidan olarak nitelendirilen vitamin ve flavonoidler bu şekilde etki gösterirler.

3. Onarma: Hücrede meydana gelen serbest radikallerin lipit, protein ve DNA'da neden oldukları biyolojik hasarların onararak düzeltilmesidir.

4. Zincir koparma: Antioksidanlar tarafından serbest radikallerin bağlanarak, zincir yapılarının kırılarak fonksiyonlarının önlenmesi işlevidir (Valko ve ark 2007).

Oksidatif stres karşı savunmada yer alan antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayan olarak ikiye ayrılmaktadır (Aslankoç ve ark 2019).

Genellikle birçok kronik hastalıkların tedavisinde veya önlemede oksidatif stresin ve inflamasyonun azaltılması akılcı bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Hücrelerimiz herhangi olumsuz bir nedenle meydana gelebilecek inflamasyon ve oksidatif strese karşı gelişmiş bir koruyucu sisteme sahiptir. Organizmada hastalıklara bağlı olarak meydana gelen serbest radikalleri ve bunların yol açtığı semptomları en aza indirmek için, antioksidan içeriği zengin gıdalar ve takviyeler ile beslenmenin serbest radikalleri azaltmada etkin olduğu ifade edilmektedir (Lobo ve ark 2010).

Oksidatif strese karşı hücresel düzeyde oldukça etkin koruma mekanizmasına sahip ve antioksidan moleküllerin en önemlilerinden birisi olan glutatyon karaciğerde yüksek miktarda bulunmaktadır. Organizmada glutatyon düzeyinin azalması veya tükenmesi sonucu oksidatif streste meydana gelen artış, hücrede tiyol miktarının azalmasına, protein inaktivasyonu ve oksidasyonuna, bunun sonucu olarak lipid peroksidasyonunda artışa yol açarak kalsiyum homeostazının bozulması ile birlikte hücre ölümüne neden olabilmektedir (Güzelsoy ve ark 2018).

1.4.3. Glutatyon (GSH)

Tripeptid yapısında, γ -L -glutamyl- L -sisteinil-glisin glutatyon (GSH) olarak bilinen, hücrelerde sentezlenen düşük moleküler ağırlıklı en önemli antioksidandır. Özellikle karaciğer olmak üzere tüm memeli dokularında bulunmaktadır (Lu 2009). Glutamata ardışık sistein eklenmesi ve ardından glisin eklenmesiyle sentezlenmektedir. Sisteinin sülfhidril grubu (-SH), genellikle GSH'nin en önemli işlevleri olarak kabul edilen indirgeme ve konjugasyon reaksiyonlarında yer alır. Bu reaksiyonlar, peroksitlerin ve birçok ksenobiyotik bileşiğin uzaklaştırılmasını sağlamanın yanı sıra GSH, aynı zamanda hücre döngüsünün düzenlenmesinde de rol oynamaktadır (Forman ve ark 2009).

Glutatyon ya da GSH, hücreleri serbest radikaller, peroksitler ve ağır metaller gibi reaktif oksijen türlerinin toksik etkilerinden koruyan bir antioksidandır. GSH, birçok reaktif türün uzaklaştırılmasında önemli bir rol oynar (Forman ve ark 2009). Hücrede GSH düzeyinde belirlenen azalma, ROS'a karşı savunma mekanizmasının bozulmasından dolayı oksidan/antioksidan dengenin bozulmasından kaynaklanır. Bunun sonucunda peroksidatif doku hasarı meydana gelmektedir (Halder ve ark 2016).

1.4.4. Süperoksit dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz (SOD), süperoksit radikallerinin (O_2^-) moleküler oksijene (O_2) ve hidrojen peroksite (H_2O_2) dismutasyonunu katalize eden ve oksidatif strese karşı çok önemli savunma sağlayan bir enzimdir. Bu reaksiyona, SOD'ların aktif bölgesinde bulunan metal iyonlarının alternatif oksidasyon-indirgenmesi eşlik eder. SOD, metalloenzimlerin bir üyesidir ve tüm aerobik organizmalarda ROS nedeniyle oksidatif strese maruz kalındığında organizmada birincil koruma sağlar. Aktivite göstermesi için bir metal kofaktöre (demir, çinko, bakır ve manganez gibi) ihtiyaç duyar (Dringen ve ark 2005, Younus 2018). SOD'lar içinde bulunan metal kofaktörlere göre aktif bölgelere sahiptir ve dört farklı grupta sınıflandırılabilir: Bakır-çinko-SOD (Cu, Zn-SOD), demir SOD (Fe-SOD), manganez SOD (Mn-SOD) ve nikel SOD (Ni-SOD) (Younus 2018).

SOD, bu serbest radikali oksijene ve hidrojen peroksite dönüştürerek süperoksit anyonunu temizleyen, böylece peroksinitrit üretimini ve daha fazla hasarı önleyen tek antioksidan enzimdir. Serbest radikaller vücuttaki birçok patolojik süreçle güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bu süpürme yeteneğinden dolayı SOD, terapötik kullanım için büyük ilgi görmüştür. SOD kapsamlı bir şekilde araştırılmakta ve antienflamatuar, antitümöral ve radyasyondan korunma gibi çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır (Zhang ve ark 2013).

1.5. Akrilamid Toksikasyonu, Oksidatif Stres ve Antioksidanlar

Oksidanların üretimi ve katabolizması arasındaki hassas denge, biyolojik fonksiyonların sürdürülebilmesi için kritik öneme sahiptir. Oksidatif stres genellikle oksidasyon sistemi ile antioksidan sistem arasındaki bir dengesizlik olarak kabul edilmektedir (Pan ve ark 2015). Oksidatif stres belirteçleri olarak kabul edilen reaktif oksijen türleri (ROS) normal fizyolojik şartlar altında da üretilmesine karşın yine organizmadaki antioksidan mekanizmalar ile belirli seviyede dengede tutulmaya çalışılmaktadır (Abdel-Daim ve ark 2015). Fakat canlının ksenobiyotik veya çeşitli toksik maddelere maruz kalması, ROS üretiminde ve nötralizasyonunda dengesizliğe neden olur (Abdel-Daim ve ark 2020). Organizmada meydana gelen biyolojik reaksiyonların gerçekleşmesi esnasında devamlı oluşan serbest radikalleri etkisizleştirmek ve hücreleri onların zararlı etkilerinden korumak için çok fazla sayıda

antioksidan enzim (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon S-transferaz, glutatyon peroksidaz ve antioksidan glutatyon) bulunmaktadır (Pan ve ark 2015).

Akrilamid toksisitesinin mekanizması, biyolojik oksidan-antioksidan oranında bir dengesizlik olduğunda başlar ve oksidatif stresin ortaya çıkma potansiyeli ile sonuçlanır. Son yıllarda ACR'nin oksidatif stresi indüklediği gösterilmiştir (Nowak ve ark 2020). Bazı çalışmalar, presinaptik NO (Nitrik oksit)'nun akrilamidin nörotoksik etkilerinde rol oynadığını kabul etmektedir. NO, L-arginin'den NO sentaz ile sentezlenir ve bir "nörotransmisyon modülatörü" olarak işlev görmektedir (Boehning ve Snyder 2003). LoPachin (2006)'e göre NO, bir nöronun sinaptik vezikül zarının füzyonunu inhibe eder ve daha sonra nörotransmitter alımını ve veziküler depolamayı azaltır. LoPachin (2006)'in çalışmaları, akrilamidin NO sinyallemesinin nörofizyolojik etkilerini taklit ettiğini ve ayrıca akrilamide maruz kalmanın bir sonucu olarak nörotransmitter alımının inhibisyonunun artmasına neden olduğunu göstermektedir (LoPachin ve ark 2006). Sonuçta, nörotransmisyon NO'ya bağlıdır. NO'yu bir nörotransmitter modülatörü olarak görüntülerken, akrilamidin NO ile ilişkili diğer olası etkileri önerilmiştir. Bu açıdan NO'yu taklit etmek yerine akrilamidin sinaptik fonksiyonu bozduğunu ve nihayetinde nörotransmitter salınımını azalttığı da gösterilmiştir (LoPachin ve ark 2004). NO sinyali ve akrilamid arasındaki etkileşime ilişkin farklı bakış açılarına rağmen akrilamidin bu özel sinyal yolunda inhibe edici bir rol oynadığı kabul edilmektedir (Pruser ve Flynn 2011).

Vücuttaki ACR metabolizması sırasında, aşırı düzeyde reaktif oksijen türleri (ROS) üretilmektedir. Ayrıca ACR, süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi antioksidan enzimler üzerinde negatif etki göstererek organizmadaki antioksidan savunmayı azaltır. Ayrıca, bu amaçla yapılan bir çok çalışma, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin-1 (IL-1) gibi enflamatuvar sitokinlerin üretimini ACR intoksikasyonundan sonra arttığını ortaya koymaktadır (Guo ve ark 2020).

GSH düzeyindeki azalmanın nörodejeneratif hastalıklara sebep olabileceği gösterilmiştir (Klatt ve Lamas 2000). ACR'ye maruz kalma, hücrel GSH içeriğinde bir azalmaya ve reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunda artışa neden olur (Zhu ve ark 2008). Öte yandan, nörodejeneratif hastalıklar da dahil olmak üzere çeşitli

hastalıklarda lipit peroksidasyonunun bir biyobelirteci olan MDA, ACR'ye maruz kalan fare beyininde oldukça yüksek düzeyde belirlenmiştir (Kopańska ve ark 2015). ACR, ayrıca ROS üretiminde artıştan dolayı oksidatif stres ve lipit peroksidasyonunu indükleyebilir (LoPachin ve Gavin 2008).

Oksidan ve antioksidan dengesizliğinin çeşitli hastalıkların patogenezi ile ilişkili olduğu ve akrilamid gibi çeşitli toksik ajanlar tarafından tetiklenebileceği öne sürülmektedir (Kandemir ve ark 2020, Nowak ve ark 2020). Akrilamid, reaktif oksijen metabolitleri üreterek birçok dokuda oksidatif strese neden olur. Akrilamid, serbest radikallerin hücre içi aşırı üretimine neden olur ve sonuç olarak oksidatif protein ve DNA hasarı, mitokondriyal işlev bozukluğu ve inflamasyon şekillenir (Pan ve ark 2015). Bileşik akrilamid ve metaboliti glisidamid, daha sonra idrarla atılan glutatyon konjugatlarını oluşturarak GSH ile konjugasyon yoluyla detoksifiye edilir (Amirshahrokhi 2021). Bu konuda yapılan bazı çalışmalar, akrilamide maruz kalmanın lipid ve protein oksidasyonunu indüklediğini ve çeşitli dokularda SOD, katalaz ve GSH dahil olmak üzere serbest radikal süpürücü enzimleri azalttığını göstermiştir (Zamani ve ark 2018, Yang ve ark 2019, Kandemir ve ark 2020, Tabeshpour ve ark 2020).

Lipid peroksidasyonunun artması, GSH'nin belirli kritik seviyelere düşmesinin bir sonucudur. ACR'nin, reaktif bir epoksit olan glisidamide oksitlenerek GSH ile konjugasyona uğradığı bilinmektedir (Alturfan ve ark 2012). ACR uygulaması sonrası oksidatif stresin indüksiyonu, çeşitli in vivo ve in vitro modellerde ACR'nin neden olduğu toksisitenin en önemli mekanizmalarından biri olarak belirtilmiştir. ACR toksisitesinde GSH seviyelerinin azalma, lipid peroksidasyonunda, protein karbonil seviyelerinde ve hidroksil radikallerinde artma bildirilmektedir (Mehri ve ark 2015).

Akrilamid toksikasyonunun etkilerini araştırmak için yapılan çalışmalarda serum MDA, ALT, AST, LDH, üre, kreatinin, TNF- α , IL-1, IL-6 seviyeleri önemli düzeylerde artarken vücut ağırlığı, katalaz aktivitesi, SOD aktivitesi, GSH seviyeleri ve glutatyon peroksidaz (GSH-px) aktivitesinde azalmalar olduğu gösterilmiştir (Hamdy ve ark 2012, Elhelaly ve ark 2019). Ayrıca Elhelaly ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada karaciğer, böbrek ve beyin dokularında GSH düzeyleri ile GSH-px, SOD ve katalaz aktivitelerinin önemli düzeyde düşüş gösterdiği belirtilmiştir

(Elhelaly ve ark 2019). Akrilamid ile alüminyumun kombine toksik etkilerini araştırmak amacıyla yapılan bir başka çalışmada ise akrilamidin (3 hafta boyunca günlük 20mg/kg) tek başına uygulanmasının ratlarda nefrotoksisiteyi indüklediği ve bunun 24 saatlik idrar hacminde, plazma ürik asit seviyelerinde azalma ile plazma kreatinin, üre ve kan üre-azot seviyelerindeki artışla ortaya konduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada plazma MDA seviyesi ve protein karbonil içeriğinde önemli düzeyde artış, GSH seviyelerinde azalma ve CAT, GSH-px aktivitelerinde önemli düşüşler olduğu ancak diğer çalışmaların aksine SOD aktivitesi ve gen ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (Ghorbel ve ark 2015).

1.5.1. Sitokinler

Sitokinler; immün sistemde yer alan ve glikoprotein ve protein özelliği olan, düşük ağırlıklı (8 -80 kDa) moleküller, polipeptidlerdir. Sitokinlerin sentezlenmesi ve salgılanmasında çeşitli hücreler sorumlu olup öncelik makrofajlardadır. Sitokin üretim sürecinde endotel, fibroblast ve bazı somatik hücreler de görev almaktadır. Sitokinler; immün yanıt ve enflamatuar olayları düzenler; hücrelerin büyüme, çoğalma ve farklılaşmasını kontrol eder; iyileşme, yaralanma ve inflamasyon durumlarında da sistemik cevap verirler. Sitokinler hem hücrel immünitede hem de humoral immünitede görev yaparlar. İmmün cevapta yer alan hücrelerin etkili olması için uyarılmış olması gerekir ki sitokin salınımı olsun. Ayrıca sitokinler immün sistemle birlikte kendileri için reseptör bulunan endokrin ve sinir sistemi hücreleri gibi birçok hücrede de etki göstermektedirler. Bu açıdan hormonlara benzemekle birlikte sitokinlerin hormon oldukları söylenemez (Kılıçturgay 2003).

Genel özellikleri:

1- Sitokinler doğal veya edinilmiş bağışıklığın antijenin yok edilmesi safhasında (effektör faz) üretilirler. Böylece immün veya enflamatuar yanıtı oluşturur ve düzenlerler (Erdoğan ve Uzaslan 2003).

2- Sitokinler çeşitli hücrelerde sentezlenip salgılanmaktadır. Bu nedenle bunlara hücrel kökenlerini belirten adlar vermek yerine tamamını kapsayan sitokin demek daha doğru olur (Abbas ve ark 2014).

3- Sitokinler kısa ve sınırlı sürede sentezlenir ve salgılanırlar; depolanmazlar. Sitokinlerin yeni gen transkripsiyonu ile başlayan aktivasyonları geçici olup sentezlendiklerinde hızla salınırlar (Çömez 2006).

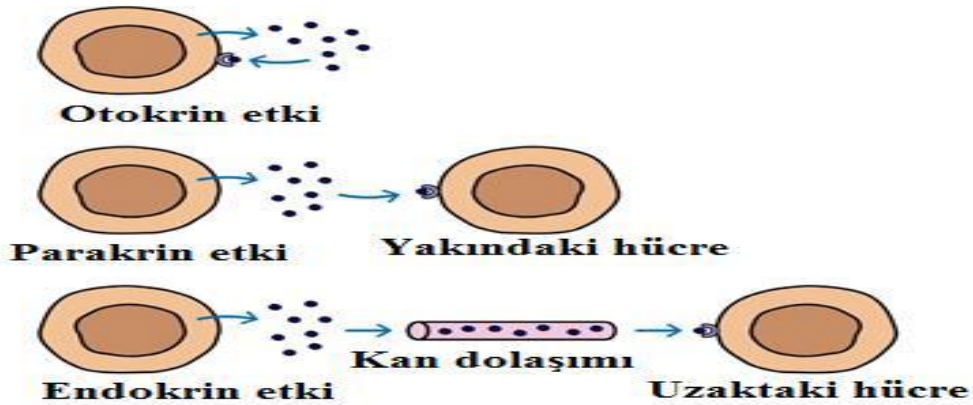
4- Sitokinler birçok hedef hücrenin (lenfoid vb birçok hücrenin) hücre bölünmesini (çoğalma), farklılaşmasını düzenlerler yani büyüme faktörü gibi etki ederler.

5- Sitokinler pleiotropizm denilen özelliği ile birçok farklı hücre türüne etki ederler (Abbas ve ark 2014).

6- Sitokinler aynı hedef hücre üzerine çok farklı etki gösterebilirler. Bunların bazıları hemen bazıları da farklı zamanlarda (dakika, saat, gün) olabilir (Akdoğan ve Yöntem 2018).

7- Sitokinler birbirlerinin sentezlenmesini etkileyerek birbirlerinin biyolojik etkilerine zemin hazırlayabilirler. Sitokinler birbirlerinin fonksiyonları üzerine additif, sinerjik, veya antagonistik etki yapabilirler (Akdoğan ve Yöntem 2018).

Sitokinler, hedef hücre yüzeyindeki özellikli reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler. Transmembran protein olan bu reseptörler özellikle büyüme faktörlerini ve sitokinleri tanıyarak bağlanmalarına imkân verirler. Sözü edilen bu hücre sitokini salgılayan hücrenin bazen kendisi (otokrin etki) bazen komşusu (parakrin etki); bazen de hormonlardaki gibi dolaşıma salınan sitokinlerce uyarılan farklı yerdeki bir hücre olabilir (endokrin etki) (Şekil 6). Sitokin reseptörlerinin bu moleküllere karşı affiniteleri oldukça yüksektir. Böylece çok az miktardaki sitokin bile biyolojik etkinin



meydana gelmesi için yeterli olmaktadır (Akdoğan ve Yöntem 2018).

Şekil 1.5. Sitokinlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkileri (Akdoğan ve Yöntem

2018).

8- Çoğu sitokin reseptörünün fonksiyonel protein molekülü üretmesi (ekspresyonu) özel sinyaller sonucu gerçekleşir (Akdoğan ve Yöntem 2018).

9- Sitokinlere karşı oluşan hücresel yanıtlar için genellikle yeni mRNA ve protein sentezi gereklidir (Hirth ve ark 2001).

İşlevleri, Etkileri:

1- İmmün yanıtı düzenlemek (şiddetlendirerek veya baskılayarak).

2- İnflamasyonda yer alan hücreleri aktive ederek, olay yerinde toplanmalarını ve reaksiyon vermelerini sağlamak.

3- Hematopoetik hücrelerin hematopoezini düzenlenmek.

4- Lenf sisteminde yer alan hücreler ile diğer başka hücrelerin çoğalması, büyümesi ve farklılaşmasını sağlamak ve kontrol etmek.

