

T.C.  
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HETEROSİKLİK 4,5-DİHİDRO-1H-1,2,4-TRİAZOL-5-ON BİLEŞİĞİNİN  
RATLARDA (*WİSTAR ALBİNO*) KARACİĞER DOKUSU PROTEİN  
EKSPRESYONLARI VE ENZİM DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Şirvan KAMAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Evren KOÇ

TEMMUZ-2022

KARS



T.C.  
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**HETEROSİKLİK 4,5-DİHİDRO-1H-1,2,4-TRİAZOL-5-ON BİLEŞİĞİNİN  
RATLARDA (*WİSTAR ALBİNO*) KARACİĞER DOKUSU PROTEİN  
EKSPRESYONLARI VE ENZİM DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Şirvan KAMAN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Evren KOÇ**

**TEMMUZ-2022**

**KARS**

T.C. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Şirvan KAMAN Asst. Prof. Evren KOÇ danışmanlığında Yüksek Lisans tezi olarak hazırladığı “Heterosiklik 4,5-Dihidro-1H-1,2,4-Triazol-5-On Bileşiğinin Ratlarda( *Wistar Albino*) Karaciğer Dokusu Protein Ekspresyonları Ve Enzim Düzeyleri Üzerine Etkisi” adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sınavı sonunda jüri tarafından Lisansüstü Eğitim Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy . . . . . ile kabul edilmiştir.

29/ 07/2022

	Adı ve Soyadı	İmza
<b>Başkan</b>	: Doç. Dr. Evren KOÇ	
<b>Üye</b>	: Dr. Öğr. Üyesi Neslihan MUTLU	
<b>Üye</b>	: Dr. Öğr. Üyesi Hasan ASKER	

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun . . / . . / 20. . gün ve . . . . . / . . . . . sayılı kararıyla onaylanmıştır.

**Prof. Dr. Fikret AKDENİZ**  
**Enstitü Müdürü**

## ETİK BEYAN

Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

**Şirvan KAMAN**

29/07/2022

## ÖZET

(Yüksek Lisans Tezi)

### HETEROSIKLIK 4,5-DİHİDRO-1H-1,2,4-TRIAZOL-5-ON BİLEŞİĞİNİN RATLARDA (WİSTAR ALBİNO) KARACİĞER DOKUSU PROTEİN EKSPRESYONLARI VE ENZİM DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Şirvan KAMAN

Kafkas Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı

**Danışman: Doç. Dr. Evren KOÇ**

Karaciğer kaynaklı hepatotoksisite akut karaciğer yetmezliğine kadar gidebilen ağır karaciğer harabiyetine sebep olmaktadır. Antifungal, antioksidan, antikanser, antiviral gibi aktivitelere sahip olan heterosiklik bileşikler vitamin, hormon gibi sistemlerin yapısına katılmasından dolayı ilaç üretiminde sıklıkla kullanılmaktadır. Mevcut çalışmada laboratuvar ortamında sıklıkla kullanılan *Wistar albino* ratlar kullanılmıştır. 28 adet 4-5 aylık *Wistar Albino* ratlar sırasıyla kontrol grubu, dimetil sülfoksit (DMSO) grubu, 10 mg/kg ve 50 mg/kg 3-metil-4-(3,4-dihidroksibenzilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3-MTA**) bileşiği 7 gün boyunca uygulanmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Deney süresi bitiminde hayvanlardan karaciğer doku örnekleri ve kan örnekleri alındı. **3-MTA** bileşiği uygulanmasının ardından *Wistar albino* ratlar üzerinde karaciğer dokusu protein ekspresyonları ve Alanin Aminotransferaz, Aspartat Aminotransferaz, Karaciğer Total Protein gibi enzim düzeyleri üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Yapılan elektroforetik değerlendirmelerin sonucunda 10 mg/kg dozunda uygulama yapılan gruptaki hayvanlarda kontrol grubuna