5- Hedef hücreleri uyararak, hipofizin bazı hormonları ve bazı biyolojik maddelerin sentezlenmesi ve salgılanmasını sağlamak

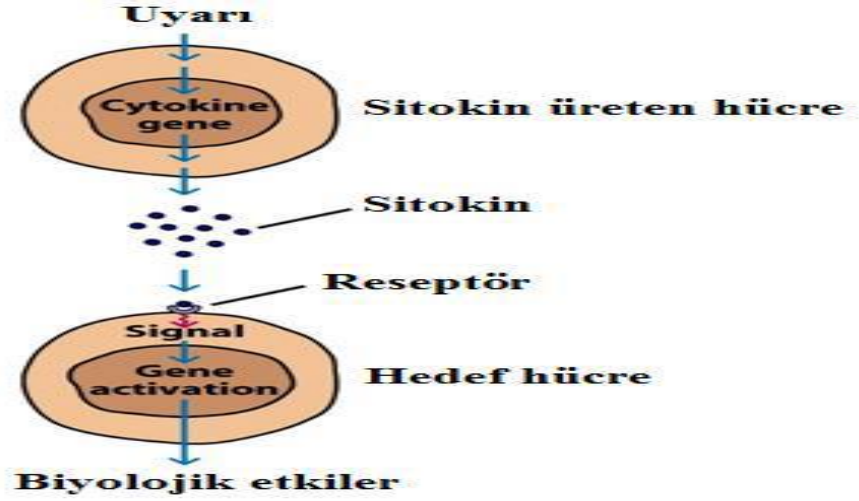
6- Enfeksiyon ve inflamasyonda akut faz yanıtını ve ateş gibi lokal ve genel reaksiyonları oluşturmak.

7- Yaraların iyileşmesinde etkin rol almak.

8- Antiviral olarak fonksiyon yapmak.

9- Sinir sisteminin gelişmesini ve embriyogenezin oluşmasını sağlamak.

Düşük yoğunlukta olan enfeksiyonlarda akut dönem yanıtı olarak baş ağrısı, miyalji, ateş; daha yüksek yoğunluktaki enfeksiyonlarda ise şok, çoklu organ yetmezliği sendromu (MODS) gibi toksik hatta letal reaksiyonlara neden olurlar (Güvenç 2014, Akdoğan ve Yöntem 2018).



Şekil 1.6. Sitokinlerin biyolojik etkileri (Akdoğan ve Yöntem 2018).

1.5.1.1. Sitokinlerin sınıflandırılması

Lökositleri uyaran sitokinlere interlökin denir. Uyarılmış T lenfositlerce salgılananlara lenfokin; monosit ve makrofajlarca salgılananlara monokin denilmektedir. Bu tanımlama çok farklı hücrelerden salınan sitokinleri kapsamadığı için bu multifonksiyonel proteinlere genel olarak sitokin demek daha doğru olmaktadır (Takeuchi ve Akira 2010).

İnterlökin; lökositlerden tarafından salgılanır ve lökositler arası iletişimi sağlar. Bu sitokinler içerisinde kemotaktik etkiye sahip kırk kadar sitokin ise ayrıca kemokin olarak adlandırılmaktadır. Sitokinler salındıkları hücrelere göre sınıflandırılabilmeyle birlikte bu sınıflandırma yetersiz kalmaktadır. Bu bakımdan sitokinlerin fonksiyonlarına göre sınıflandırılması daha doğru bir yaklaşımdır. Fonksiyonlarına ve etkilerine göre sitokinler üç ana başlık altında incelenmektedir; (Spector 2000).

1. Doğal Bağışıklıkta yer alan sitokinler,
2. Adaptif Bağışıklıkta yer alan sitokinler,
3. Hematopoezde yer alan sitokinler.

Tablo 1.2. Doğal ve adaptif bağışıklık sitokinlerinin karşılaştırılması (Balkwill 2000).

Özellikler	Doğal Bağışıklık	Adaptif Bağışıklık
Örnekler:	TNF- α , NK Hücreler	IL-2,IL-4, IL-5, IFN Gamma
Ana hücre kaynakları	Makrofajlar, NK hücreleri	T lenfositler
Önemli fizyolojik fonksiyonları	Doğal bağışıklık ve inflamasyonun meditatörleri (lokal ve sistemik)	Adaptif bağışıklık: Lenfosit büyüme ve farklılaşmasının düzenlenmesi; efektör hücrelerin aktivasyonu (makrofajlar, eozinofiller)
Uyarılar	LPS (endotoksin)	Bakteriyel peptidoglikanlar, viral RNA, T-hücre türevi sitokinler (IFN Gamma) Protein antijenler
Üretilen miktarlar	Yüksek olabilir; serumda ölçülebilir	Genellikle düşük; genellikle serumda ölçülmez
Lokal veya sistemik etkiler	Her ikisi de	Genellikle yalnız lokal
Hastalıklarda rolleri	Sistemik hastalıklar (Örnek: Septik şok)	Lokal doku hasarı (örnek: granümatöz inflamasyon)
Sentez inhibitörleri	Kortikosteroidler	Siklosporin, FK-506

1.5.1.1.1. Doğal Bağışıklıkta Yer Alan Sitokinler

Bu grupta yer alan sitokinler genellikle mononükleer hücreler tarafından enfeksiyon ajanlarına karşı sentezlenmektedirler. Bu sitokinler antijenlerle uyarılmış makrofajlar tarafından da salınabilirler. Bu gruptaki sitokinler enfeksiyon ajanlarına yönelik erken enflamatuar yanıtın oluşması için hem uyarıları oluştururlar hem de kontrol ederler (Balkwill 2000).

Bu grupta yer alan başlıca sitokinler; TNF- α (Tümör Nekrozis Faktör Alfa), İnterlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, IFN (interferon) Tip I, kemokinlerdir. Bu interlökinlerden başka IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24 ve IL-25 de doğal bağışıklık sürecinde yer almaktadır (Çömez 2006).

TNF- α (Tümör Nekrozis Faktör Alfa)

Vücutta bulunan normal ve tümöral hücreden veya virus, bakteri, parazit ve mitojenler tarafından gerçekleştirilen çeşitli uyarılarla üretilir. Trimerik bir molekül olan TNF- α transmembranel ve eriyebilir biyolojik aktif bir sitokindir. Spesifik reseptörleri çok farklı yerlerde mevcut olup, çoklu sinyal üretim sistemlerini uyarma ve çok sayıda genin yeteneği ve çok geniş sayıda genin ekspresyonunu başlatma veya baskılama özelliği nedeniyle oldukça önemli ve etkili pleiotropik bir sitokindir. Birçok farklı hücre ve doku üzerindeki biyolojik etkisi oldukça geniş spektrumdadır (Balkwill 2000). Kaşeksi ve tümöral doku yıkımı ile tümör kaynaklı bazı lokal ve sistemik olaylarda etkilidir. TNF- α efektör bir sitokin olup; uyarılan monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenip salınmaktadır. Gram (-) bakteri ve başka infeksiyöz ajanlara karşı meydana gelen akut faz yanıtında temel mediyatör sitokindir. Biyolojik etkileri içerisinde nötrofil ve monositlerin enfeksiyon olan yere yönelmesini ve yoğunlaşmasının sağlanmasını gerçekleştirir. Endotelden adezyon moleküllerinin salınımını sağlar. Endotel ve makrofajlardan kemokin salınımını uyarır. Bazı hücrelerin apoptozisini gerçekleştirir. TNF- α 'nın şiddetli enfeksiyonlarda yüksek oranda salınması sistemik ve patolojik tablo gelişmesine yol açar (Çömez 2006).

İnterlökin-1 (IL-1)

Temel görevi vücudun infeksiyöz ve enflamatuar etkenlere karşı yanıt oluşturmaktır. Etkisini TNF- α ile birlikte gösteririr (Balkwill 2000). İlk tanımlan (?) sitokin olup önceleri sadece makrofajlardan salındığı sanılarak monokin; lenfositlere olan etkisi nedeniyle LAF (lenfosit aktive edici faktör) adı verilmiştir. Son yıllarda sadece makrofajlardan değil B ve tüm APC (dendritik, langerhans) hücreler ile diğer başka hücrelerde (doğal öldürücü NK, endothelial ve sinovial) de salgılandığı tespit edilmiş ve İnterlökin-1 adı verilmiştir (Çömez 2006). IL-1 için monositler (kan plasenta), doku makrofajları (alveoler, kupffer hücreleri, synovial hücre ve peritoneal), lenfositler en önemli kaynaklardır. Bunların dışında IL-1 kaynakları ise damar, beyin (astrofit mikroglia), deri (langerhans), dendritik, nötrofil, fibroblast hücreleridir (Abbas ve ark 2014).

Makrofajlar tarafından sentezlenen IL-1 etkisi parakrindir. Bunun etkilediği yardımcı T hücreler lenfokin salgılar; B hücreler ise bölünerek değişir ve sonuçta

antijen forming hücreler (AFC) meydana gelir. IL-1'in bağışıklık sistemindeki etkisi enfeksiyon ve enflamatuvar olaylarda genellikle IL-6 ve TNF- α ile sinerjik şekilde olmaktadır. IL-1 vücut ısısının artmasına yol açar. Yoğunluğunun artması durumunda dolaşıma geçen IL-1 endokrin etkilere (ateş, karaciğer akut safha proteinleri için uyarı ve kaşeksi) neden olur (Takeuchi ve Akira 2010).

İnterlökin-6 (IL-6)

Hem doğal hem de adaptif bağışıklıkta etkili olan IL-6; T lenfositler tarafından sentezlenir ve B lenfositleri uyararak çoğalma, farklılaşmalarını ve antikor salgılanmasını sağlar. IL-6 T hücrelerle birlikte monosit, B lenfosit, astrositler, fibroblast, endotel hücre ve mezangial hücrelerden de salınmaktadır. IL-6; kemik iliğinde hemapoetik hücreleri, nötrofil ve makrofaj kolonileri meydana getiren hücreleri aktive ederek T hücrelerin uyarılmasında etkili olmaktadır. Karaciğer hücrelerini akut faz proteinleri üretmesi için uyarır ve ateşin yükselmesine neden olur. IL-6 birçok hücreyi uyarmasına karşın karsinoma ve B hücreli lösemilerde ise hücre çoğalmasını engelleyici etkisi vardır (Yeğin 1992, Seifati ve ark 2021).

İnterlökin-10 (IL-10)

Sitokin sentezini baskılayan faktördür. Uyarılan hücreleri (makrofaj ve dendritik) baskılayarak olumsuz geribildirime neden olur. Antijen üreten hücrelerde MHC tip II salınımını azaltır ve böylece antijen üretilmesini baskılar. Doğal bağışıklık ve hücreli bağışıklık reaksiyonları ile bu reaksiyonların kontrolünde etkilidir. Uyarılan hücrelerden IL-12 salınımını baskılar. Antijen üreten hücrelerde MHC tip II moleküllerin salınımını baskılar (Balkwill 2000, Çömez 2006).

1.5.1.1.2. Adaptif Bağışıklıkta Yer Alan Sitokinler

Genellikle T lenfositler tarafından salınan bu sitokinler yabancı antijenlerin özellikli tanımlanması sonucunda oluşan yanıtta sentezlenir. T lenfositlerin bazı sitokinlerinin (IL-2, IL-4, IL-5, TGF- β , IL-10, IL-13ve IFN- γ) öncelikli fonksiyonu, çeşitli lenfositlerin büyüme, gelişme ve farklılaşmasını sağlamaktır. Böylece immun yanıt sonucu oluşan T hücre aktivasyonunda etkili ve önemli işlev görmektedirler (Abbas ve ark 2014).

T lenfositlerin diğerk sitokinleri ise antijenin etkisizleştirilme ve yok edilme safhasında etkili olan mononükleer fagositler, nötrofiller ile eozinofillerin uyarılma ve düzenlenmesinden sorumludurlar. Bu grupta IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, İnterferon Gamma (Tip II), Transforming Growth Faktör Beta (TGF- β), Lökotrien (LT), IL-16, IL-17 ve IL-25 yer almaktadır (Balkwill 2000, Mirici ve ark 2001, Akdoğan ve Yöntem 2018).

1.5.1.1.3. Hematopoetik Sitokinler

Bu grupta yer alan stokinler kemik iliğinde kan hücreleri yapımının uyarılmasını sağlarlar. Stroma hücreleri, lökositler ve diğerk hücrelerden tam gelişmemiş lökositlerin uyarılması ve farklılaşmasında görevlidirler (Balkwill 2000).

Genellikle bağışıklıkta etkili olan (hem doğal hem de adaptif) sitokinler farklı hücreler tarafından sentezlenerek salınır ve farklı hedef hücrelerde rol alırlar. Yine de bu ayrımın kesin olduğu söylenemez. Aynı sitokin hem doğal hem de adaptif bağışıklıkta üretilebilir ya da farklı sitokinler benzer fonksiyonlar gerçekleştirebilir. Bu grupta yer alan sitokinlere IL-3, IL-7, IL-9 ve IL-11 örnek olarak verilebilir (Balkwill 2000, Abbas ve ark 2014).

Kısaca özetleyecek olursak yine işlevsel özelliklerine göre sitokinleri aşağıdaki başlıklar altında toplayabiliriz (Kayser ve ark 2002, Akdoğan ve Yöntem 2018);

- Yangıyı uyarıcı sitokinler: IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , TNF- β ,
- Yangıyı önleyici veya azaltıcı sitokinler: IL-10, IL 13, TGF- β ,
- İmmun regülatör fonksiyonu olan sitokinler: IL-2, IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IFN- γ , TGF- β ,
- Antiinfeksiyöz sitokinler: IFN- α , β , TNF- α .

Sitokinler proenflamatuar veya antienflamatuar özelliklere sahip olmasının yanısıra her iki özellikte de olabilir. Örneğın TNF- α ve IL-6 proenflamatuar, IL-10 antienflamatuar iken IL-8 ise hem proenflamatuar hem de antienflamatuardır (Abbas ve ark 2014, Kalelioğlu ve ark 2017). IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proenflamatuar sitokinler, inflamasyon reaksiyonlarının başlangıcını düzenler. IL-1 hemen hemen her hücre tipini etkiler ve sıklıkla TNF- α ile koordinasyon içindedir (Seifati ve ark 2021).

1.6. Akrilamid Toksikasyonunun Sitokinlerle İlişkisi

Akrilamid, deri, mide-bağırsak ve solunum yolları yoluyla emilebilen son derece toksik ve potansiyel olarak kanserojen bir maddedir. Absorpsiyondan sonra, akrilamid çeşitli dokulara hızla dağılır ve oldukça reaktif bir epoksit olan glisidamide metabolize olur. Akrilamidin CNS, karaciğer, böbrek, üreme sistemi ve gastrointestinal sistemde toksisiteye neden olduğu bildirilmiştir (Zödl ve ark 2007, Matoso ve ark 2019). Akrilamidin, enflamatuar yanıtlar, oksidatif stres, apoptoz ve DNA hasarı dahil olmak üzere farklı şekillerde hücrelere zarar verdiği gösterilmiştir. Akrilamid kaynaklı toksisite sırasında enflamatuar sitokinler TNF- α , IL-1 ve IL-6'nın arttığı bildirilmiştir (Amirshahrokhi 2021). Akrilamidin nükleer faktör- κ B sinyal yolunu aktive ettiği ve NOS'un indüklenebilir formunu uyardığı da gösterilmiştir (Pan ve ark 2018). Oral tüketimden sonra akrilamid, gastrointestinal sistem tarafından kolaylıkla emilir; bu nedenle bağırsak dokusu yüksek konsantrasyonda akrilamide maruz kalmaktadır (Amirshahrokhi 2021).

Seifati ve ark (2021) akrilamid intoksikasyonunun, TNF- α ve IL-1 gibi proenflamatuar sitokinlerin üretimi üzerinde artan bir etkiye sahip olabileceğini bildirmektedirler. Deneysel akrilamid toksikasyonu gerçekleştirdikleri çalışmalarında, günlük 20 mg/kg akrilamid alan ratlarda, deneme sonunda kontrol grubuna göre daha yüksek IL-1 seviyesi tespit etmişlerdir. Dolayısıyla, akrilamidin bu proenflamatuar sitokinin üretimini indüklediği sonucuna varılabilir. Aynı çalışmada 20 mg/kg dozda probiyotik uyguladıkları akrilamidli grupta probiyotiğin IL-1 konsantrasyonunda önemli bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, akrilamid ile tedavi edilen İsviçre albino fareleri üzerinde yapılan başka bir araştırmada, akrilamidin TNF- α ve IL-1 gibi proenflamatuar sitokinlerin seviyesini arttırdığını ifade edilmektedir (Santhanasabapathy ve ark 2015). Ghorbel ve ark. (2015), akrilamid ile tedavi edilen sıçanların karaciğerinde kontrollerle karşılaştırıldığında TNF- α , IL-1 ve IL-6 düzeylerinde önemli bir artış bulmuşlardır. Ayrıca Bin-Jumah ve ark. (2021) çalışmalarında ACR toksikasyonuna bağlı olarak belirgin bir şekilde artmış TNF- α seviyeleri bildirmektedirler (Bin-Jumah ve ark 2021).

1.7. Nigella Sativa (N.Sativa, Çörek Otu)

Genellikle Hint alt kıtasında ([Himalayalar](#) ile [Hint Okyanusu](#) arasında kalan bölge) yaygın ve geleneksel olarak kullanılan siyah tohum, siyah kimyon veya çörek otu olarak da bilinen Nigella sativa, düğün çiçeğigiller (Ranunculaceae) familyasında yer almaktadır. 20-30 cm uzunluğunda çiçekli yıllık bir birtkidir (Ali ve Blunden 2003). Ülkemizde genellikle Isparta, Burdur, Konya ve Afyon'u da içerisine alan bölgede yetiştirilmektedir. Dünyada ise Güney Batı Asya, Avrupa ve Kuzey Afrika gibi bölgelerde sıklıkla yetiştirilmektedir (Güzelsoy ve ark 2018).



N. sativa tohumları geleneksel olarak çeşitli kültürlerde gıda koruyucu, katkı maddesi veya bir baharat olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, birçok kültür tohum ve yağlarını çeşitli tıbbi yararları için kullanmaktadır. Çeşitli çalışmalara dayanarak *Nigella Sativa*'nın yağı ve tohumu özellikle doğu tıbbında diüretik, antihipertansif, antidiabetik, antikanser, immunomodulator, analjezik, antimikrobiyal, antihelmentik, antienflamatuvar, spasmolitikbronkodilatator, gastroprotektif, hepatoprotektif, renal protektif etkilerinin yanısıra çevresel toksinlere karşı etkin antioksidan olarak koruyucu ve tedavi edici özelliklerinden faydalanmak için sıklıkla kullanılmaktadır (Ahmad ve ark 2013, Mehri ve ark 2015).

Nigella sativa ile yapılan çalışmalarda, N.Sativa'nın antioksidan, antitümöral, antienflamatuvar, antibakteriyel aktivitesi ve immun sistem üzerine uyarıcı olduğu gözlenmiştir. Günümüzde kanser tedavisi gören hastalara kemoterapinin yanı sıra tedaviyi desteklemek amacı ile tamamlayıcı olarak alternatif tıpta da kullanılabileceği ileri sürülmektedir (Asal Ulus ve ark 2018).

Besin değeri oldukça yüksek olan çörek otu tohumu, oldukça farklı aktif kimyasal bileşenlere sahiptir. N. Sativa'nın içeriğinde başlıca doymuş/doymamış sabit yağlar, uçucu yağlar, karbonhidratlar, proteinler, amino asitler, alkaloidler, saponinler, lifler, organizma için oldukça önemli bazı mineraller (kalsiyum, çinko, fosfat) ve çeşitli vitaminler (askorbik asit, tiyamin, niasin, pridoksin ve folik asit) bulunmaktadır.

Tablo 1.3. *Nigella sativa* L. tohumunun genel içeriği (Güzelsöy ve ark 2018).