kıyasla 215 kD moleköl ağırlığına sahip protein bandında kalınlaşma, 47 kD ve 41 kD moleköl ağırlığına sahip protein bantlarında ise incelmeler tespit edilmiştir. Bununla birlikte, 50 mg/kg dozunda uygulama yapılan grup ile kontrol grubundaki hayvanlara ait olan protein bantları kıyaslandığında 250 kD, 215 kD, 166 kD, 115 kD, 89 kD ve 11 kD'luk moleköl ağırlığına sahip protein bantlarında kalınlaşma, 47 kD ve 41 kD moleköl ağırlığına sahip protein bantlarında ise incelmeler meydana geldiği gözlemlenmiştir. Yapılan biyokimyasal analizlerin sonucunda ise, 3-MTA bileşiğı uygulanan gruplardan 50 mg/kg doz uygulama grubunda AST ve ALT enzim düzeylerinde rakamsal olarak artış olduğu halde bu artışın istatistiksel anlam ifade etmediğı ve karaciğer dokularından elde edilen total protein değerleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık olmadığı gözlemlenmiştir ( $P>0.05$ ). Sonuç olarak ratlara uygulanan 3-MTA bileşiğinin serum proteinlerinin ekspresyonları üzerinde toksik etkilerinin olmadığı ve karaciğerde dejeneratif değışikliklere neden olmadığı sonucuna varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Heterosiklik bileşik, Alanin Aminotransfer (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), KC Total Protein, SDS-PAGE

**2022, 63 Sayfa**

## ABSTRAT

(M. Sc. Thesis)

### EFFECT OF HETEROCYCLIC 4,5-DIHIDRO-1H-1,2,4-TRIAZOL-5-ON COMPOUND ON LIVER TISSUE PROTEIN EXPRESSIONS AND ENZYME LEVELS IN RATS (WISTAR ALBİNO)

Şirvan KAMAN

Kafkas University

Graduate School of Applied and Natural Sciences

Department of Biology

**Supervisor: Assoc. Prof. Evren KOÇ**

Liver-derived hepatotoxicity causes severe liver damage that may progress to acute liver failure. Heterocyclic compounds, which have antifungal, antioxidant, anticancer, antiviral activities, are frequently used in drug production due to their inclusion in the structure of systems such as vitamins and hormones. In the present study, Wistar albino rats, which are frequently used in the laboratory environment, were used. 28 Wistar Albino rats aged 4-5 months, control group, dimethyl sulfoxide (DMSO) group, 10 mg/kg and 50 mg/kg 3-methyl-4-(3,4-dihydroxybenzylideneamino)-4,5-dihydro-1H, respectively. Compound -1,2,4-triazole 5-one (3-MTA) was divided into four groups to be administered for 7 days. At the end of the experiment period, liver tissue samples and blood samples were taken from the animals. After the administration of 3-MTA compound, its effects on liver tissue protein expressions and enzyme levels such as Alanine Aminotransferase, Aspartate Aminotransferase, Liver Total Protein were evaluated on Wistar albino rats. As a result of the electrophoretic evaluations, thickening of the protein band with a molecular weight of 215 kD and thinning of the protein bands

with a molecular weight of 47 kD and 41 kD were detected in the animals in the 10 mg/kg dose group compared to the control group. However, when the protein bands belonging to the animals in the 50 mg/kg dose group and the control group were compared, the protein bands with molecular weights of 250 kD, 215 kD, 166 kD, 115 kD, 89 kD and 11 kD were thickened, 47 kD and 41 kD. It was observed that thinning occurred in protein bands with kD molecular weight. As a result of the biochemical analyzes, although there was a numerical increase in AST and ALT enzyme levels in the 50 mg/kg dose administration group from the groups administered 3-MTA compound, this increase did not make any statistical significance and when the total protein values obtained from the liver tissues were examined, there was no statistical difference between the groups. It was observed that there was no difference ( $P>0.05$ ). As a result, it was concluded that 3-MTA compound administered to rats did not have toxic effects on the expression of serum proteins and did not cause degenerative changes in the liver.

**Keywords:** Heterocyclic compound, Alanine Aminotransfer (ALT), Aspartate Aminotransferase (AST), Liver Total Protein, SDS-PAGE

**2022, 63 pages**

## ÖNSÖZ

Tez çalışması sırasında her türlü bilgi, teşvik ve deneyimleri ile yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Evren KOÇ' a teşekkür ederim.

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmamda bana her türlü yardım ve desteği sağlayan çok sevgili canım arkadaşlarım Cansu BEYTUR ve Eren KARAKOÇ' a bütün desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemediği sabır ve gururla yanımda olan aileme teşekkür ederim.