İçerik	% (a/a)
Yağ	31-35,5
Protein	16-19,9
Karbonhidrat	33-34
Lif	4,5-6,5
Saponin	0,013
Nem	5-7
Kül	3,7-7

N. Sativa'nın biyolojik aktif bileşenleri içerisinde timokinon, timohidrokinon, ditimokinon, ve timolün yanı sıra; p-simen, d-limonen, α ve β -pinen, trans-anetol, karvakrol ve nigellon bulunmaktadır. Yapılan araştırmalar sonunda N. Sativa içerisinde yer alan asıl aktif nitrosötik maddenin ise timokinon olduğu ileri sürülmektedir (Randhawa ve Alghamdi 2011). Fenol halkası taşıyan ve kinon yapısı barındıran timokinonun çörek otunun gösterdiği biyolojik aktivitelerde önemli bir rolü olduğu bildirilmekte olup, timokinonun %18'in altında olmaması gerektiği vurgulanmaktadır (Ayhan 2012).

Çeşitli çalışmalara dayanarak N.Sativa, birçok hastalığa karşı terapötik etkinlik göstermesinin yanı sıra çevresel toksinlere karşı etkin antioksidan, antiinflamatuvar etki gösterdiği bilinmektedir. N. Sativa'nın farmakolojik yönden en etkili aktif kimyasal molekülü timokinonun (TQ) analjezik ve antiinflamatuvar etkisi olduğu bu konuda yapılan çalışmalarda bildirilmektedir (El Gazzar ve ark 2006, Güllü ve Avcı 2013). Ancak, antiinflamatuvar etkisinin moleküler mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. El Mezayen ve ark. (2006) tarafından yapılan çalışmada ovalbumin (OVA) kullanılarak alerjik solunum yolu inflamasyonu oluşturulan 8-10 haftalık erkek ve dişi BALB/c farelerde timoquinonun siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunu ve prostaglandin D2 (PGD2) sentezini inhibe ettiği, PG sentezinin inhibisyonunun T-yardımcı tip2 (Th2) sitokinlerinde (IL-4, IL-5 ve IL-13), akciğer eozonofil infiltrasyonunda ve goblet hücrelerinin hiperplazisinde, immunoglobulin (Ig) üretiminde azalmaya yol açtığını bildirilmektedir (El Mezayen ve ark 2006). Chehl ve ark (2009), HS766T pankreatik duktal adenokarsinom (PDA) hücre hattı ile yapmış oldukları in vitro çalışmada ise timokinonun başlıca TNF- α mRNA ekspresyonunu azaltarak birçok proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin mRNA ekspresyonlarını düşürdüğü ve bu durumun meydana getirdiği güçlü antiinflamatuvar etkisinin yanı sıra antineoplastik aktivitesinin NF-KB aktivite ve transkripsiyonunu azaltarak oluşturduğunu göstermişlerdir (Chehl ve ark 2009). Yine TQ'un sıçanların siyatik sinirlerindeki ACR kaynaklı nörotoksik etkilerini iyileştirebildiği bildirilmiştir (Kim ve Choi 2015).

N. Sativa tohumu ve yağının toksisitesi oldukça düşüktür. Aktif bileşeni olarak kabul edilen timokinonun uygulanma yolu veya vücuda alınma şekli ise toksisitesini etkileyebilmektedir. Timokinon toksisitesini ortaya koymak için yapılan çalışmalarda,

toksik etkisinin sadece oldukça yüksek dozlar uygulandığında meydana geldiği gözlenmiştir. Nitekim araştırmacılar, timokinonun yüksek dozlarda seçici sitotoksik etki gösterdiğini bildirmektedirler. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, N.Sativa tohumunda bulunan timokinonun gıda olarak tüketildiği zaman oldukça güvenli olduğunu ortaya koymaktadır. Bunun yanı sıra timokinonun yüksek dozlarının denendiği in vivo çalışmalarda timokinonun karaciğer hasarına yol açtığı da bildirimler arasındadır (Ali ve Blunden 2003, Güzelsoy ve ark 2018). Bunun nedeninin ise timokinonun organizmada biyotransformasyonu esnasında meydana gelen ROS'ların oksidatif stresi artırmasından kaynaklanabileceğini ileri sürmektedirler. Nitekim yüksek dozlarda timokinon uygulaması organizmadaki antioksidan enzimleri azaltmakta, hepatositlerde DNA hasarına neden olabilmektedir (Khader ve ark 2009, Güzelsoy ve ark 2018).

N. Sativa'nın, glutatyon peroksidaz (GPx), Glutatyon-S-transferaz ve Katalaz gibi antioksidan enzimlerin etkisini artırarak gıda toksinlerinin organizmada neden olduğu olumsuzlukları azaltarak, oksidatif strese yol açan reaktif oksijen türleri (ROS)'nin oluşmasını önleyerek görev yaptığı bildirimler arasındadır (Karimi ve ark 2019).

Timokinon da, organizmada meydana gelen birçok ROS (O_2^- , $-OH$ gibi)'un süpürücüsü olarak iş görmektedir (Mollazadeh ve Hosseinzadeh 2014, Darakhshan ve ark 2015). Bazı hastalıklarda artan ROS düzeyine bağlı olarak şekillenen yan etkilerin timokinon ile antagonize edilebildiği, timokinonun antioksidan savunmayı uyararak oksidatif stresin azaltılmasını sağladığı bildirilmektedir. Timokinonun organizmaya alındıktan sonra gösterdiği antioksidan etkisinin, molekül yapısındaki kinonun redoks özellikleriyle ve timokinonun fizyolojik bariyerlerden ve subselüler kompartmanlara kolay geçmesi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (Darakhshan ve ark 2015).

Birçok çalışmada antiinflamatuvar etkinliğe sahip olduğu belirlenen timokinonun, siklooksijenaz [cyclooxygenase (COX)] ve lipooksijenaz (LO) yollarını inhibe ederek etki gösterdiği düşünülmektedir. COX yolunda prostaglandinler (PG) sentezlenir iken, LO yolunda ise lökotrienlerin sentezlendiği bilinmektedir. Yine timokinonun, eikozanoidlerden tromboksan B2 ve LT-B4 oluşumunu etkin olarak inhibe ettiği ileri sürülmektedir. 4,8 MDA ve nükleer faktör-kappa B (NF- κ B)

düzeylerini baskılayarak sitokinlerin oluşumunu azaltmaktadır. Böylece inflamasyonu baskılamaktadır (Usta ve Dede 2017, Güzelsoy ve ark 2018).

N. Sativa, glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon-S-transferaz katalaz gibi antioksidan enzimlerin etkisini modüle ederek söz konusu gıda toksinlerinin neden olduğu olumsuz etkileri azaltarak ve farklı organlarda reaktif oksijen türleri (ROS) temizleyicisi olarak işlev görmektedir (Mehri ve ark 2015). Birçok çalışma, N. sativa ve TQ'nun antioksidan ve antilipidemik peroksidatif aktivitelerini de göstermiştir (Mousavi ve ark 2010, Hosseini ve ark 2015). İskemi-reperfüzyon hasar modelinde, TQ (25 mg/kg ip.), MDA düzeylerinde azalma ve GSH düzeyinde artma göstererek sinir dokusunun korumasını sağlamıştır (Erkut ve ark 2016). 5 ve 10 mg/kg TQ dozları MDA seviyelerini önemli ölçüde düşürürken, ACR uygulamasını takiben GSH seviyelerini yükselttiği gözlenmiştir. Bununla birlikte, 2.5 mg/kg dozunda TQ'nun ACR nörotoksitesine karşı koruyucu bir etki göstermediği, timokinonun oksidatif stres markörlerindeki değişiklikleri normalleştirerek antioksidan aktivitesi ile nöroprotektif etkilere sahip olduğu ortaya konmuştur (Tabeshpour ve ark 2019).

Ali ve ark. (2017)'nin tavşanlarda kurşun asetatı (PbAc) bağlı hepatik oksidatif hasarın iyileştirilmesinde N. Sativa uyguladıkları çalışmalarında, MDA düzeyinin anlamlı düzeyde arttığını, GSH düzeyleri ile GST ve GPx aktivitelerinin ise azaldığını belirlemişlerdir (Ali ve ark 2017). N. Sativanın ise toksikasyon oluşturulan grupta MDA düzeyini önemli ölçüde azalttığını ($p < 0.05$) GSH, GST ve GPx düzeylerini ise etkili bir şekilde artırdığını bildirmektedirler. Araştırmacılar bu sonuçlardan hareketle N. Sativa'nın oksidatif strese karşı oldukça etkili olduğunu belirtmektedirler.

İnflamatuar reaksiyonlar, endojen aracılar tarafından zararlı uyarınları ortadan kaldırmak için yürütülen koruyucu biyolojik süreçlerdir. En yaygın inflamatuvar aracılar arasında eikosanoidler, oksidanlar, sitokinler, kemokinler ve litik enzimler bulunur. Bunlar genellikle makrofajlar ve nötrofiller tarafından salgılanır, ancak yaralı dokunun kendisi tarafından da üretilebilir (Lefkowitz ve ark 1999, Majdalawieh ve Ro 2010). Ayrıca, siklooksijenaz (COX) ve lipooksijenaz (LO) enzimleri, inflamatuvar yanıtlarda kritik olarak rol oynayan prostaglandinlerin (PG) ve lökotrienlerin (LT) biyosentezinde anahtar faktörlerdir. Houghton ve arkadaşları (1995), N. sativa sabit yağının siklooksijenaz (COX) ve 5-lipooksijenaz (5-LO) yollarını önemli ölçüde inhibe

ettiğini ortaya koymuşlardır (Houghton ve ark 1995). Mahmood ve ark (2003), N. sativa'nın sulu bir ekstratının, fare makrofajlarında NO üretimi üzerinde inhibe edici etki gösterdiğini bildirmektedirler (Mahmood ve ark 2003).

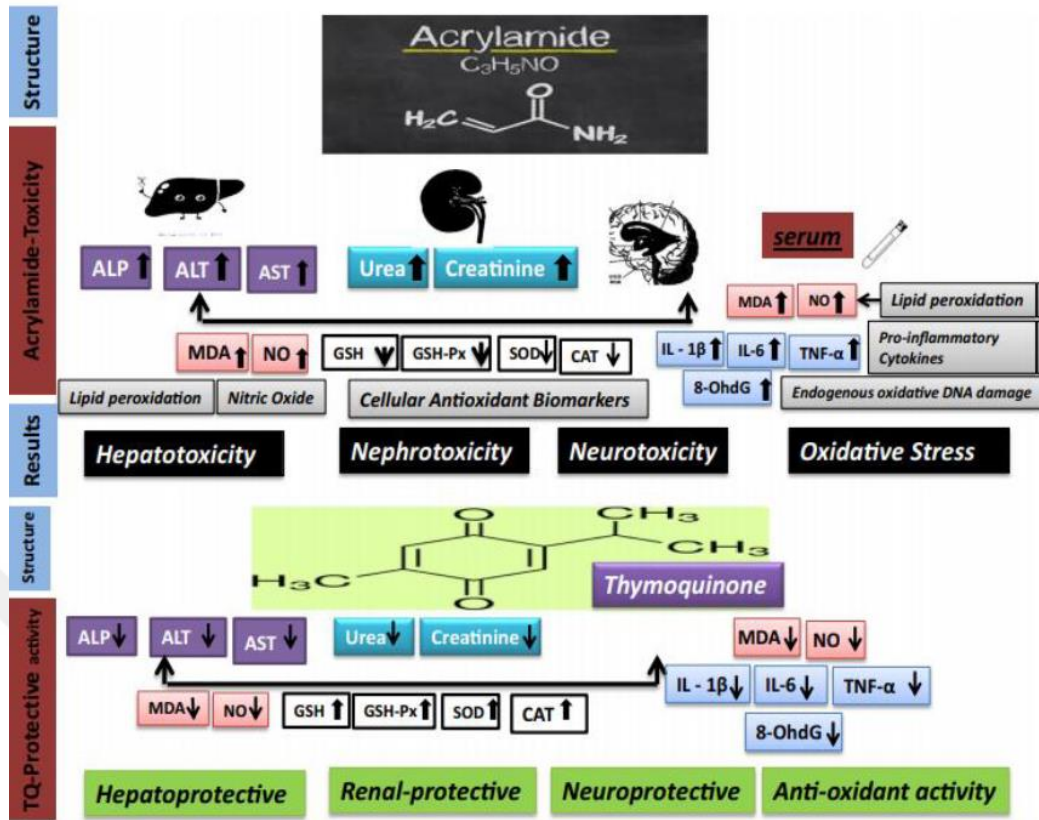
Antienflamatuar aktiviteler, çörek otu ve TQ'nun önemli farmakolojik özellikleri arasında sayılmaktadır (Dwita ve ark 2019). İnsan ön adipositlerindeki düşük dereceli inflamasyonda, taze ekstrakte edilmiş N.Sativa yağının, interlökin-6 (IL-6) seviyesini düşürürken, depolanan N. Sativa yağının, IL-1 seviyesini azalttığı belirtilmektedir (Bordoni ve ark 2019, Hannan ve ark 2021).

1.8. Nigella Sativa ve Akrilamid toksikasyonu

Gerek gıdasal gerekse çevresel toksinlere maruz kalmak, birçok olumsuz sağlık problemlerine yol açmaktadır. Ağır metaller, antibiyotik kalıntıları, mikotoksinler, böcek ilaçları ve bazı gıda katkı maddeleri en önemli gıda toksinleri arasında sayılabilir. Gıda toksinlerinin ortak toksisite ve kanserojenik etki mekanizması, DNA hasarlarına yol açan oksidatif stres oluşumudur (Karimi ve ark 2019).

ACR toksikasyonunun organizmada yol açtığı negatif etkileri azaltmak veya önlemek için en etkili koruyucu ajanların belirlenmesi amacıyla doğal antioksidanlar çoğu araştırmaların ana hedefi olmuştur. ACR'nin organizmada meydana getirdiği toksisitenin öneminden dolayı, araştırmacılar in vitro ve in vivo modeller kullanarak ACR'nin kullandığı yolu bozarak, nörotoksik etkilerini azaltabilecek koruyucu bileşikler bulmaya odaklanmışlardır. Bu kapsamda quercetin, kurkumin, krokin, linalool ve chrysin gibi iyi bilinen bazı antioksidanların ACR kaynaklı nörotoksisiteye karşı etkili olduğu bildirilmektedir (Mehri ve ark 2015). N. Sativada, tüm dünyada çeşitli hastalıklarda ve ayrıca koruyucu gıda katkı maddesi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (Karimi ve ark 2019).

Hem in vitro hem de vivo modellerinde ACR kaynaklı nörotoksisitede oksidatif stresin kritik rolü gösterilmiştir. Deneysel hayvan modellerinde TQ'nun ACR kaynaklı nörotoksisiteye karşı koruyucu etkileri ortaya konulmaya çalışılmıştır. Mehri ve arkadaşları (2015), TQ takviyesinin, Wistar sıçanlarında ACR'nin neden olduğu yürüme anormalliklerini önemli ölçüde azalttığını belirtmektedirler. Ayrıca bu konuda yapılan benzer bir çalışmada, ACR'nin TQ veya E vitamini ile kombine tedavisinin nörotoksisiteyi azalttığı rapor edilmektedir (Karimi ve ark 2019).



Şekil 1.7. Akrilamid ve timokinonun yapısı, toksisitesi ve koruyucu etkileri (Abdel-Daim ve ark 2020).

Timokinonun sıçanların siyatik sinirlerindeki ACR'nin nörotoksik etkisini iyileştirebildiği bildirilmiştir (Kim ve Choi 2015). Birçok çalışma, N. sativa ve TQ'nun antioksidan ve anti-lipit peroksitativ aktivitelerini göstermiştir (Mousavi ve ark 2010, Hosseini ve ark 2015). İskemi-reperfüzyon hasar modelinde, TQ (25 mg / kg, i.p.) MDA seviyelerini azaltabilmiş ve GSH içeriğini artırarak sinir dokusu korumasına yol açmıştır (Erkut ve ark 2016). 5 ve 10 mg / kg TQ dozları MDA seviyelerini önemli ölçüde düşürürken, ACR uygulamasını takiben GSH seviyelerini yükselttiği gözlenmiştir. Bununla birlikte, 2.5 mg / kg dozunda TQ'nun, ACR nörotoksitesine karşı koruyucu bir etki göstermediği, timokinonun oksidatif stres markırlarındaki değişiklikleri normalleştirerek antioksidan aktivitesi ile nöroprotektif etkilere sahip olduğu ortaya konmuştur (Tabeshpour ve ark 2019).

Yukarıda bahsedilen N. Sativa'nın yararlı nöroprotektif, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri göz önüne alındığında, bu çalışmada; birçok sistem üzerinde negatif etkileri olan akrilamid ve yine farklı çok sayıda hastalık üzerine olumlu etkileri

olduğu ileri sürülen, ayrıca baharat olarak da kullanımı oldukça yaygın olan N. Sativa'nın akrilamid toksikasyonu gerçekleştirilen ratlarda antioksidan sistem ve pro enflamatuar sitokinler üzerine olası koruyucu etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

Araştırmada canlı ağırlıkları birbirine yakın sağlıklı 32 adet 8 haftalık erkek Wistar Albino rat kullanıldı. Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilen denekler, çalışma süresince her kafeste 8 rat olacak şekilde barındırıldı. Deneme başlamadan önce çalışmaya dahil edilecek olan hayvanların genel sağlık durumları değerlendirildi. Daha sonra canlı ağırlıkları belirlenen ratlar, ortalama canlı ağırlıkları birbirine yakın olacak şekilde 4 gruba ayrıldı.

Araştırma süresi (15 gün) boyunca ratlar için öngörülen yaşam şartları (ısı, nem ve ışık) sağlanan denekler, plastik rat kafeslerinde, 12/12 gece-gündüz ışık periyodunda, 23±2°C oda sıcaklığında, %50±10 nisbi nemli ortamda barındırıldı. Hayvanlara standart rat yemi ve günlük taze su *ad libitum* olarak verildi.

Araştırma, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından 21.03.2017 tarihinde 2017-11 nolu kararı ile onaylanmıştır (EK:1).

Çizelge 2.1. Ratlara verilen ticari yemin bileşenleri.

Analiz sonuçları			
Kuru Madde (En az)	%88	Demir (En az, mg/kg)	300
Ham Protein (En az)	%23	Manganez (En az, mg/kg)	10
Ham Selüloz (En çok)	% 7	Çinko (En az, mg/kg)	4
Ham Kül (En çok)	% 8	İyot (En az, mg/kg)	1,3
HCl'de Çözünmeyen Kül (En çok)	% 2	Lisin (En az)	% 1
Ham yağ (En az)	% 6	Methionin (En az)	% 0,3
Metabolik Enerji (En az, kcal/kg)	2600	Vitamin A (En az, IU)	400
Tuz (NaCl, En az)	% 1	Vitamin D (En az, IU)	300
Kalsiyum (En az)	% 1	Vitamin E (En az, mg/kg)	30
Fosfor (En az)	% 0,9	Vitamin K (En az, mg/kg)	1
Potasyum (En az)	% 0,5	Vitamin B2 (En az, mg/kg)	5
Sodyum (En az)	% 0,5	Vitamin B12 (En az, mg/kg)	0,02
Magnezyum (En az, ppm)	200	Demir (En az, mg/kg)	300

2.2. Yöntem

15 günlük deneme boyunca araştırmada kullanılan sıçanlara aşağıdaki uygulama yapılmıştır:

1. Kontrol Grubu (K): Deneme süresince standart rat yemi ve içme suyu ad libitum olarak verildi.

2. Akrilamid Grubu (A): 40mg/kg/gün akrilamid (Sigma) gavaj yolu ile deneme boyunca verildi (Yener ve ark 2013, Erdemli ve ark 2019, Tabeshpour ve ark 2019).

3. Nigella Sativa Grubu (NS): 10 mg/kg/gün N. Sativa ip. olarak deneme boyunca verildi (Mehri ve ark 2015, Karimi ve ark 2019).

4. Akrilamid+Nigella Sativa Grubu(ANS): 40mg/kg/gün akrilamid gavaj ile+10 mg/kg/gün NS ip. yolu ile verildi.

Grup A, NS ve ANS'deki ratlara da deneme süresince standart rat yemi ve içme suyu ad libitum olarak verilmiştir.

Çalışma sonunda gruplarda yer alan deneklerden genel anestezi altında (thiopental anestezi, 40 mg/kg) ve kardiyak punksiyon ile yeterli oranda antikoagölansız ve antikoagulanlı tüplere (EDTA) kan alındı. Alınan kan örnekleri santrifüje (Hettich Universal 32R) edilerek serumları ayrıldı. Örnekler, TNF α , IL- 6, IL-1, IL- 10, SOD, GSH, MDA düzeyleri belirlenmek üzere analiz zamanına dek - 80⁰C'de saklandı. Kan alınan hayvanların yaşamlarına anestezi altında iken servikal dislokasyon yöntemi ile son verildi.

2.3. Sitokin Düzeylerinin Belirlenmesi

Araştırmada elde edilen serumlarda IL-6, IL-1, IL-10, TNF- α düzeylerinin ölçümü ticari kitler (BT Lab) kullanarak ELİSA cihazında (ELx800, Bio-Tek Instruments, Winooski, VT, ABD) gerçekleştirildi.

Araştırmada ölçülmesi hedeflenen sitokinlerin (IL-6, IL-1, IL-10, TNF- α) düzeylerinin ölçümünde prospektuslarındaki talimatlara uygun çift antikor Sandwich-ELISA formasyonundan yararlanıldı. Plakalara yerleştirilen serumlarda sitokin

düzeyleri 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Elde edilen sonuçların OD değeri, ölçülmesi hedeflenen sitokin konsantrasyonları (IL-6, IL-1, IL-10, TNF- α) ile orantılı olarak belirlendi ve numunelerin OD değerleri standart eğri ile karşılaştırılarak numunelerde istenen parametrelerin konsantrasyonları hesaplandı.

2.4. MDA, GSH ve SOD Düzeylerinin Belirlenmesi

Yine deneme sonunda elde edilen ve analiz zamanına dek -80⁰ C’de saklanan serum örneklerinde lipid peroksidasyon son ürünü olan MDA ile oksidatif strese karşı savunma rolü olduğu bilinen antioksidanlardan GSH ve SOD düzeyleri ticari kitler (BT Lab) kullanılarak ELİSA cihazında (ELx800) belirlendi. Elisa cihazında gerçekleştirilen ölçümler 450 nm dalga boyunda gerçekleştirildi. Elde edilen değerler prospektüslarda da belirtildiği gibi formülasyonda yerine konularak MDA, SOD ve GSH düzeyleri belirlendi.

2.5. İstatistiksel Analizler

Çalışma sonunda elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri ve gruplar arası farklılıkların önemini belirlemede SPSS 17.0 paket programından faydalandı. Gruplardan elde edilen verilerin karşılaştırılması tek yönlü ANOVA testi kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm değerler tabloda ortalama \pm SD olarak gösterildi. Varyansların homojenliği değerlendirilmesinin ardından, p değerinin 0.05 ‘in altında olduğu durumlarda, gruplar arası anlamlılığı testetmek için ikişerli post-hoc karşılaştırmalar (Tukey) ve varyans analizinde Duncan’ın Multiple Range testi kullanıldı.

3. BULGULAR

Araştırma gruplarında belirlenen serum sitokin seviyeleri (IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α) ve lipit peroksidasyon ürünü olan MDA ile antioksidanlar GSH ve SOD düzeylerine ait veriler Tablo 3.1 ve 3.2 ile Grafik 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6 ve 3.7’de gösterilmiştir.

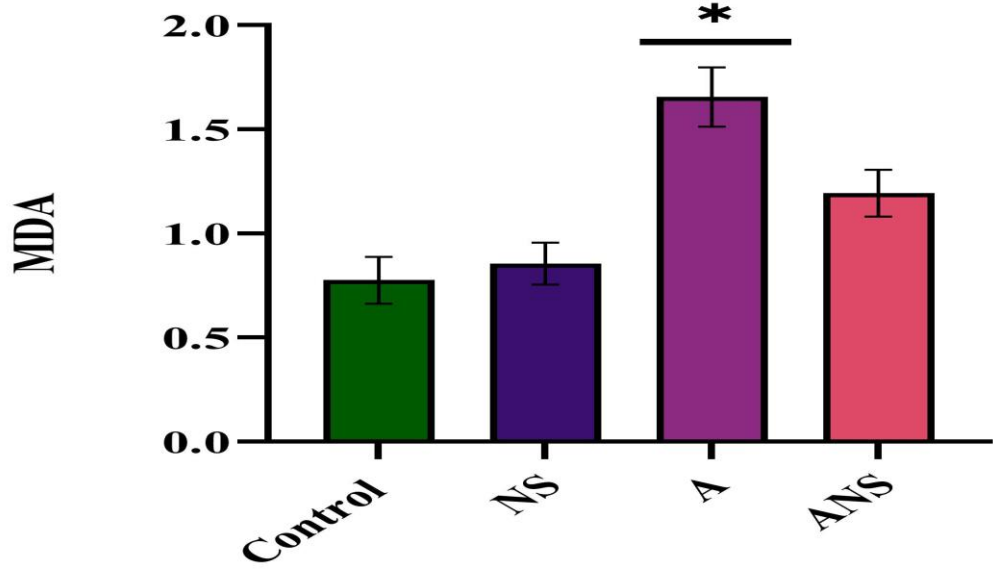
Çizelge 3.1. Deneysel olarak akrilamid toksikasyonu oluşturulan sıçanlarda oral olarak N. Sativa uygulamasının MDA ile GSH ve SOD düzeyi üzerine etkisi ($X \pm SEM$, n=6).

Gruplar	MDA (nmol/ml)	GSH (mg/l)	SOD (ng/ml)
K	0.78 \pm 0.28c	5.30 \pm 0.51ab	4.95 \pm 0.74a
NS	0.85 \pm 0.10c	5.87 \pm 0.65a	5.23 \pm 0.84a
A	1.65 \pm 0.14a	2.69 \pm 0.57c	1.28 \pm 0.23b
ANS	1.19 \pm 0.11bc	3.84 \pm 0.37bc	3.31 \pm 0.87ab

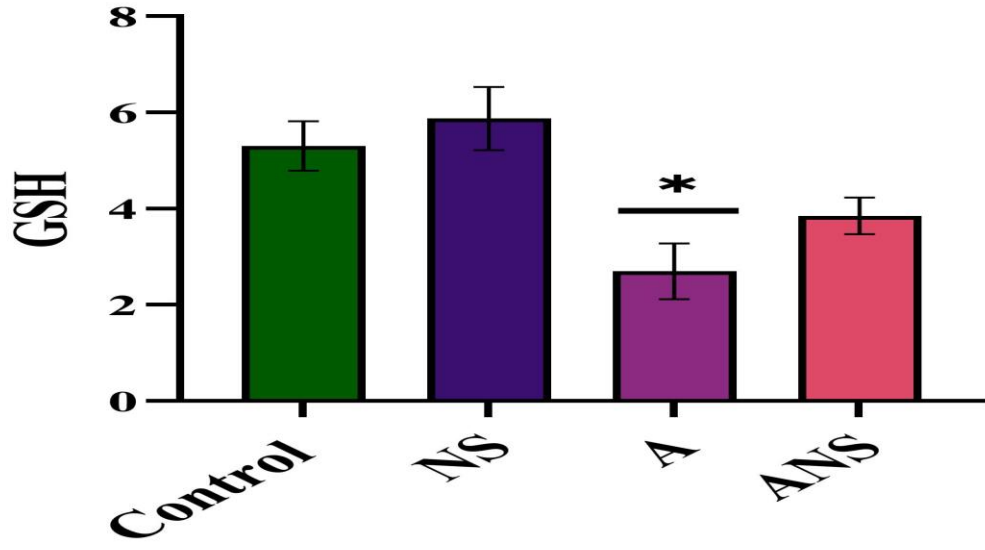
a, b, c; Aynı sütunda aynı parametreye ait farklı harfle gösterilen ortalama değerler arası farklılık önemlidir ($p < 0.05$). **K:** Kontrol grubu, **NS:** N. Sativa grubu, **A:** Akrilamid grubu, **ANS:** Akrilamid ve N.Sativa uygulanan grup.

Serumda MDA düzeyinin ölçümü lipit peroksidasyonun son ürünü ve oksidatif stresin göstergesi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Çalışmada akrilamid uygulanan ratlardan (A grubu) elde edilen serum MDA düzeyleri diğer üç grup ile kıyaslandığında belirgin bir artış gösterdi ($p < 0.05$). Buna karşın akrilamid toksikasyonuna karşı koruyucu amaç ile verilen N. Sativa uygulanan deneme (ANS) grubundaki MDA düzeyi K ve NS gruplarından istatistiksel önem arz etmeksizin yüksek olsa da A grubu ile kıyaslandığında önemli düzeyde düşüktü ($p < 0.05$).

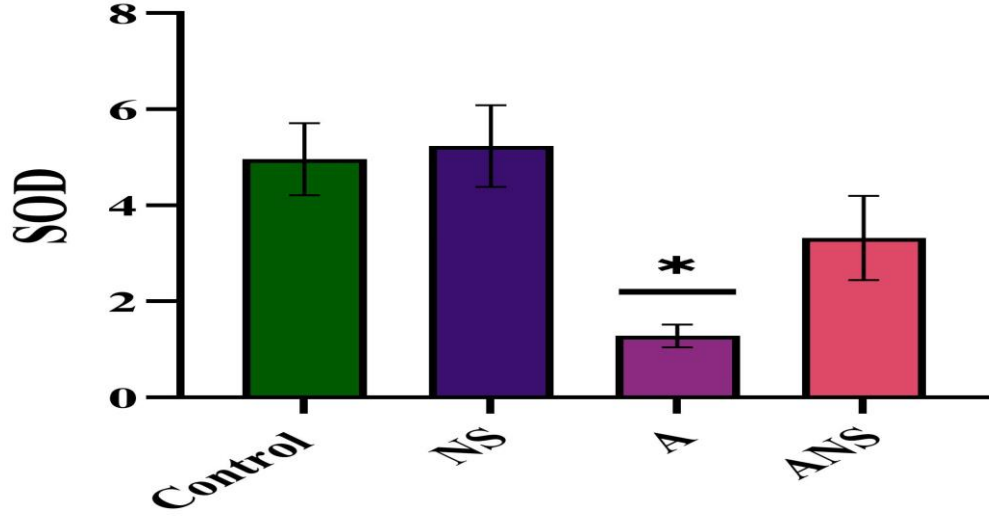
Antioksidan enzimlerden GSH ve SOD düzeylerinin ise A grubunda diğer üç gruptaki değerlere göre (GSH için ANS dışında) istatistiksel olarak belirgin seviyede düşük olduğu ($p < 0.05$) gözlemlendi. N. Sativa uygulanan ANS grubundaki SOD düzeylerinin ise A grubuna göre belirgin olarak artmış olduğu ($p < 0.05$) tespit edildi.



Grafik 3.1. Gruplara göre MDA düzeyleri (nmol/ml).



Grafik 3.2. Gruplara göre GSH düzeyleri (mg/l).



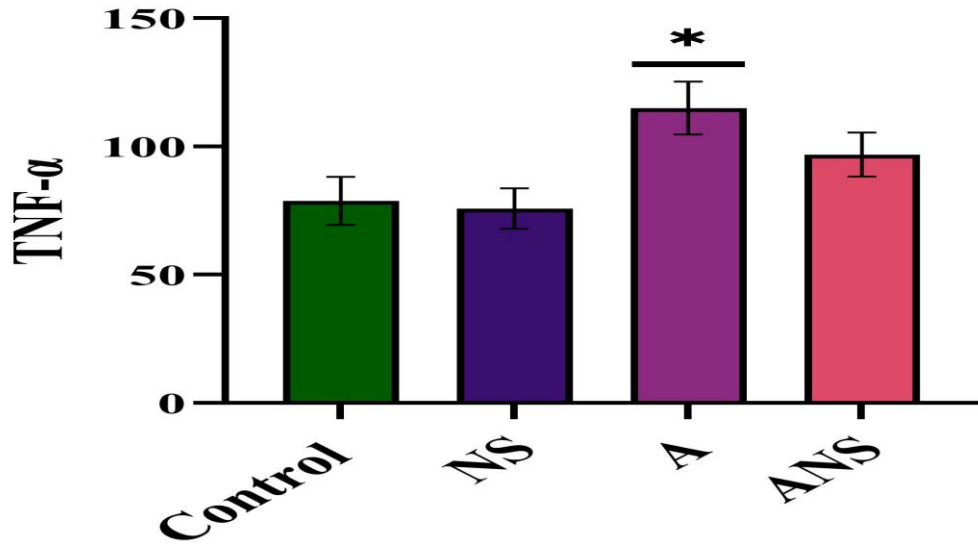
Grafik 3.3. Gruplara göre SOD düzeyleri (ng/ml).

Çizelge 3.2. Deneysel olarak akrilamid toksikasyonu oluşturulan sıçanlarda N. Sativa uygulamasının TNF- α , IL-6, IL-1 ve IL-10 üzerine etkisi ($X \pm SEM$, n=6).

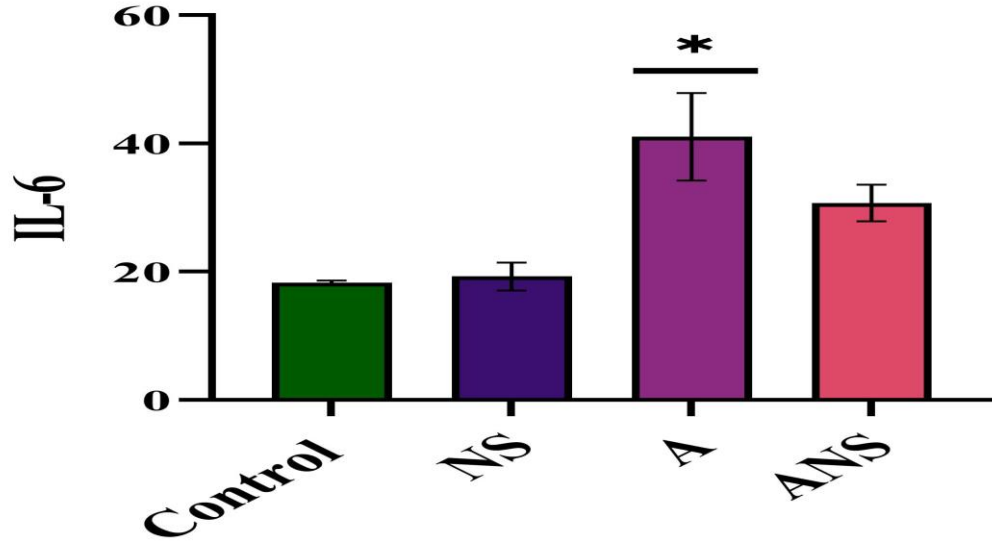
Gruplar	TNF- α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-1 (pg/ml)	IL-10 (pg/ml)
K	78.79 \pm 9.39 ^b	18.26 \pm 0.38 ^b	23.85 \pm 0.05 ^c	97.18 \pm 7.13 ^a
NS	75.82 \pm 7.86 ^b	19.26 \pm 2.18 ^b	27.37 \pm 1.09 ^c	94.66 \pm 6.64 ^a
A	114.99 \pm 10.31 ^a	41.05 \pm 6.84 ^a	45.17 \pm 0.43 ^a	46.29 \pm 3.64 ^c
ANS	92.69 \pm 8.14 ^{ab}	30.73 \pm 2.86 ^a	32.97 \pm 0.3 ^b	77.84 \pm 5.80 ^{bc}

a, b, c; Aynı sütunda aynı parametreye ait farklı harfle gösterilen ortalama değerler arası farklılık önemlidir ($p < 0.05$). **K**: Kontrol grubu, **NS**: N. Sativa grubu, **A**: Akrilamid grubu, **ANS**: Akrilamid ve N.Sativa uygulanan grup.

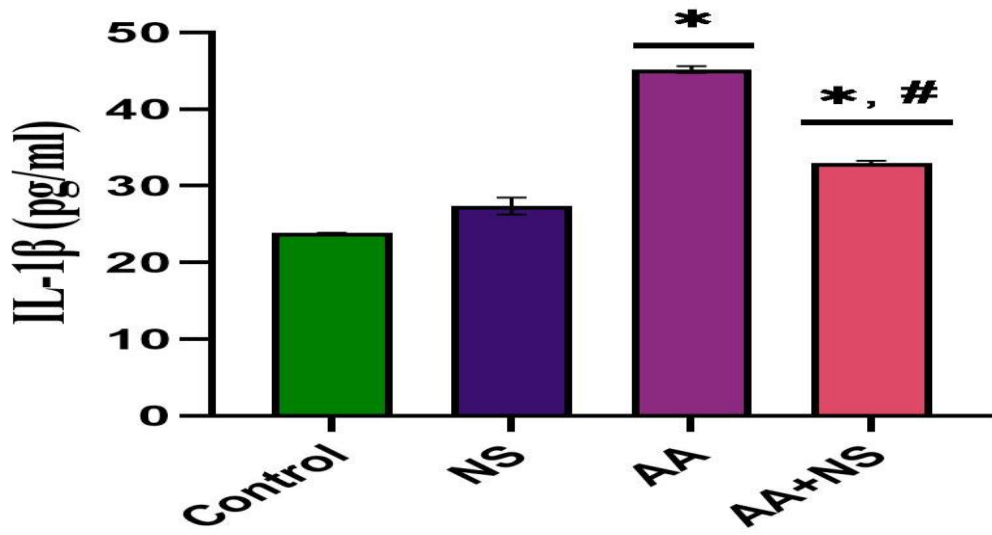
Çalışmada organizmada inflamasyonu olumsuz etkilediği bilinen akrilamidin serumda TNF- α , IL-6 ve IL-1 düzeylerini A grubunda K ve NS gruplarına göre istatistiksel olarak önemli oranda arttırdığı belirlendi ($p<0.05$). Buna karşın akrilamid ile birlikte uygulanan N. Sativa uygulamasının ANS grubunda A grubundakine göre TNF- α ve IL-6 düzeylerini rakamsal olarak, IL-1 düzeyini ise anlamlı olarak azalttığı tespit edildi ($p<0.05$). Yangıyı önleyici veya azaltıcı sitokinlerden birisi olduğu bilinen IL-10 düzeyi ise A grubunda tüm gruplardakilere göre düşük olarak belirlendi. Söz konusu parametre düzeyindeki azalma A grubunda K ve NS gruplarına göre önemliydi ($p<0.05$).