**Şirvan KAMAN**

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	V
ABSTRAT .....	VII
ÖNSÖZ.....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	XII
TABLolar DİZİNİ.....	XIV
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	XV
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Heterosiklik Bileşikler .....	3
2.1.1. Antibakteriyel Aktivitesi .....	6
2.1.2. Antifungal Aktivitesi.....	8
2.1.3. Antitümör Aktivitesi .....	10
2.1.4. Antiviral Aktivitesi.....	13
2.2. 1,2,4-Triazol Bileşikleri .....	14
2.3. Karaciğer .....	17
2.3.1. Karbonhidrat metabolizması.....	19
2.3.2. Lipid metabolizması.....	19
2.3.3. Protein Metabolizması.....	20
2.3.4. Safra Metabolizması.....	20
2.3.5. Karaciğer Enzimleri .....	21
2.3.6. Ratlar Üzerinde ALT Enzim Seviyelerindeki Değişen Durumlar ....	26
2.3.7. Ratlar Üzerinde AST/ALP Enzim Seviyelerinde Değişen Durumlar	27
3. MATERYAL METHOD .....	30
3.1. Bileşiğin sentezi.....	30

3.2. Deneysel Dizayn .....	30
3.3. Biyokimyasal Analizler .....	31
3.4. Sodyum Dodesil Sülfat Poliakrilamid Jel Elektrofözezi (SDS-PAGE) ...	32
3.5. İstatistiksel Analizler .....	32
4. BULGULAR .....	33
4.1. Biyokimyasal Bulgular .....	33
4.2. Elektroföretik Bulgular .....	35
5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....	37
6. KAYNAKLAR .....	41

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 3-MTA'nın kimyasal yapısı .....	1
Şekil 2. İnorganik heterosiklik bileşiklerin kimyasal yapısı .....	3
Şekil 3. Organik yapıya sahip heterosiklik bileşiklere ait kimyasal yapı .....	4
Şekil 4. Hetero gruplarına ait bazı örnekler (Yalçın, 2021). .....	4
Şekil 5. 5(6)-metil-2-sübstitübenzoksazol türevlerinin kimyasal yapısı .....	7
Şekil 6. Antibakteriyel etkili 2-(p-sübstitüefenil)-5-(4-sübstitüefenil/benzil veya benzer yapıları karbonilamino) benzoksazol türevleri .....	7
Şekil 7. Antibakteriyel etkili 5-(4-sübstitü benzamido/fenilasetamido)-2-(4-tertbutilfenil) benzoksazol türevi bileşikler .....	8
Şekil 8. Antifungal etkileri araştırılan 5-sübstitü-2-(4-sübstitüefenil) benzoksazol grubu türevlerinden olan bileşikler .....	9
Şekil 9. Antifungal etkileri araştırılan 2-(4-sübstitüefenil)-5-(4-sübstitüefenil/benzil veya benzer yapıları karbonilamino) benzoksazol türevleri .....	10
Şekil 10. Flavon asetik asitin kimyasal yapıları .....	11
Şekil 11. Bisbenzimidazol türevi bileşiklerin kimyasal yapısı .....	11
Şekil 12. Benzoksazol türevi bileşiklerin kimyasal yapıları .....	12
Şekil 13. 2-((2-((benzo[d]oksazol-2-il)metoksi)fenoksi)metil)benzoksazol bileşiğinin kimyasal yapısı .....	12
Şekil 14. Antiviral etkileri incelenen benzoksazol türevi bileşikler. ....	13
Şekil 15. Antiviral etkili 2-benzoksazolamidinin yapısı .....	13
Şekil 16. L-696-229 bileşiğine ait metabolizma .....	14
Şekil 17. 1,2,4-triazolun reaksiyona girmesiyle oluşan ürünler .....	15
Şekil 18. Triazol Yapısı .....	16
Şekil 19. Karaciğerin yapısı .....	18

<b>Şekil 20.</b> 3-MTA bileşğinin oluşum mekanizması.....	30
<b>Şekil 21.</b> SDS-PAGE Mekanizması.....	32
<b>Şekil 22.</b> Kontrol grubu ve 3-MTA bileşğii uygulanan ratların serum AST düzeyleri.....	34
<b>Şekil 23.</b> Kontrol grubu ve 3-MTA bileşğii uygulanan ratların serum ALT düzeyleri.....	34
<b>Şekil 24.</b> Kontrol grubu ve 3-MTA bileşğii uygulanan ratların serum KC Total Protein düzeyleri.....	35
<b>Şekil 25.</b> Kontrol grubu ve 3-MTA bileşğii uygulanan ratlara ait serum protein Elektroforegramı.....	36