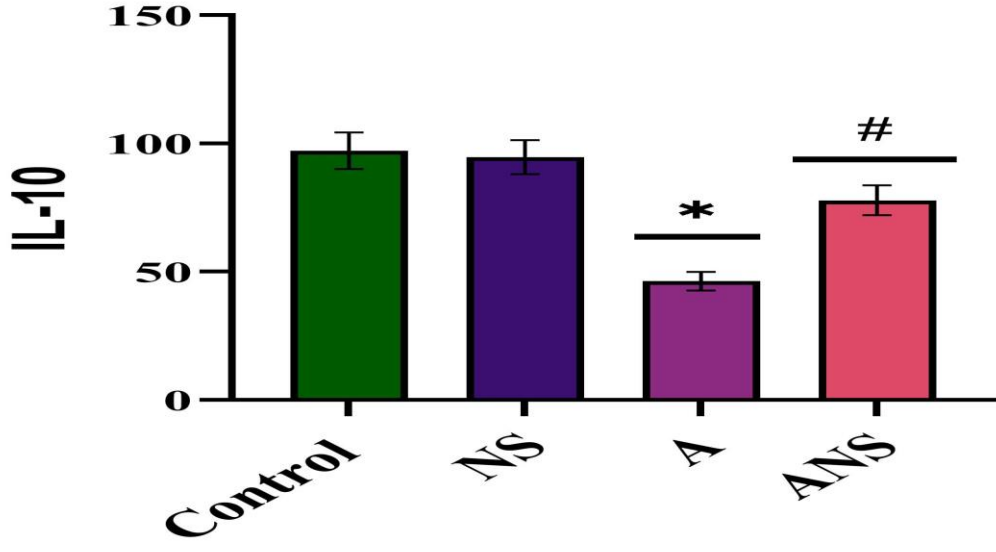
Grafik 3.4. Gruplara göre TNF- α düzeyleri (pg/ml).



Grafik 3.5. Gruplara göre IL-6 düzeyleri (pg/ml).



Grafik 3.6. Gruplara göre IL-1 düzeyleri (pg/ml).



Grafik 3.7. Gruplara göre IL-10 düzeyleri (pg/ml).

4. TARTIŞMA

Endüstriyel olarak yaygın kullanıma sahip olan akrilamid, yüksek ısıda yiyeceklerin pişirilmesi esnasında da meydana gelebilmektedir. Bu besinlerin sıkça tüketilmesi akrilamid maruziyetini artırmakta ve sağlık açısından önemli bir tehlike kaynağı olarak karşımıza çıkarmaktadır. Akrilamid (ACR), çeşitli toksisiteleri ve yüksek sıcaklıkta hazırlanan belirli günlük gıdaların kaçınılmaz kontaminasyonu nedeniyle yakın zamanda ani tehlikeli bir kimyasal bileşik olarak kabul edilmiştir. Gıdalardaki ACR, bu nedenle dünya çapında bir endişe kaynağı olmasına karşın, diyetle alınan ACR miktarı ile ilgili toksisitesi henüz deneysel olarak açıklanmamıştır (İnce ve ark 2018).

Akrilamidin, oksidatif stres ve inflamasyonun indüklenmesi yoluyla çoklu organ toksisitesine neden olabileceği bildirilmektedir. Akrilamid kaynaklı nörotoksitenin kümülatif olduğu düşünülmektedir (Akkaya ve ark 2021). Çünkü nörolojik bozukluğun ciddiyeti ve semptomların ilerlemesini doz oranına ve konsantrasyonuna dayandıran çalışmalar bulunmaktadır. Her ne kadar akrilamide maruziyet sonucunda nörotoksite gelişse de, bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, akrilamid nörotoksitesinin “doz x zaman” ilişkisi yasasına dayanarak tahmin edilenden daha az olduğunu göstermiştir. Bu nedenle akrilamidin kümülatif etkilerinin derecesi çok faktörlü bir sürece (doz, doku hasarı ve kendi kendine onarım süreçleri) dayandırılmaktadır (LoPachin ve Gavin 2008).

Oksidan ve antioksidan dengesizliğinin birçok hastalığın patogenezi ile ilişkili olduğu ve akrilamid gibi çeşitli toksik ajanlar tarafından tetiklenebileceği öne sürülmektedir (Amirshahrokhi 2021). Akrilamid, reaktif oksijen metabolitleri üreterek birçok dokuda oksidatif strese yol açmaktadır. Bu konuda insan, deney hayvanları ve hücre kültürlerinde gerçekleştirilen araştırmalarda, akrilamid uygulanmasının serbest oksijen radikallerinde artış meydana getirerek oksidan/antioksidan dengenin bozulmasına ve bundan dolayı oksidatif stres şekillenmesine neden olduğu gösterilmektedir (Pan ve ark 2015). Yine bazı çalışmalarda, akrilamide maruz kalmanın lipid ve protein oksidasyonunu indükleyerek çeşitli dokularda SOD, katalaz ve GSH gibi antioksidan enzim düzeylerini azalttığı belirlenmiştir (Zamani ve ark 2018, Tabeshpour ve ark 2020, Amirshahrokhi 2021). Akrilamidin hücresel düzeyde

özellikle GSH ve GST aktivitesini baskılayarak hücrelerde oksidatif stres oluşturduğu bilinmektedir (Pan ve ark 2015).

Akrilamid, suda kolayca çözünmesinden dolayı, ağız yoluyla alınımından sonra sindirim kanalı boyunca (özafagus, mide, ince ve kalın bağırsak) hızlıca dağılım göstermekte ve GST/GSH ile konjugasyona uğrayarak akrilamid-glutasyon kompleksi oluşturmakta ve böylece akrilamidin yol açacağı olumsuz etkiler azaltılmaya çalışılmaktadır. Bu sayede besinler yolu ile vücuda alınan akrilamidin bir miktarı sindirim sisteminde etkisiz hale getirilmektedir. Ancak akrilamidin sindirim kanalında etkin bir şekilde konjuge olabilmesi dokudaki GST ve GSH düzeyi ile doğru orantılıdır. Van Lieshout ve ark (1998)'nin yapmış oldukları çalışmada, antioksidan ve antikanserojen etkili besinlerin (sebze, meyve, vb.) düzenli olarak ve yeterli miktarlarda alınmasının, sindirim yolu ile vücuda alınabilecek bir çok toksik ve kanserojen etkili maddelerin, sindirim kanalında GSH ile konjugasyona uğrayarak ve bu şekilde atılımının hızlandırılarak organizmanın olumsuz etkilerden korunabileceği ileri sürülmektedir (Van Lieshout ve ark 1998). Nitekim Altınöz'ün (2009) çalışması da bu fikri destekler niteliktedir. Altınöz (2009) araştırmasında, besinler yolu ile akrilamide maruziyette, yüksek miktarda antioksidan ve antikanserojen etkili sebze ve meyvelerin düzenli tüketilmesinin akrilamidin yol açabileceği kanserojenik, mutajenik ve oksidatif stress gibi çoğu olumsuzlukları engelleyebileceğini ifade etmektedir.

Canlılarda oluşabilecek ACR toksisitesinin önemi nedeniyle, araştırmacılar in vitro ve in vivo modeller kullanarak ACR'nin nörotoksik etkilerini azaltabilecek koruyucu bileşikler bulmaya odaklanmışlardır. Genellikle siyah kimyon veya siyah tohum olarak bilinen *Nigella sativa*, alternatif tıpta iltihaplanma, hipertansiyon, astım, bronşit, diyabet, baş ağrısı, egzama ve gastrointestinal rahatsızlıklar gibi birçok hastalık ve durum için bitkisel bir ilaç olarak kullanılmaktadır (Mehri ve ark 2015). *N. Sativa* ile ilgili yapılan bir çok farklı çalışmada *N. Sativa*'nın çeşitli hastalıklara karşı terapötik etkili olmasının yanısıra çevresel toksinlere karşı antioksidan, anti-enflamatuar etkili olduğu bildirilmektedir. Ayrıca *N. Sativa*'nın, glutasyon peroksidaz (GPx), Glutasyon-S-transferaz (GsT), katalaz (CAT) gibi enzimlerin etkisini modüle ederek gıda toksinlerinin sağlık üzerinde yol açtığı olumsuz etkileri azaltarak farklı organlarda reaktif oksijen türlerinde (ROS) tutucu olarak görev yaptığı da bildirimler arasındadır (Karimi ve ark 2019). Yine bir çok çalışmada *N. Sativa*'nın antioksidan,

antibakteriyel, antiinflamatuvar, antihiperlipidemik, antimikrobik, antikanser, antioksidan, antidiyabetik, antihipertansif ve yara iyileştirici etkisinin yanısıra bağışıklık sistemini kuvvetlendirici birçok biyolojik ve farmakolojik etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (Asal Ulus ve ark 2018).

Yukarıda verilen bilgilerden yararlanılarak mevcut araştırmada deneysel olarak akrilamid toksikasyonu oluşturulan ratlarda periton içi (i.p.) yolla verilen N. Sativa'nın bazı plazma sitokin, antioksidan ve lipid peroksidasyon son ürünü olan MDA düzeyleri üzerine olan etkisi araştırıldı. Çalışmanın gerçekleştirilmesi esnasında ratlara uygulanacak akrilamid ve N. Sativa miktarı, deneklere uygulama yolu ve uygulama süresi daha önce bu konuda yapılmış olan araştırmalar dikkate alınarak belirlendi (Mehri ve ark 2015, Uthra ve ark 2017, Acaröz ve ark 2018, Haidari ve ark 2019).

Deneme sonunda elde edilen veriler incelendiğinde çalışmada akrilamid uygulanan ratlardan (A grubu) elde edilen MDA düzeyinde diğer üç grup ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlendi ($p<0.05$). Buna karşın akrilamid toksikasyonuna karşı koruyucu amaç ile verilen N. Sativa uygulanan deneme (ANS) grubundaki MDA düzeyinin ise K ve NS gruplarından yüksek gibi görünse de A grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak azalma eğiliminde olduğu belirlendi ($p<0.05$). Organizmada meydana gelen oksidatif strese karşı savunmada etkin rol oynayan antioksidan enzimlerden GSH ve SOD düzeylerinin ise A grubundan elde edilen değerler, diğer üç gruptaki değerler ile karşılaştırıldığında da ANS grubunda GSH dışında istatistiksel olarak önemli düzeyde ($p<0.05$) azaldığı tespit edildi. Bu antioksidanlara ait N. Sativa uygulanan ANS grubundaki düzeyleri ise A grubu verileri ile kıyaslandığında belirgin olarak arttığı, bu artışın SOD açısından önemli düzeyde olduğu ($p<0.05$) ve diğer iki kontrol grubundaki (K, NS) verilere ise rakamsal olarak yaklaştığı belirlendi (Çizelge 3.1, Grafik 3.1, 3.2, 3.3).

Organizmada meydana gelen oksidatif stres, hücresel düzeyde, özellikle DNA, protein ve lipidlerin yapısını bozarak önemli hasarlar oluşmasına neden olmaktadır. Meydana gelen bu hasarlar hücrelerde oluşan reaktif oksijen türleri tarafından şekillendirilmektedir (Cai ve ark 1997). ROS düzeyindeki artış ile birlikte hücre membranında yer alan lipidlerin okside olmasından dolayı membran bütünlüğü bozulmaktadır. Birçok toksik madde gibi akrilamidin de hücrede lipid

peroksidasyonuna yol açtığına dair birçok araştırma bulunmaktadır (Yousef ve El-Demerdash 2006, Zhang ve ark 2010, Allam ve ark 2011, Hamdy ve ark 2012, Zhang ve ark 2012, İnce ve ark 2018).

Bu çalışmada da oral yolla uygulanan akrilamidin önemli düzeyde oksidatif strese yol açtığı gözlenmiştir (Çizelge 3.1, Grafik 3.1). Elde ettiğimiz sonuçlar, bu konuda yapılan çalışmalarla (Alturfan ve ark 2012, Zhang ve ark 2013, Zargar ve ark 2016, Uthra ve ark 2017, Acaröz ve ark 2018, Pan ve ark 2018) uyumlu ve onları destekler niteliktedir. MDA düzeyindeki belirlediğimiz bu artış, endojen antioksidan kapasitede meydana gelen azalmadan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Nitekim organizmada biriken akrilamidin, oksidatif strese karşı etkin rol oynayan GSH'a bağlandığı, bundan dolayı ROS birikimine ve hücrel makromoleküllerin zarar görmesine neden olduğu bildirilmektedir (Pradeep ve ark 2007, Uthra ve ark 2017). Yine bazı araştırmalarda akrilamid uygulaması sonucu MDA düzeyinde gözlenen artışın, glutatyonun kritik düzeylerde azalmasının ya da tükenmesinin bir sonucu olduğunu ileri sürmektedirler (Zargar ve ark 2016, Uthra ve ark 2017, Şengül ve ark 2021). Bu çalışmada elde edilen bulgular da bu görüşü desteklemektedir.

A grubunda gözlenen MDA düzeyindeki belirgin artış ile GSH ve SOD düzeyindeki azalma (Çizelge 3.1, Grafik 3.1, 3.2, 3.3), ACR kaynaklı oksidatif stresin yoğun etkisi olarak kabul edilebilir. Bu sonuçlara uygun olarak, önceki çalışmalarda (Catalgol ve ark 2009, Chen ve ark 2018) da GSH'nin ACR tarafından üretilen reaktif oksijen türlerinin detoksifikasyonunda önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir.

Akrilamide maruz kalan hayvanlarda lipit peroksidasyonunun eşlik ettiği artmış serbest radikal ve hidroperoksit oluşumunu gösteren bulgular bulunmaktadır (Prasad 2012). Akrilamid toksisitesi oluşturulan sıçanların kan plazması, karaciğer, testisler, böbrekler ve beyindeki artmış SOD aktivitesi, tüm organizmada süperoksit anyon oluşum oranının arttığını işaret etmektedir (Yousef ve El-Demerdash 2006). Genel olarak, GSH düzeyinde meydana gelen azalma akrilamid toksikasyonuna maruz kalan hayvanlarda gözlenen belirgin bir bulgudur. GSH'nin tükenmesinin, glutatyon s-transferaz tarafından katalize edilen faz II reaksiyonlarında hidrojen peroksit ile reaksiyonlarda daha yüksek tüketim oranından ve akrilamid ve/veya glisdamid ile konjügasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir (Paulsson ve ark 2005, Kopańska ve

ark 2015). Ayrıca, Zhu ve ark (2008), her üç günde bir akrilamid uygulamasından sonra 10 haftalık sıçanların sinir sisteminde SOD aktivitesinde azalma olduğunu bildirmektedirler. Bu etki muhtemelen SOD'un aşırı üretilen süperoksit iyonu ile oksidasyonundan kaynaklanmaktadır (Zhu ve ark 2008). Tüm bunlar akrilamidin daha yüksek antioksidatif sistem aktivitesini indüklediğini ve daha uzun süre uygulanan yüksek dozlarda akrilamidin oksidatif stres semptomlarını artırdığını akla getirmektedir (Semla ve ark 2017).

Farouk ve ark (2021) da ACR toksikasyonu oluşturdukları ratlarda likopenin koruyucu etkinliğinin belirlenmesinin amaçlandığı çalışmalarında 25 mg/kg canlı ağırlık ACR ve 10 mg/kg canlı ağırlık likopeni 21 gün süreyle uygulamışlardır. Deneme sonunda yapılan analizlerde, ACR maruziyetinin hematolojik parametreleri, beyin nörotransmitter konsantrasyonlarını, AChE aktivitesini ve ayrıca antioksidan biyobelirteç düzeylerini önemli ölçüde azalttığını, ancak oksidatif stres biyobelirteçlerinin düzeylerini ise önemli ölçüde yükselttiğini gözlemlemişlerdir (Farouk ve ark 2021).

Sıçanlarda deneysel amaçlı ACR kaynaklı nefrotoksitenin araştırıldığı bir başka çalışmada, ACR'nin renal MDA düzeyini artırdığı, GSH, GSH-Px, SOD ve CAT aktivitelerini ise anlamlı düzeyde azalttığı bildirilmektedir (Elhelaly ve ark 2019). Yine Şengül ve ark (2021) da ACR'nin böbrek lipid peroksidasyonunun uyarımını indüklediğini ve buna bağlı olarak MDA düzeylerinde artışa, GSH, GPx, SOD ve CAT aktivitelerinde ise azalmaya neden olduğunu ifade etmektedirler.

Ratlara ACR uygulaması yapılan bir başka çalışmada kontrol grubuna göre ACR uygulaması ile hem serum hem de karaciğer total antioksidan kapasite düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmektedir. Yine aynı grupta MDA düzeyinin ise önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir. Buna karşın aynı çalışmada ACR'nin negatif etkilerini azaltmak için verilen limon suyunun (5,0 ve 7,5 ml/kg) ise gerek serum gerekse karaciğer total antioksidan kapasite düzeyinde önemli bir artışa, MDA düzeyinde ise istatistiksel olarak önemli düzeyde azalmaya neden olduğu ifade edilmektedir (Haidari ve ark 2019).

Amirshahrokhi (2021) çalışmasında, akrilamid toksikasyonu oluşturulan farelerde kolit indüksiyonunun, oksidatif hasarın göstergeleri olarak kolonik karbonil

proteinleri ve MDA seviyelerini daha da arttırdığını ortaya koymaktadır. Akrilamid tedavisi uygulanan farelerde SOD, GSH ve katalazda önemli azalma meydana geldiğini tespit etmiştir. Akrilamidin meydana getirdiği bu etkinin doza bağımlı olduğunu belirtmektedir.

Acaröz ve ark (2018) ratlara 15 mg/kg dozunda akrilamid uyguladıkları çalışmalarında, çeşitli dokularda (beyin, akciğer, kalp, böbrek, karaciğer ve testis) lipid peroksidasyon düzeyinin artmış olduğunu belirtmektedirler. Yine araştırmacılar artan MDA düzeyine ek olarak oksidatif stresin meydana geldiğinin göstergesi olan GSH, SOD ve CAT düzeylerinin azaldığını tespit etmişlerdir. Ayrıca, ACR tedavisi altında sıçanların karaciğer ve beyinlerinde NFκB, IFN-γ, IL-1 ve TNF-α mRNA ekspresyon seviyelerinin arttığını bildirmektedirler. Tedavi amacı ile akrilamid toksikasyonuna karşı uyguladıkları düşük dozdaki bor tedavisinin ise incelenen parametrelerde iyileşmeye yol açtığını belirlemişlerdir.

Alturfan ve ark (2012)'nin 10 gün boyunca 40 mg/kg (i.p) dozunda akrilamid uyguladıkları ratlarda resveratrol (30 mg/kg i.p) tedavisinin beyin, akciğer, karaciğer, böbrek ve testis dokularındaki ACR kaynaklı oksidatif DNA hasarının ve oksidatif değişiklikleri modüle edip edemeyeceğini belirlemeye çalışmışlardır. Yaptıkları bu çalışmalarında dokularda azalan GSH içeriği ve artan lipid peroksidasyonunu, ACR'nin GSH ile reaksiyona girerek GSH'nin azalmasına ve lipid peroksidasyonunun artmasına neden olmasına bağlamaktadırlar.

İnce ve ark (2018), sıçanlara 60 gün boyunca oral yolla 15 mg/kg akrilamid vererek yaptıkları çalışmalarında deneme grubunda kontrole göre MDA düzeyinde önemli bir artış olduğunu ve oksidatif stresin gerçekleştiğini bildirmektedirler. Yine aynı araştırmada oksidatif stresi azaltmak veya önlemek amacı ile farklı dozlarda uyguladıkları antioksidan ajanlardan birisi olan taurinin dozunun artmasına bağlı olarak akrilamidin neden olduğu oksidatif stresi azalttığı ve MDA düzeyinin kontroldeki seviyelere yaklaştığını tespit etmişlerdir. Yine çalışmada deneme grubunda önemli oranda azalan GSH, SOD ve katalaz düzeylerinin de artan taurin miktarına bağlı olarak arttığı belirtilmektedir.

Farelere 7 ve 14 gün boyunca 50 mg/kg akrilamid uygulamasının yapıldığı bir araştırmada, akrilamidin dokularda, SOD ve CAT aktivitelerini azalttığı ve oksidatif

stresi artırdığı bildirilmektedir (Zhang ve ark 2012, İnce ve ark 2018).

Guo ve ark (2020)'nin yaptıkları çalışmada sıçanlara 4 hafta süresince 40 mg/kg ACR uygulamasının, beyin dokularında MDA seviyesini (oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunun temel bir biyobelirteçlerinden biri) belirgin şekilde artırırken, GSH, SOD ve GSH-Px aktivitelerini ise azalttığını bildirmektedirler. Ancak kurkumin uygulamasının, artan MDA üretimini ve ACR tarafından indüklenen antioksidan kapasitenin azalmasını hafiflettiği, bu nedenle ACR tarafından üretilen reaktif oksijen türlerinin detoksifikasyonunda rol oynayabileceğini ileri sürmektedirler.

Bazı in vivo ve in vitro çalışmalarda ise ACR'nin SOD ve CAT faaliyetlerini artırdığını bildirilmektedir. Bu çalışmalarda eritrositlerde SOD ve CAT aktivite seviyelerindeki artış ise genelde dokularda meydana gelen oksidatif artışa bağlanmaktadır. Araştırmacılar SOD ve CAT aktivitelerindeki ve TOS seviyelerindeki artışın, artan lipid peroksidasyonunun neden olduğu doku hasarını ve serbest radikal oluşumunu önlemekten sorumlu olan antioksidan savunma mekanizmasının tehlikeye girmesinden kaynaklandığını düşünmektedirler (Yousef ve El-Demerdash 2006, Catalgol ve ark 2009, Gedik ve ark 2017). Nitekim Zargar ve ark (2016) akrilamid toksikasyonu yaptıkları çalışmada belirledikleri SOD aktivitesindeki artışın, oksidatif stresin ortaya çıkması esnasında SOD'un aktif rol oynamasından dolayı dokularda serbest radikal oluşumunun artmasına neden olabileceğini ileri sürmektedirler. SOD aktivitesindeki bu artışın, akrilamid toksisitesi sırasında serbest radikal oluşumuyla mücadele etmeden dolayı olabileceğini ileri sürmektedirler.

Tabeshpour ve ark (2019), N. Sativa'nın aktif bir bileşeni olan timokinonun (TQ) akrilamid kaynaklı nörotoksositeye karşı olası koruyucu etkilerini değerlendirdikleri araştırmalarında sıçanlara ACR (50 mg/kg, ip, 11 gün) ve TQ (2,5, 5 ve 10 mg/kg, ip, 11 gün) uygulamışlardır. Araştırmacılar, çalışmada MDA düzeyinin uygulanan TQ miktarına bağlı olarak azaldığı, GSH düzeyinin ise arttığını bildirmektedirler.

N. Sativa'nın ana bileşeni olan timokinon ile yapılan çalışmalarda N.Sativa'nın antioksidan etkisi ortaya konulmuştur (Hosseinzadeh ve ark 2007; Kanter ve ark 2006). Timokinonun indirgenmiş formu (timohidrokinon), hücre zarındaki çoklu doymamış yağ asitlerini etkileyerek, hidroksil radikalleri (OH-1) ve süperoksit

radikalleri için bir elektron donörü görevi görmektedir. Bu, TQ'nun serbest radikalleri temizleme konusundaki güçlü yeteneğini açıklamaktadır (Staniek ve Gille 2010, Khither ve ark 2018). Yine çalışmalardan elde edilen mevcut sonuçlar, TQ'nun böbrek ve karaciğer hasarına neden olan enflamatuar sitokinlerin, DNA oksidasyon belirteçlerinin ve biyobelirteçlerin serum seviyelerini normalleştirdiğini ve ayrıca karaciğer, böbrek ve beyin dokularında oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunu azalttığını göstermektedir (Abdel-Daim ve ark 2020).

Mehri ve ark (2015)'nin yaptıkları çalışmada, ACR (11 gün boyunca 50 mg/kg) uygulanmış ratlarda serebral kortekste ACR'ye bağlı olarak artan MDA düzeyinin, TQ tedavisi ile önemli ölçüde azaldığı bildirilmektedir.

Bir başka çalışmada, akrilamid toksikasyonu oluşturulan sıçanlara farklı dozlarda TQ (2,5; 5 ve 10 mg/kg) uygulamasının, tedavi uygulanan grupta MDA düzeylerini önemli ölçüde azalttığı ve GSH düzeyini artırdığı bildirilmektedir (Hosseinzadeh ve ark 2007).

Bu çalışmada ACR'nin olumsuz etkilerini azaltma veya önleme amacı ile kullanılan çörek otu (*N. Sativa*) yağı etkili bir doğal antioksidan kaynağıdır. Bu etkisinden dolayı çalışmada elde edilen veriler incelendiğinde, *N.Sativa*'nın ANS grubunda GSH ve SOD gibi antioksidan enzimleri yukarı regüle ederken lipid peroksidasyonun bir göstergesi olarak nitelendirilen MDA düzeyini düşürdüğü belirlendi (Çizelge 3.1, Grafik 3.1, 3.2, 3.3). Elde edilen veriler *N. sativa*'nın antioksidan etkinliğini ortaya koyarken, bu konuda yapılan çalışmaları destekler niteliktedir.

İnflamasyon ve immün yanıt, doku hasarına erken yanıtın oluşmasında oldukça etkin rol oynamaktadır. Sitokinlerin hücrel metabolizması, karaciğerin onları sentezleme ve ortadan kaldırma yeteneğine dayanır. Bundan dolayı yapılan toksisite araştırmalarında serumda sitokin düzeylerinin belirlenmesi biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir (Lacour ve ark 2005). Bu çalışmada organizmada toksikasyona neden olarak inflamasyonu uyardığı bilinen akrilamidin serumda TNF- α , IL-1 ve IL-6 düzeylerini A grubunda K ve NS gruplarına göre istatistiksel olarak önemli oranda artırdığı belirlendi ($p<0.05$). Buna karşın akrilamid ile birlikte uygulanan *N. Sativa* uygulamasının A grubununkine göre ANS grubunda bu parametrelere ait değerleri

azalttığı bu azalmanın IL-1 açısından önemli olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Yangıyı önleyici veya azaltıcı sitokinlerden birisi olduğu bilinen IL-10 düzeyinin ise A grubunda diğer üç grup ile kıyaslandığında belirgin olarak azalırken, bu düzey ANS grubunda A grubununkine göre artma eğilimi göstermekle birlikte kontrol gruplarına göre (K ve NS) ise hala düşük olduğu gözlemlendi (Çizelge 3.2, Grafik 3.4, 3.5, 3.6, 3.7).

Proenflamatuar sitokinlerden birisi olan TNF- α , NF- κ B, mitojenle aktive olan protein kinazın (MAPK) transkripsiyona uğraması ile hücrede ROS üretimini uyararak inflamasyonun şekillenmesine yol açar (Zhou ve ark 2009, Jeon ve ark 2013). Hücrede artan ROS üretimi, hücre ölümü ve fosforilasyonda etkili olan p38'i uyarabilir ki bu da enflamatuar kaskadının aktivasyonuna neden olur (Bao ve ark 2010, Bai ve ark 2013). p38'in de bir proenflamatuar medyatör olduğuna dair bildirimler bulunmaktadır. Organizmada meydana gelen oksidatif stres, NF- κ B aktivasyonunun ve TNF- α gen transkripsiyonunun artışı uyarabilir. Bu uyarım sonucu TNF- α , p38'i ve c-Jun NH2-terminal kinazı (JNK)'ı indükleyebilir (Chandel ve ark 2000, Daniele ve ark 2015).

Hücre içerisinde birikmeye başlayan akrilamidin, glisidamide oksitlenerek glutatyon ile konjugasyona uğradığı bildirimler arasındadır (Yousef ve El-Demerdash 2006). Nitekim bu konuda gerçekleştirilen araştırmalarda akrilamid uygulamasından sonra glisidamitten DNA eklentileri oluştuğu belirlenmiştir (Zargar ve ark 2016, Abdel-Daim ve ark 2020). Ayrıca akrilamidin organizmadaki lipid peroksidasyonuna bağlı olarak oluşturduğu oksidatif stresten dolayı oksidatif stres ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi de destekleyen IL-1 ve TNF- α gibi proenflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu arttırdığı da bildirimler arasındadır (Sayed ve Morcos 2007). ACR kaynaklı nörotoksisitenin oluşumunda oksidatif stress ve inflamasyonun incelendiği bazı çalışmalarda tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) salınımının ACR uygulamasından sonra arttığı bildirilmektedir (Lim ve ark 2011, Santhanasabapathy ve ark 2015). ACR ile indüklenen oksidatif stres ve enflamatuar yanıtta ilgili sinyal yolları arasındaki ilişkiyi ortaya koymak ve antioksidan olarak N-asetilsisteinin (NAC) ACR'ye karşı koruyucu etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada, ACR'ye maruz kalmanın, reaktif oksijen türleri (ROS) ve MDA seviyelerinde ve glutatyon (GSH) tüketiminde önemli bir artış ile karakterize edilen oksidatif strese yol açtığı bildirilmektedir. Yine aynı çalışmada araştırmacılar,

proenflamatuar sitokinlerin TNF- α ve IL-6'nın doza bağılı olarak artan seviyelerine dayalı olarak enflamatuar yanıt şekillendiğini gözlemlemişlerdir. Aynı çalışmada ACR'nin etkilerini azaltma veya önleme amacı ile uygulanan NAC'nin, MDA ve ROS seviyeleri ile TNF- α ve IL-6 oluşumunu azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca bunlara ilave olarak ACR'nin, nükleer transkripsiyon faktörü E2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) ve nükleer faktör-B (NF-KB) sinyal yollarını aktive ettiği belirtilmektedir. NAC tedavisinin ACR'nin neden olduğu oksidatif stres ve enflamatuar yanıtı iyileştirmek için Nrf2 ekspresyonunu arttırdığı ve NF- κ B p65 ekspresyonunu baskıladığı ileri sürülmektedir (Pan ve ark 2018). Bu konuda yapılan başka çalışmalarda da, ACR uygulamasından sonra TNF- α salınımının ve siklooksijenaz-2'nin (COX-2) arttığı bildirilmektedir (Lim ve ark 2011, Santhanasabapathy ve ark 2015).

Güçlü antioksidan ve antiinflammatuar özelliklerinden dolayı ACR (20 mg/kg) toksikasyonuna karşı kullanılan ellagic asit (EA) (30 mg/kg) uygulaması yapılan bir çalışmada ACR uygulaması yapılan grupta hepatik GSH, SOD, GPx ve CAT aktivitesinin önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir. MDA, TNF- α ve IL-1'in ACR grubunda arttığı ve EA uygulanmasının bu bakılan parametrelerde iyileşmeye neden olduğu belirtilmektedir (Karimi ve ark 2020).

Akrilamidin sıçanlarda IL-1, TNF- α ve IL-2 ekspresyonunu artırarak bağırsak doku hasarına neden olduğu bildirilmiştir (Yang ve ark. 2019). Ayrıca akrilamid kaynaklı hepatotoksisite ve nefrotoksisitede TNF- α , IL-6 ve IL-1 düzeylerinin arttığı bildirimler arasındadır (Elhelaly ve ark 2019, Kandemir ve ark 2020).

Abdel-Daim ve ark (2020) yaptıkları çalışmada, 14 gün boyunca 20 mg/kg'lık bir dozda ACR'nin farelere uygulanmasında gözlemledikleri belirgin hepatik hasarı, oksidatif stres ve DNA hasarının yanı sıra, proenflamatuar sitokinlerin serum seviyelerindeki artış ile ilişkilendirmişlerdir. Ayrıca çalışmada araştırmacılar, ACR toksikasyonunda, TQ'nun iki farklı dozda (10 ve 20 mg/kg) uygulaması ile koruyucu etkisini, azalmış karaciğer ve böbrek hasarı, aynı zamanda ratların hepatik, renal ve serebral dokularında iyileşmiş oksidatif denge ile ispatlamışlardır.

Daha önce yukarıda da bildirilen Guo ve ark (2020) nın yaptıkları çalışmada, ACR'nin nörotoksisite dahil olmak üzere beynin çeşitli bölgelerinde nöroinflamasyona neden olduğu gösterilmiştir. ACR'ye 4 haftalık maruz kalmanın,

merkezi sinir sisteminde nöroinflamasyonun ana düzenleyicileri olarak görev yapan iki güçlü proenflamatuar sitokin olan IL-1 ve TNF- α 'nın yukarı regüle edilmiş seviyeleri ile belirgin olarak beyin dokularında enflamatuar yanıtları indüklediği tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra kurkuminin, kanıtlanmış antiinflamatuvar özelliği ile uyumlu olarak ACR kaynaklı nöroinflamasyonu iyileştirebildiği gözlenmiştir.

ACR'nin deney hayvanlarına 20 mg/kg (Abdel-Daim ve ark 2015), 40 mg/kg (Alturfan ve ark 2012) ve 50 mg/kg (Zhang ve ark 2012) gibi farklı dozlarda uygulanması ile yapılan çeşitli çalışmalarda enflamatuar sitokinlerden IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın serum ve/veya plazma seviyelerinin önemli ölçüde arttığı bildirilmektedir. Bununla birlikte, bu çalışmalarda ACR toksikasyonuna karşı çeşitli antioksidan (çemen otu yağı, resveratrol ve allisin) maddelerin uygulanmasının iyileştirici yönde etki gösterdiği ileri sürülmektedir (Acaröz ve ark 2018).

ACR toksikasyonu yapılan çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda, maruz kalınan ACR doz ve süresine bağlı olarak ROS üretiminde artışın, enflamatuar parametrelerdeki artış ile doğrudan ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (Zhao ve ark 2017, Pan ve ark 2018). Yukarıda verilen çalışmalarla uyumlu olarak, bu araştırmada elde edilen sonuçlar da ACR intoksikasyonunun, serumda enflamatuar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 ve IL-6) üretiminin arttığını ortaya koymaktadır. Karimi ve ark (2020) da ACR uygulaması yaptıkları sıçan karaciğerlerinde TNF- α ve IL-1 seviyesinin azaldığını bildirmektedirler. Elde edilen bu sonuçlar, ACR'nin hücrede enflamatuar yanıtın indüklenmesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Yine deney hayvanlarına ACR'nin farklı doz ve sürelerde uygulandığı çeşitli çalışmalarda (20mg/kg (Abdel-Daim ve ark 2015), (40mg/kg(Alturfan ve ark 2012) (50mg/kg-(Zhang ve ark 2013), enflamatuar sitokinlerden olan IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın serum ve/veya plazma düzeylerinde artışa neden olduğu bildirilmektedir.

Akrilamidin IL-1, TNF- α ve IL-2 ekspresyonunu artırarak sıçanlarda bağırsak dokusu hasarına neden olduğu bildirilmiştir (Yang ve ark 2019, Amirshahrokhi 2021). Ayrıca akrilamid kaynaklı hepatotoksisite ve nefrotoksisitede TNF- α , IL-6 ve IL-1 düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (Elhelaly ve ark 2019, Kandemir ve ark 2020). İnce ve ark (2018) sıçanlara 60 gün boyunca oral yolla 15 mg/kg akrilamid vererek yaptıkları çalışmalarında deneme grubunda kontrole göre akrilamidin sıçanların

karaciğer ve beyin dokularında IF- γ , IL-1, TNF- α , ve NF κ B ekspresyon düzeylerini arttırdığı, bu durumun aksine akrilamid ile birlikte verilen taurinin akrilamid uygulaması ile artan ekspresyon düzeylerini azalttığını belirlemişlerdir.

El-Bakry ve ark (2016), ACR'nin ratlarda meydana getirdiği olumsuz etkileri önlemek amacı ile N. Sativa yağı uyguladıkları çalışmalarında TNF- α ve IL-17 düzeylerinde ACR toksisitesine bağlı olarak önemli düzeyde azalma belirlemişlerdir. Tedavi amacı ile çörek otu yağı (N. Sativa) ile verilen gruptaki deneklerde ise hem TNF- α hem de IL-17 seviyelerinde, tedavi edilmemiş toksik sıçanlarınkiyle karşılaştırıldığında önemli artışlar olduğunu tespit etmişlerdir (El-Bakry ve ark 2016).

ACR toksikasyonunun olumsuz etkilerinin önlenmesinde veya azaltılmasında N. Sativa'nın etkinliğini belirlemeye çalışılan bu araştırmada, ANS grubundaki TNF- α , IL-1 ve IL-6 düzeyleri A grubu ile karşılaştırıldığında azalma eğilimindeydi. Yine yangı önleyici sitokin olarak bilinen IL-10'un ANS grubundaki düzeyi A grubundaki verilere göre artma eğilimindeydi (Çizelge 3.2, Grafik 3.4, 3.5, 3.6). IL-10, birçok inflamatuvar sitokin ve kemokinin salınımını inhibe ederek veya TNF- α 'nın aktivitelerini bloke ederek doku inflamasyonunu azaltır. Bu konuda yapılan deneysel çalışmalarda, IL-10'nun, inflamatuvar markırların düzeylerini azaltarak toksikasyona bağlı enflamasyonun şiddetini düşürdüğü gösterilmiştir (Zhang ve ark 2013, Yang ve ark 2019, Amirshahrokhi 2021, Sayed ve ark 2022). N. Sativa'nın bu etkisi, organizmada meydana gelen akut veya kronik inflamasyonu baskılama yeteneğinden kaynaklanabileceğini akla getirmektedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Son yıllarda ACR'ye çeşitli yollar ile yüksek düzeyde veya uzun süreli maruz kalma ve hazır veya işlenmiş gıda tüketimindeki meydana gelen artıştan dolayı gerek insan gerekse hayvan sağlığını tehdit eden önemli problemlerden birisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bundan dolayı, ACR'nin organizmada meydana getirdiği veya getirebileceği negatif etkileri azaltan ya da engelleyen doğal gıda takviyelerini kullanmak oldukça önemlidir.

NS ve aktif bileşenlerinin farklı gıda toksikasyonlarındaki koruyucu rolü birçok farklı çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmaların ışığında NS'nin antioksidan etkisinin gıda toksikasyonlarında oluşan oksidatif stres kaynaklı doku hasarlarına engel olduğu anlaşılmıştır. Bu çalışmada ratlarda akrilamidin neden olduğu toksik etkilere karşı antioksidan ve antiinflamatuvar etkinliği oldukça iyi bilinen N. Sativa'nın lipid peroksidasyon son ürünlerinden birisi olan MDA ile bazı antioksidan ve sitokinler üzerine etkisi araştırılmıştır.

ACR uygulaması yapılan grupta TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi sitokin düzeylerinin arttığı, IL-10 düzeyinin ise azaldığı belirlenen bu çalışmada ACR ile eş zamanlı uygulanan N. Sativa'nın antiinflamatuvar etkinliğinden dolayı bu parametrelerin düzeylerinde iyileşmeye yol açabileceği gösterilmiştir. Yine araştırmada bakılması hedeflenen lipid peroksidasyon son ürünü olan MDA düzeyinin ACR uygulaması yapılan grupta anlamlı bir şekilde arttığı, GSH ve SOD düzeylerinin ise önemli düzeyde azaldığı belirlendi. N. Sativa yağı uygulamasının ise bu parametrelerin düzeylerinde meydana getirdiği iyileşme dikkate değer görülmektedir.

Gerek bu çalışmadan elde edilen sonuçlar gerekse bu konuda şu ana dek yapılan çalışmalarda bildirilen veriler, vücuda alınan akrilamidin hücrelerde serbest radikal üretimini artırdığını ve endojen antioksidanların tüketimine neden olduğunu ortaya koymaktadır. Organizmada artan oksidatif strese karşı etkili en önemli endojen antioksidanlardan olan GSH ve SOD düzeylerinde akrilamid uygulaması yapılan grupta belirlenen azalma, hücre içerisinde aşırı üretilen serbest radikaller tarafından bu antioksidanların tüketilmesinden de kaynaklanabileceğini akla getirmektedir.