## TABLÖLAR DİZİNİ

**Tablo 1.** Kontrol grubu ve 3-MTA bileşigi uygulanan ratlara ait serum numunelerinin biyokimyasal bulgulari ..... 33

**Tablo 2.** Kontrol grubu ve 3-MTA bileşigi uygulanan ratlara ait elektroforez bulgulari ..... 36



## SİMGELER VE KISALTMALAR

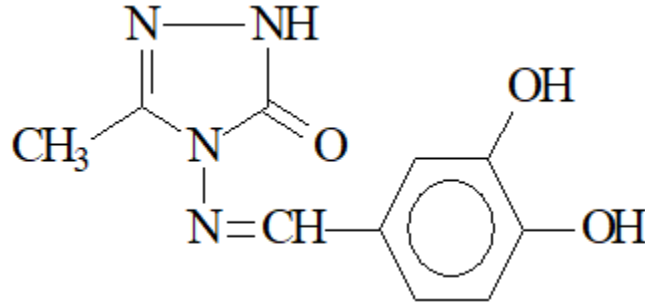
<b>µl</b>	:	Mikrolitre
<b>ALP</b>	:	Alkalen Fosfataz
<b>ALT</b>	:	Alanin aminotransferaz
<b>As</b>	:	Arsenik
<b>AST</b>	:	Aspartat transaminaz
<b>B</b>	:	Bor
<b>Bi</b>	:	Bizmut
<b>Br</b>	:	Brom
<b>C</b>	:	Karbon
<b>CaCl<sub>2</sub></b>	:	Kalsiyum Klorür
<b>CH<sub>3</sub></b>	:	Metil Grubu
<b>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub></b>	:	Etilen
<b>CH<sub>2</sub>O</b>	:	Formaldehit
<b>Cl</b>	:	Klor
<b>CH<sub>2</sub>S</b>	:	Tiyofomaldehid
<b>dH<sub>2</sub>O</b>	:	Distile su
<b>Ge</b>	:	Germanyum
<b>GGT</b>	:	Gama Glutamil Transferaz
<b>H</b>	:	Hidrojen
<b>HCl</b>	:	Hidroklorik asit
<b>KC</b>	:	Karaciğer
<b>kD</b>	:	Kilodalton
<b>Mg</b>	:	Miligram

<b>ml</b>	:	Mililitre
<b>NH<sub>2</sub></b>	:	Amino radikal
<b>NO<sub>2</sub></b>	:	Azot dioksit
<b>P</b>	:	Fosfor
<b>Pb</b>	:	Kurşun
<b>Sb</b>	:	Antimon
<b>SDS</b>	:	Sodyum dodesil sülfat
<b>Se</b>	:	Selenyum
<b>Si</b>	:	Silisyum
<b>Sn</b>	:	Kalay
<b>SDS-PAGE</b>	:	Sodyum dodesil sülfat–poliakrilamid jel elektroforez
<b>Te</b>	:	Tellür
<b>TEMED</b>	:	N,N,N <sub>1</sub> ,N <sub>1</sub> - Tetra methylethylen diamine

## 1.GİRİŞ

Yapılan denemelerin ardından tam olarak 1951 yılında Chargaff tarafından hayatımıza giren heterosiklik bileşiklerin yaygın kullanımları mevcuttur ve bu bileşikler antifungal, antioksidan, antikanser, antitümör, antiviral gibi biyolojik aktivitelere sahip (Aytaç ve ark. 2009) olur tıpta, sanayide, farmakolojide yaygın kullanımları bulunmaktadır. Heterosiklik bileşikler canlı metabolizması için çok önemli bir yere sahip olup vücut içerisinde vitamin, hormon gibi sistemlerin yapısına katılır. Ayrıca heterosiklikler, birçok hastalıkta ilaç yapımında kullanılırlar ve yeni yapılan ilaçların %90'ına yakını heterosiklik bileşiklerden yapılır. Organik ve inorganik olarak sınıflandırılan bu bileşiklerin çeşitliliğinin çok olması yaygın kullanımlarının önemli sebeplerindendir (Saini ve ark. 2013).

Bu çalışmada kullanılan 3-metil-4-(3,4-dihidroksibenzenilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3-MTA**)'nın kimyasal yapısı şekil 1'de gösterilmiştir.



**Şekil 1.** 3-MTA'nın kimyasal yapısı (Koç ve ark., 2020)

Karaciğer vücut için çok önemli bir yer kaplayan organ olup vücuttaki işleyişe de büyük katkılar sağlamaktadır. Karaciğer bazı hormonların üretiminden sorumlu olduğu gibi safra, protein ve yağ üretimi açısından da önemli bir yere sahiptir. Bununla birlikte pek çok metabolik olayında sağlanmasında rol alır (Başaran, 2022).