Deneme sonunda elde edilen veriler, N. Sativa'nın tek başına da olsa uygulanmasının; organizmada herhangi bir olumsuz etki oluşturmamakla beraber;

toksikasyon oluşturulan grupta incelenen parametreler açısından iyileştirici bir etkisinin gözlenmesi açısından dikkat çekici bulunmuştur.

İnflamasyon, kanser, diyabet, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar başta olmak üzere birçok kronik hastalığın nedeni oksidatif stres ile ilişkilendirilmektedir. Çalışmadan elde edilen bilgiler doğrultusunda ACR'nin neden olduğu inflamasyonu kontrol altına almak, oksidatif stresi azaltmak ve antioksidan savunma sistemini desteklemek amacıyla etkili antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı baharat olarak da yaygın kullanım alanına sahip olan N. Sativa'nın, akrilamidin olumsuz etkilerini engellemede veya azaltmada yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda çeşitli yollarla özellikle gıda kaynaklı akrilamide sürekli olarak maruz kalan insanların, organizmada antioksidan kapasiteyi artıran antioksidan ve antiinflamatuvar etkinliği de bilinen N. Sativa yağını veya tohumunu düzenli olarak diyetleriyle almalarının faydalı olabileceği kanaatindeyiz.



6. KAYNAKLAR

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, 2014. Cellular and molecular immunology E-book, Elsevier Health Sciences, p.
- Abdel-Daim MM, Abd Eldaim MA, Hassan AG, 2015. Trigonella foenum-graecum ameliorates acrylamide-induced toxicity in rats: Roles of oxidative stress, proinflammatory cytokines, and DNA damage. *Biochemistry and Cell Biology*, 93, 3, 192-8.
- Abdel-Daim MM, El-Ela FIA, Alshahrani FK, Bin-Jumah M, Al-Zharani M, Almutairi B, Alyousif MS, Bungau S, Aleya L, Alkahtani S, 2020. Protective effects of thymoquinone against acrylamide-induced liver, kidney and brain oxidative damage in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 27, 30, 37709-17.
- Abramsson-Zetterberg L, Vikström AC, Törnqvist M, Hellenäs K-E, 2008. Differences in the frequency of micronucleated erythrocytes in humans in relation to consumption of fried carbohydrate-rich food. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 653, 1-2, 50-6.
- Acaröz U, Ince S, Arslan-Acaroz D, Gurler Z, Kucukkurt I, Demirel HH, Arslan HO, Varol N, Zhu K, 2018. The ameliorative effects of boron against acrylamide-induced oxidative stress, inflammatory response, and metabolic changes in rats. *Food and chemical toxicology*, 118, 745-52.
- Adler I-D, Schmid T, Baumgartner A, 2002. Induction of aneuploidy in male mouse germ cells detected by the sperm-FISH assay: a review of the present data base. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 504, 1-2, 173-82.
- Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan SA, Najmi AK, Siddique NA, Damanhoury ZA, Anwar F, 2013. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 3, 5, 337-52.
- Akdoğan M, Yöntem M, 2018. Sitokinler. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3, 1, 36-45.
- Akgün B, Arıcı M, 2018. Akrilamid; Toksisitesi, Azaltma Teknikleri ve Analiz Yöntemleri. *Gıda ve Yem Bilimi Teknolojisi Dergisi*, 20, 12-21.
- Akkaya K, YILDIRIM M, DEĞİRMENCİ U, ÜNAL ND, 2021. Sıçanlarda Akrilonitril ile Oluşturulmuş Oksidatif Strese Karşı Timokinon ve Kurkuminin Olası Koruyucu Etkileri. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 11, 3, 596-604.
- Ali B, Blunden G, 2003. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytotherapy Research: An international journal devoted to pharmacological and toxicological evaluation of natural product derivatives*, 17, 4, 299-305.
- Ali H, Korshom MA, Mandour AA, El-Bessoumy AA, El-Sayed YS, 2017. Hepatoprotective efficacy of *Nigella sativa* seeds dietary supplementation against lead acetate-induced oxidative damage in rabbit-purification and characterization of glutathione peroxidase. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 89, 711-8.

- Allam A, El-Ghareeb A, Abdul-Hamid M, Baikry A, Sabri M, 2011. Prenatal and perinatal acrylamide disrupts the development of cerebellum in rat: biochemical and morphological studies. *Toxicology and Industrial Health*, 27, 4, 291-306.
- Altner A, Atalay H, Bilal T, 2018. Serbest radikaller ve stres ile ilişkisi. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7, 1, 51-5.
- Altınöz E, 2009. Ratlarda, akrilamid kaynaklı oksidatif stres ve genotoksisite üzerine N-asetilsisteinin etkilerinin araştırılması.
- Alturfan AA, Tozan-Beceran A, Şehirli AÖ, Demiralp E, Şener G, Omurtag GZ, 2012. Resveratrol ameliorates oxidative DNA damage and protects against acrylamide-induced oxidative stress in rats. *Molecular biology reports*, 39, 4, 4589-96.
- Amirshahrokhi K, 2021. Acrylamide exposure aggravates the development of ulcerative colitis in mice through activation of NF- κ B, inflammatory cytokines, iNOS, and oxidative stress. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 24, 3, 312.
- Arusoğlu G, 2015. Akrilamid oluşumu ve insan sağlığına etkileri. *Akademik Gıda*, 13, 1, 61-71.
- Asal Ulus C, Sökülmez Kaya P, Taşçı B, 2018. Çörek Otu Tohumunun Kimyasal Bileşimi ve İnsan Sağlığındaki Yeri. *Samsun Sağ Bil Derg.* 3 (1): 25, 29.
- Aslançoğ R, Demirci D, Ümmahan İ, Yıldız M, Öztürk A, Çetin M, Savran EŞ, Yılmaz B, 2019. Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü-Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX). *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 26, 3, 362-9.
- Ayhan B, 2012. *Nigella sativa L. Bitkisi Üzerine Fitoterapötik Çalışmalar*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara.
- Baardseth P, Blom H, Skrede G, Mydland LT, Skrede A, Slinde E, 2006. Lactic acid fermentation reduces acrylamide formation and other Maillard reactions in French fries. *Journal of Food science*, 71, 1, C28-C33.
- Bai L, Zhu X, Ma T, Wang J, Wang F, Zhang S, 2013. The p38 MAPK NF- κ B pathway, not the ERK pathway, is involved in exogenous HIV-1 Tat-induced apoptotic cell death in retinal pigment epithelial cells. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 45, 8, 1794-801.
- Balkwill F, 2000. *Cytokine molecular biology: a practical approach*, OUP Oxford, p.
- Bao X-M, Wu C-F, Lu G-P, 2010. Atorvastatin inhibits homocysteine-induced oxidative stress and apoptosis in endothelial progenitor cells involving Nox4 and p38MAPK. *Atherosclerosis*, 210, 1, 114-21.
- Barber D, Hunt J, Ehrich M, Lehning E, LoPachin R, 2001. Metabolism, toxicokinetics and hemoglobin adduct formation in rats following subacute and subchronic acrylamide dosing. *Neurotoxicology*, 22, 3, 341-53.
- Bin-Jumah MN, Al-Huqail AA, Abdelnaeim N, Kamel M, Fouda MM, Abulmeaty MM, Saadeldin IM, Abdel-Daim MM, 2021. Potential protective effects of *Spirulina platensis* on liver, kidney, and brain acrylamide toxicity in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 28, 21, 26653-63.
- Boehning D, Snyder SH, 2003. Novel neural modulators. *Annual review of neuroscience*, 26, 1, 105-31.
- Bordoni L, Fedeli D, Nasuti C, Maggi F, Papa F, Wabitsch M, De Caterina R, Gabbianelli R, 2019. Antioxidant and anti-inflammatory properties of *Nigella sativa* oil in human pre-adipocytes. *Antioxidants*, 8, 2, 51.

- Cai Q, Rahn RO, Zhang R, 1997. Dietary flavonoids, quercetin, luteolin and genistein, reduce oxidative DNA damage and lipid peroxidation and quench free radicals. *Cancer letters*, 119, 1, 99-107.
- Catalgol B, Özhan G, Alpertunga B, 2009. Acrylamide-induced oxidative stress in human erythrocytes. *Human & experimental toxicology*, 28, 10, 611-7.
- Chandel NS, McClintock DS, Feliciano CE, Wood TM, Melendez JA, Rodriguez AM, Schumacker PT, 2000. Reactive oxygen species generated at mitochondrial complex III stabilize hypoxia-inducible factor-1 α during hypoxia: a mechanism of O₂ sensing. *Journal of Biological Chemistry*, 275, 33, 25130-8.
- Chehl N, Chipitsyna G, Gong Q, Yeo CJ, Arafat HA, 2009. Anti-inflammatory effects of the *Nigella sativa* seed extract, thymoquinone, in pancreatic cancer cells. *Hpb*, 11, 5, 373-81.
- Chen D, Liu H, Wang E, Yan H, Ye H, Yuan Y, 2018. Toxicogenomic evaluation of liver responses induced by acrylamide and glycidamide in male mouse liver. *General physiology and biophysics*, 37, 2, 175-84.
- Çömez Y, 2006. Prostat adenokanseri tanısı ile takip edilen hastalarda TNF-alfa-308 A/G polimorfizim sıklığının belirlenmesi ve belirli parametreler ile ilişkisinin belirlenmesi. *Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi*, 1.
- Daniele S, Da Pozzo E, Zappelli E, Martini C, 2015. Trazodone treatment protects neuronal-like cells from inflammatory insult by inhibiting NF- κ B, p38 and JNK. *Cellular signalling*, 27, 8, 1609-29.
- Darakhshan S, Pour AB, Colagar AH, Sisakhtnezhad S, 2015. Thymoquinone and its therapeutic potentials. *Pharmacological research*, 95, 138-58.
- Diembeck W, Dusing H, Akhiani M, 1998. Dermal absorption and penetration of acrylamide ([C14]-acrylamide as tracer) in different cosmetic formulations and polyacrylamide-solution after topical application to excised pig skin. *Beiersdorf: Report*, 7061.
- Doerge DR, da Costa GG, McDaniel LP, Churchwell MI, Twaddle NC, Beland FA, 2005c. DNA adducts derived from administration of acrylamide and glycidamide to mice and rats. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 580, 1-2, 131-41.
- Doerge DR, Young JF, McDaniel LP, Twaddle NC, Churchwell MI, 2005a. Toxicokinetics of acrylamide and glycidamide in Fischer 344 rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 208, 3, 199-209.
- Doerge DR, Young JF, McDaniel LP, Twaddle NC, Churchwell MI, 2005b. Toxicokinetics of acrylamide and glycidamide in B6C3F1 mice. *Toxicology and applied pharmacology*, 202, 3, 258-67.
- Dringen R, Pawlowski PG, Hirrlinger J, 2005. Peroxide detoxification by brain cells. *Journal of neuroscience research*, 79, 1-2, 157-65.
- Dwita LP, Yati K, Gantini SN, 2019. The anti-inflammatory activity of *Nigella sativa* balm sticks. *Scientia Pharmaceutica*, 87, 1, 3.
- Dybing E, Sanner T, 2003. Risk assessment of acrylamide in foods. *Toxicological Sciences*, 75, 1, 7-15.
- El-Bakry KA, Abd-Allah GA, Bahnasawy MH, Habbak LZ, Aboubakr FA, 2016. Protective effect of some natural products on acrylamide induced toxicity. *Scientific Journal for Damietta Faculty of Science*, 6, 1, 49-56.

- El Gazzar M, El Mezayen R, Marecki JC, Nicolls MR, Canastar A, Dreskin SC, 2006. Anti-inflammatory effect of thymoquinone in a mouse model of allergic lung inflammation. *International immunopharmacology*, 6, 7, 1135-42.
- El Mezayen R, El Gazzar M, Nicolls MR, Marecki JC, Dreskin SC, Nomiyama H, 2006. Effect of thymoquinone on cyclooxygenase expression and prostaglandin production in a mouse model of allergic airway inflammation. *Immunology letters*, 106, 1, 72-81.
- Elhelaly AE, AlBasher G, Alfarraj S, Almeer R, Bahbah EI, Fouda MM, Bungău SG, Aleya L, Abdel-Daim MM, 2019. Protective effects of hesperidin and diosmin against acrylamide-induced liver, kidney, and brain oxidative damage in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 26, 34, 35151-62.
- Erdemli ME, Erdemli Z, Bag HGG, Altinoz E, 2019. The role of Crocin in an acrylamide-induced neurotoxicity model in Wistar rats. *Annals of Medical Research*, 26, 11, 2540-4.
- Erdoğan B, Uzaslan E, 2003. Apoptozis mekanizmaları: tümör gelişiminde fas-fasl bağımlı apoptozis. *Akciğer Arşivi*, 4, 165-74.
- Erkut A, Cure M, Kalkan Y, Balik M, Guvercin Y, Yaprak E, Yuce S, Sehitoglu I, Cure E, 2016. Protective effects of thymoquinone and alpha-tocopherol on the sciatic nerve and femoral muscle due to lower limb ischemia-reperfusion injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 20, 6, 1192-202.
- Farouk SM, Gad FA, Almeer R, Abdel-Daim MM, Emam MA, 2021. Exploring the possible neuroprotective and antioxidant potency of lycopene against acrylamide-induced neurotoxicity in rats' brain. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 138, 111458.
- Fennell TR, Sumner SC, Snyder RW, Burgess J, Spicer R, Bridson WE, Friedman MA, 2005. Metabolism and hemoglobin adduct formation of acrylamide in humans. *Toxicological Sciences*, 85, 1, 447-59.
- Forman HJ, Zhang H, Rinna A, 2009. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Molecular aspects of medicine*, 30, 1-2, 1-12.
- Frantz S, Dryzga M, Freshour N, Watanabe P, 1995. In vitro/in vivo determination of cutaneous penetration by residual acrylamide monomer from polyacrylamide water solutions. Dow Chemical Toxicology Research Laboratory, Dow Chemical USA. Midland, MI, August, 6.
- Friedman M, 2003. Chemistry, biochemistry, and safety of acrylamide. A review. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51, 16, 4504-26.
- Gawel S, Wardas M, Niedworok E, Wardas P, 2004. Malondialdehyde (MDA) as a lipid peroxidation marker. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 57, 9-10, 453-5.
- Gedik S, Erdemli ME, Gul M, Yigitcan B, Bag HG, Aksungur Z, Altinoz E, 2017. Hepatoprotective effects of crocin on biochemical and histopathological alterations following acrylamide-induced liver injury in Wistar rats. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 95, 764-70.
- Ghorbel I, Maktouf S, Kallel C, Chaabouni SE, Boudawara T, Zeghal N, 2015. Disruption of erythrocyte antioxidant defense system, hematological parameters, induction of pro-inflammatory cytokines and DNA damage in liver of co-exposed rats to aluminium and acrylamide. *Chemico-biological interactions*, 236, 31-40.
- Girma K, Lorenz V, Blaurock S, Edelmann FT, 2005. Coordination chemistry of acrylamide. *Coordination Chemistry Reviews*, 249, 11-12, 1283-93.

- Grotto D, Maria LS, Valentini J, Paniz C, Schmitt G, Garcia SC, Pomblum VJ, Rocha JBT, Farina M, 2009. Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects for malondialdehyde quantification. *Quimica Nova*, 32, 1, 169-74.
- Guo J, Cao X, Hu X, Li S, Wang J, 2020. The anti-apoptotic, antioxidant and anti-inflammatory effects of curcumin on acrylamide-induced neurotoxicity in rats. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 21, 1, 1-10.
- Güllü EB, Avcı G, 2013. Timokinon: *Nigella Sativa*'nın biyoaktif komponenti. *Kocatepe Veterinary Journal*, 6, 1, 51-61.
- Güvenç A, 2014. Enflamatuvar sitokin gen polimorfizmlerinin Tip 2 diyabet ve komplikasyonları üzerine olan etkilerinin araştırılması, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Toksikoloji
- Güzelsoy P, AYDIN S, BAŞARAN N, 2018. Çörek otunun (*Nigella sativa* L.) aktif bileşeni timokinonun insan sağlığı üzerine olası etkileri. *Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi*, 7, 2, 118-35.
- Hagmar L, Törnqvist M, Nordander C, Rosén I, Bruze M, Kautiainen A, Magnusson A-L, Malmberg B, Aprea P, Granath F, 2001. Health effects of occupational exposure to acrylamide using hemoglobin adducts as biomarkers of internal dose. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 219-26.
- Haidari F, Mohammadshahi M, Zarei M, Fathi M, 2019. Protective effect of citrus lemon on inflammation and adipokine levels in acrylamide-induced oxidative stress in rats. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 55.
- Halder S, Kar R, Galav V, Mehta AK, Bhattacharya SK, Mediratta PK, Banerjee BD, 2016. Cadmium exposure during lactation causes learning and memory-impairment in F1 generation mice: amelioration by quercetin. *Drug and chemical toxicology*, 39, 3, 272-8.
- Hamdy S, Bakeer H, Eskander E, Sayed O, 2012. Effect of acrylamide on some hormones and endocrine tissues in male rats. *Human & experimental toxicology*, 31, 5, 483-91.
- Hannan M, Rahman M, Sohag AAM, Uddin M, Dash R, Sikder MH, Timalsina B, Munni YA, Sarker PP, Alam M, 2021. Black Cumin (*Nigella sativa* L.): A Comprehensive Review on Phytochemistry, Health Benefits, Molecular Pharmacology, and Safety. *Nutrients*, 13, 6, 1784.
- Hirth A, Skapenko A, Kinne RW, Emmrich F, Schulze-Koops H, Sack U, 2001. Cytokine mRNA and protein expression in primary-culture and repeated-passage synovial fibroblasts from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 4, 2, 1-11.
- Hogervorst JGF, 2009. Dietary acrylamide intake and human cancer risk.
- Hosseini M, Mohammadpour T, Karami R, Rajaei Z, Sadeghnia HR, Soukhtanloo M, 2015. Effects of the hydro-alcoholic extract of *Nigella sativa* on scopolamine-induced spatial memory impairment in rats and its possible mechanism. *Chinese journal of integrative medicine*, 21, 6, 438-44.
- Hosseinzadeh H, Parvardeh S, Asl MN, Sadeghnia HR, Ziaee T, 2007. Effect of thymoquinone and *Nigella sativa* seeds oil on lipid peroxidation level during global cerebral ischemia-reperfusion injury in rat hippocampus. *Phytomedicine*, 14, 9, 621-7.
- Houghton PJ, Zarka R, de las Heras B, Hault J, 1995. Fixed oil of *Nigella sativa* and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. *Planta medica*, 61, 01, 33-6.

- Huang M, Jiao J, Wang J, Xia Z, Zhang Y, 2018. Characterization of acrylamide-induced oxidative stress and cardiovascular toxicity in zebrafish embryos. *Journal of hazardous materials*, 347, 451-60.
- IARC, 1994. Some industrial chemicals. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 60.
- Ikeda G, Miller E, Sapienza P, Michel T, Inskeep P, 1987. Comparative tissue distribution and excretion of [1-14C] acrylamide in beagle dogs and miniature pigs. *Food and Chemical Toxicology*, 25, 11, 871-5.
- İnce S, Acaröz U, Arslan-Acaröz D, Varol N, Gürler Z, Küçük Kurt İ, Demirel HH, Eryavuz A, 2018. Sıçanlarda akrilamid ile indüklenen oksidatif strese karşı taurinin koruyucu etkisi. *Kocatepe Veterinary Journal*, 11, 4, 479-90.
- Jeon Y-J, Kim B-H, Kim S, Oh I, Lee S, Shin J, Kim T-Y, 2013. Rhododendrin ameliorates skin inflammation through inhibition of NF- κ B, MAPK, and PI3K/Akt signaling. *European journal of pharmacology*, 714, 1-3, 7-14.
- Kaçar S, 2015. Sıçanlarda akrilamid ile oluşturulan testis hasarı üzerine l-sisteinin etkisi, ESOGÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Kalelioğlu T, Genç A, Karamustafalıoğlu N, 2017. İki Uçlu Bozukluk ve İnflamasyon. *Journal of Mood Disorders*, 7, 1.
- Kandemir FM, Yıldırım S, Kucukler S, Çağlayan C, Darendelioğlu E, Dortbudak MB, 2020. Protective effects of morin against acrylamide-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity: A multi-biomarker approach. *Food and Chemical Toxicology*, 138, 111190.
- Kaplan O, Kaya G, Özcan C, İnce M, Yaman M, 2009. Acrylamide concentrations in grilled foodstuffs of Turkish kitchen by high performance liquid chromatography-mass spectrometry. *Microchemical Journal*, 93, 2, 173-9.
- Karimi MY, Fatemi I, Kalantari H, Mombeini MA, Mehrzadi S, Goudarzi M, 2020. Ellagic acid prevents oxidative stress, inflammation, and histopathological alterations in acrylamide-induced hepatotoxicity in wistar rats. *Journal of dietary supplements*, 17, 6, 651-62.
- Karimi Z, Alizadeh AM, Dolatabadi JEN, Dehghan P, 2019. Nigella sativa and its derivatives as food toxicity protectant agents. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 9, 1, 22.
- Kayser F, Bienz K, Eckert J, Zinkernagel R, 2002. *Tıbbi Mikrobiyoloji*, 9. baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
- Khader M, Bresgen N, Eckl P, 2009. In vitro toxicological properties of thymoquinone. *Food and Chemical Toxicology*, 47, 1, 129-33.
- Kılıçturgay K, 2003. Viral hepatitte immünopatogenez. *Viral Hepatit*, 1, 316-28.
- Kim EK, Choi E-J, 2015. Compromised MAPK signaling in human diseases: an update. *Archives of toxicology*, 89, 6, 867-82.
- Kirman C, Gargas M, Deskin R, Tonner-Navarro L, Andersen M, 2003. A physiologically based pharmacokinetic model for acrylamide and its metabolite, glycidamide, in the rat. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 66, 3, 253-74.
- Kısabay A, Korkmaz T, Çakıroğlu E, Selçuki D, 2004. Kısa süreli akrilamid maruziyeti sonucu gelişmiş toksik polinoropati olgusu. *Causa Pedia*, 3, 701-2.
- Klatt P, Lamas S, 2000. Regulation of protein function by S-glutathiolation in response to oxidative and nitrosative stress. *European journal of biochemistry*, 267, 16, 4928-44.

- Kopańska M, Lukáč N, Kapusta E, Formicki G, 2015. Acrylamide influence on activity of acetylcholinesterase, thiol groups, and malondialdehyde content in the brain of swiss mice. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 29, 10, 472-8.
- Lacour S, Gautier J-C, Pallardy M, Roberts R, 2005. Cytokines as potential biomarkers of liver toxicity. *Cancer Biomarkers*, 1, 1, 29-39.
- Lefkowitz DL, Gelderman MP, Fuhrmann SR, Graham S, Starnes III JD, Lefkowitz SS, Bollen A, Moguelevsky N, 1999. Neutrophilic myeloperoxidase–macrophage interactions perpetuate chronic inflammation associated with experimental arthritis. *Clinical immunology*, 91, 2, 145-55.
- Lim T-G, Lee BK, Kwon JY, Jung SK, Lee KW, 2011. Acrylamide up-regulates cyclooxygenase-2 expression through the MEK/ERK signaling pathway in mouse epidermal cells. *Food and chemical toxicology*, 49, 6, 1249-54.
- Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N, 2010. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy reviews*, 4, 8, 118.
- LoPachin RM, Barber DS, He D, Das S, 2006. Acrylamide inhibits dopamine uptake in rat striatal synaptic vesicles. *Toxicological Sciences*, 89, 1, 224-34.
- LoPachin RM, Gavin T, 2008. Acrylamide-induced nerve terminal damage: relevance to neurotoxic and neurodegenerative mechanisms. *Journal of agricultural and food chemistry*, 56, 15, 5994-6003.
- LoPachin RM, Schwarcz AI, Gaughan CL, Mansukhani S, Das S, 2004. In vivo and in vitro effects of acrylamide on synaptosomal neurotransmitter uptake and release. *Neurotoxicology*, 25, 3, 349-63.
- Lu SC, 2009. Regulation of glutathione synthesis. *Molecular Aspects of Medicine*, 30, 1, 42-59.
- Mahmood MS, Gilani A, Khwaja A, Rashid A, Ashfaq M, 2003. The in vitro effect of aqueous extract of *Nigella sativa* seeds on nitric oxide production. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 17, 8, 921-4.
- Majdalawieh A, Ro H-S, 2010. Regulation of I κ B α function and NF- κ B signaling: AEBP1 is a novel proinflammatory mediator in macrophages. *Mediators of inflammation*, 2010.
- Marlowe C, Clark MJ, Mast RW, Friedman MA, Waddell WJ, 1986. The distribution of [14 C] acrylamide in male and pregnant Swiss-Webster mice studied by whole-body autoradiography. *Toxicology and applied pharmacology*, 86, 3, 457-65.
- Matoso V, Bargi-Souza P, Ivanski F, Romano MA, Romano RM, 2019. Acrylamide: A review about its toxic effects in the light of Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD) concept. *Food chemistry*, 283, 422-30.
- Mehri S, Abnous K, Mousavi SH, Shariaty VM, Hosseinzadeh H, 2012. Neuroprotective effect of crocin on acrylamide-induced cytotoxicity in PC12 cells. *Cellular and molecular neurobiology*, 32, 2, 227-35.
- Mehri S, Shahi M, Razavi BM, Hassani FV, Hosseinzadeh H, 2015. Neuroprotective effect of thymoquinone in acrylamide-induced neurotoxicity in Wistar rats. *Iranian journal of basic medical sciences*, 17, 12, 1007.
- Mirici A, Girgiç M, Tutar Ü, Kaynar H, Sağlam L, Gürgüner M, 2001. Erzurum’da astımlı hastalarda atopi sıklığı. *Akciğer Arşivi*, 2, 1, 64-8.
- Mollazadeh H, Hosseinzadeh H, 2014. The protective effect of *Nigella sativa* against liver injury: a review. *Iranian journal of basic medical sciences*, 17, 12, 958.

- Morales G, Jimenez M, Garcia O, Mendoza MR, Beristain CI, 2014. Effect of natural extracts on the formation of acrylamide in fried potatoes. *LWT-Food Science and Technology*, 58, 2, 587-93.
- Mottram DS, Wedzicha BL, Dodson AT, 2002. Acrylamide is formed in the Maillard reaction. *Nature*, 419, 6906, 448-9.
- Mousavi S, Tayarani-Najaran Z, Asghari M, Sadeghnia H, 2010. Protective effect of *Nigella sativa* extract and thymoquinone on serum/glucose deprivation-induced PC12 cells death. *Cellular and molecular neurobiology*, 30, 4, 591-8.
- Nizamlioglu NM, Nas S, 2019. Gıdalarda akrilamid oluşum mekanizmaları, gıdaların akrilamid içeriği ve sağlık üzerine etkileri.
- Nowak A, Zakłós-Szyda M, Żyżelewicz D, Koszucka A, Motyl I, 2020. Acrylamide decreases cell viability, and provides oxidative stress, DNA damage, and apoptosis in human colon adenocarcinoma cell line caco-2. *Molecules*, 25, 2, 368.
- NTP-CERHR, 2005. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of acrylamide. *Ntp Cerhr Mon*, 14, v-74.
- Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z, 2015. Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri.
- Pan X, Wu X, Yan D, Peng C, Rao C, Yan H, 2018. Acrylamide-induced oxidative stress and inflammatory response are alleviated by N-acetylcysteine in PC12 cells: involvement of the crosstalk between Nrf2 and NF- κ B pathways regulated by MAPKs. *Toxicology letters*, 288, 55-64.
- Pan X, Zhu L, Lu H, Wang D, Lu Q, Yan H, 2015. Melatonin attenuates oxidative damage induced by acrylamide in vitro and in vivo. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015.
- Paulsson B, Rannug A, Henderson AP, Golding BT, Törnqvist M, Warholm M, 2005. In vitro studies of the influence of glutathione transferases and epoxide hydrolase on the detoxification of acrylamide and glycidamide in blood. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 580, 1-2, 53-9.
- Pennisi M, Malaguarnera G, Puglisi V, Vinciguerra L, Vacante M, Malaguarnera M, 2013. Neurotoxicity of acrylamide in exposed workers. *International journal of environmental research and public health*, 10, 9, 3843-54.
- Post EJ, McLeod J, 1977. Acrylamide autonomic neuropathy in the cat: Part 1. Neurophysiological and histological studies. *Journal of the neurological sciences*, 33, 3, 353-74.
- Pradeep K, Mohan CVR, Gobianand K, Karthikeyan S, 2007. Silymarin modulates the oxidant-antioxidant imbalance during diethylnitrosamine induced oxidative stress in rats. *European journal of pharmacology*, 560, 2-3, 110-6.
- Prasad SN, 2012. Evidence of acrylamide induced oxidative stress and neurotoxicity in *Drosophila melanogaster*—Its amelioration with spice active enrichment: Relevance to neuropathy. *Neurotoxicology*, 33, 5, 1254-64.
- Pruser KN, Flynn NE, 2011. Acrylamide in health and disease. *Front Biosci (Schol Ed)*, 3, 41-51.
- Ramsey J, Young J, Gorzinski S, 1984. Acrylamide: Toxicodynamics in rats. Dow Chemical USA, Midland, MI, 48640.
- Randhawa MA, Alghamdi MS, 2011. Anticancer activity of *Nigella sativa* (black seed)—a review. *The American journal of Chinese medicine*, 39, 06, 1075-91.

- Sakamoto J, Kurosaka Y, Hashimoto K, 1988. Histological changes of acrylamide-induced testicular lesions in mice. *Experimental and molecular pathology*, 48, 3, 324-34.
- Salgıntaş HH, 2018. Deneysel Diyabet Oluşturulmuş Ratlarda Kurkuminin Antioksidan Sistem Üzerine Etkileri, Selçuk Üniversitesi Yüksek Lisans Tezi.
- Santhanasabapathy R, Vasudevan S, Anupriya K, Pabitha R, Sudhandiran G, 2015. Farnesol quells oxidative stress, reactive gliosis and inflammation during acrylamide-induced neurotoxicity: Behavioral and biochemical evidence. *Neuroscience*, 308, 212-27.
- Sayed AAR, Morcos M, 2007. Thymoquinone decreases AGE-induced NF- κ B activation in proximal tubular epithelial cells. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 21, 9, 898-9.
- Sayed S, Alotaibi SS, El-Shehawi AM, Hassan MM, Shukry M, Alkafafy M, Soliman MM, 2022. The Anti-Inflammatory, Anti-Apoptotic, and Antioxidant Effects of a Pomegranate-Peel Extract against Acrylamide-Induced Hepatotoxicity in Rats. *Life*, 12, 2, 224.
- Schwartz D, 2005. National Toxicology Program (NTP); Center for the evaluation of risks to human reproduction (CERHR); Plans for future expert panel evaluation of bisphenol A and hydroxyurea; requests for comments and nominations of scientists qualified to serve on these expert panels. *Federal Register*, 70, 75827-8.
- Seifati SM, Zaker E, Fesahat F, Zare F, Hekmatimoghaddam S, 2021. Modulatory Effect of Probiotics on Proinflammatory Cytokine Levels in Acrylamide-Treated Rats. *Biochemistry Research International*, 2021.
- Semla M, Goc Z, Martiniaková M, Omelka R, Formicki G, 2017. Acrylamide: a common food toxin related to physiological functions and health. *Physiological research*, 66, 2, 205.
- Semla M, Goc Z, Martiniaková M, Omelka R, Formicki G, 2017. Acrylamide: a common food toxin related to physiological functions and health. *Physiological research*, 66, 2.
- Sörgel F, Weissenbacher R, Kinzig-Schippers M, Hofmann A, Illauer M, Skott A, Landersdorfer C, 2002. Acrylamide: increased concentrations in homemade food and first evidence of its variable absorption from food, variable metabolism and placental and breast milk transfer in humans. *Chemotherapy*, 48, 6, 267-74.
- Spector A, 2000. Oxidative stress and disease. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 16, 2, 193-201.
- Sumner SC, Williams CC, Snyder RW, Krol WL, Asgharian B, Fennell TR, 2003. Acrylamide: a comparison of metabolism and hemoglobin adducts in rodents following dermal, intraperitoneal, oral, or inhalation exposure. *Toxicological Sciences*, 75, 2, 260-70.
- Şengül E, Gelen V, Yildirim S, Tekin S, Dag Y, 2021. The Effects of Selenium in Acrylamide-Induced Nephrotoxicity in Rats: Roles of Oxidative Stress, Inflammation, Apoptosis, and DNA Damage. *Biological trace element research*, 199, 1.
- Tabeshpour J, Mehri S, Abnous K, Hosseinzadeh H, 2019. Neuroprotective effects of thymoquinone in acrylamide-induced peripheral nervous system toxicity

- through MAPKinase and apoptosis pathways in rat. *Neurochemical research*, 44, 5, 1101-12.
- Tabeshpour J, Mehri S, Abnous K, Hosseinzadeh H, 2020. Role of oxidative stress, MAPKinase and apoptosis pathways in the protective effects of thymoquinone against acrylamide-induced central nervous system toxicity in rat. *Neurochemical research*, 45, 2, 254-67.
- Takeuchi O, Akira S, 2010. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 140, 6, 805-20.
- Tareke E, Rydberg P, Karlsson P, Eriksson S, Törnqvist M, 2002. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50, 17, 4998-5006.
- Tong GC, Cornwell WK, Means GE, 2004. Reactions of acrylamide with glutathione and serum albumin. *Toxicology letters*, 147, 2, 127-31.
- Twaddle NC, McDaniel LP, da Costa GG, Churchwell MI, Beland FA, Doerge DR, 2004. Determination of acrylamide and glycidamide serum toxicokinetics in B6C3F1 mice using LC-ES/MS/MS. *Cancer letters*, 207, 1, 9-17.
- Uludağ S, 2017. Rat hipokampusunde akrilamidin oluşturduğu toksik etkiye karşı zerdeçalın koruyucu etkisinin mikroanatomik olarak incelenmesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Usta A, Dede S, 2017. The effect of thymoquinone on nuclear factor kappa B levels and oxidative DNA damage on experimental diabetic rats. *Pharmacognosy magazine*, 13, Suppl 3, S458.
- Uthra C, Shrivastava S, Jaswal A, Sinha N, Reshi MS, Shukla S, 2017. Therapeutic potential of quercetin against acrylamide induced toxicity in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 86, 705-14.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, 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.
- Van Lieshout E, Bedaf M, Pieter M, Ekkel C, Nijhoff WA, Peters W, 1998. Effects of dietary anticarcinogens on rat gastrointestinal glutathione S-transferase theta 1-1 levels. *Carcinogenesis*, 19, 11, 2055-7.
- WHO, 2011. Evaluation of certain food additives and contaminants: seventy-third [73rd] report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, World Health Organization, p.
- Yang H-J, Lee S-H, Jin Y, Choi J-H, Han D-U, Chae C, Lee M-H, Han C-H, 2005. Toxicological effects of acrylamide on rat testicular gene expression profile. *Reproductive Toxicology*, 19, 4, 527-34.
- Yang Y, Zhang L, Jiang G, Lei A, Yu Q, Xie J, Chen Y, 2019. Evaluation of the protective effects of Ganoderma atrum polysaccharide on acrylamide-induced injury in small intestine tissue of rats. *Food & function*, 10, 9, 5863-72.
- Yao X, Yan L, Yao L, Guan W, Zeng F, Cao F, Zhang Y, 2014. Acrylamide exposure impairs blood-cerebrospinal fluid barrier function. *Neural regeneration research*, 9, 5, 555.
- Yeğin O, 1992. Temel immünoloji ve immün eksiklik hastalıkları, Akdeniz Üniversitesi, p.
- Yener Y, Sur E, Telatar T, Ozurlu Y, 2013. The effect of acrylamide on alpha-naphthyl acetate esterase enzyme in blood circulating lymphocytes and gut associated lymphoid tissues in rats. *Experimental and toxicologic pathology*, 65, 1-2, 143-6.

- Younus H, 2018. Therapeutic potentials of superoxide dismutase. *International journal of health sciences*, 12, 3, 88.
- Yousef M, El-Demerdash F, 2006. Acrylamide-induced oxidative stress and biochemical perturbations in rats. *Toxicology*, 219, 1-3, 133-41.
- Zamani E, Shokrzadeh M, Ziar A, Abedian-Kenari S, Shaki F, 2018. Acrylamide attenuated immune tissues' function via induction of apoptosis and oxidative stress: Protection by l-carnitine. *Human & experimental toxicology*, 37, 8, 859-69.
- Zargar S, Siddiqi NJ, Ansar S, Alsulaimani MS, El Ansary AK, 2016. Therapeutic role of quercetin on oxidative damage induced by acrylamide in rat brain. *Pharmaceutical biology*, 54, 9, 1763-7.
- Zhang J, Yue W, Ren Y, Zhang C, 2010. Enhanced fat consumption potentiates acrylamide-induced oxidative stress in epididymis and epididymal sperm and effect spermatogenesis in mice. *Toxicology mechanisms and methods*, 20, 2, 75-81.
- Zhang L, Wang E, Chen F, Yan H, Yuan Y, 2013. Potential protective effects of oral administration of allicin on acrylamide-induced toxicity in male mice. *Food & function*, 4, 8, 1229-36.
- Zhang L, Zhang H, Miao Y, Wu S, Ye H, Yuan Y, 2012. Protective effect of allicin against acrylamide-induced hepatocyte damage in vitro and in vivo. *Food and chemical toxicology*, 50, 9, 3306-12.
- Zhao M, Wang FSL, Hu X, Chen F, Chan HM, 2017. Acrylamide-induced neurotoxicity in primary astrocytes and microglia: roles of the Nrf2-ARE and NF- κ B pathways. *Food and chemical toxicology*, 106, 25-35.
- Zhou Q, Mrowietz U, Rostami-Yazdi M, 2009. Oxidative stress in the pathogenesis of psoriasis. *Free Radical Biology and Medicine*, 47, 7, 891-905.
- Zhu Y-J, Zeng T, Zhu Y-B, Yu S-F, Wang Q-S, Zhang L-P, Guo X, Xie K-Q, 2008. Effects of acrylamide on the nervous tissue antioxidant system and sciatic nerve electrophysiology in the rat. *Neurochemical research*, 33, 11, 2310.
- Zhu Y-J, Zeng T, Zhu Y-B, Yu S-F, Wang Q-S, Zhang L-P, Guo X, Xie K-Q, 2008. Effects of acrylamide on the nervous tissue antioxidant system and sciatic nerve electrophysiology in the rat. *Neurochemical research*, 33, 11, 2310-7.
- Zödl B, Schmid D, Wassler G, Gundacker C, Leibetseder V, Thalhammer T, Ekmekcioglu C, 2007. Intestinal transport and metabolism of acrylamide. *Toxicology*, 232, 1-2, 99-108.