Karaciğerde görülen herhangi bir hastalık veya doku zedelenmesi durumunda belirli testler yapılmaktadır ve bu gibi durumlardan bazı enzimler sorumludur. Başlıca transaminazlar arasında ALT ve AST yer almaktadır (Dali, 2022).

ALT ve AST değerleri karaciğer hasarı ve doku zedelenmesi gibi durumlarda belirleyici etkenlerdir. Bunların yanı sıra karaciğer yağlanması, hepatit, sarılık, bazı ilaç ve kimyasallara bağlı toksik etkiler ve bazı kalp hastalıklarına bağlı durumlarda bu değerlerin seviyelerinde değişimler gözlemlenir (Taşyürek, 2014).

ALT, AST, ALP ve GGT karaciğere özgü enzimler değildir. ALT-AST karaciğere dair bir hastalık durumuyla ilgili bilgi verirken, GGT-ALP safra yolunda tıkanıklığı gösterir.(elif paldır) ALT ve AST karaciğer hücrelerinde çok miktarda bulunurlar ve hücre zararının zarar görmesi durumunda bu enzimler kana karışır (Ghahari ve ark., 2022).

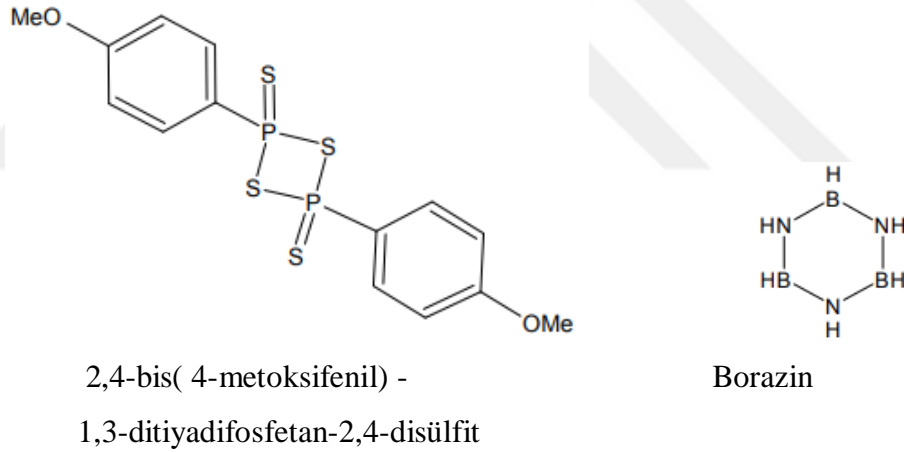
GGT ve ALP enzim seviyeleri karaciğer fonksiyonlarından ziyade kolestaz belirteçleridir. İki enzim seviyesi de tek başına bir hastalık üzerinde belirleyici bir etkiye sahip değildir. Transaminazlar çevreye, ırka, cinsiyete, ilaca vb. göre değişir ve birçok durumu etkiler örneğin: kullanılan ilacın karaciğerde transformasyonu veya atılımı nedeniyle karaciğer enzimlerinde kaçınılmaz bir artış görülür. Ayrıca ALT ve AST enzimlerinde dozla orantılı olarak belli bazı ağrı kesiciler bu enzimlerin seviyelerini yükseltir (Kaya, 2018).

Yapılan bu araştırmada yeni sentezlenen ve *in vitro* biyolojik aktif özelliklere sahip **3-MTA** bileşiğinin *Wistar albino* ratlarda karaciğer dokusu protein ekspresyonları ve ALT, AST gibi enzim düzeyleri üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

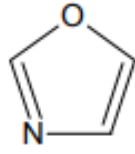
### 2.1. Heterosiklik Bileşikler

Heterosiklik bileşikler bir heteroatomu dahilinde oluşan organik bileşiklerdir (Al-Mulla, 2017). Bu bileşikler alifatik heterosiklik bileşikler ve aromatik heterosiklik bileşikler olmak üzere yapılarına göre iki gruba ayrılmaktadır (Ayvaz, 2021). Halkada yer alan atomlardan en az bir tanesi diğer atomlardan farklıysa bu halkaya heterohalka, bileşiklere ise heterosiklik bileşikler denilmekte ve heterosiklik bileşikler organik ve inorganik olarak adlandırılabilir, eğer halkada yer alan atomlardan en az bir atomun diğer atomlardan farklı ise ve buna rağmen halkada karbon atomu yer almıyorsa bu bileşikler inorganik heterosiklik bileşikler olarak adlandırılmaktadır ve inorganik heterosiklik bileşiklere örnek Şekil 2’de gösterilmektedir. (Yalçın, 2021).

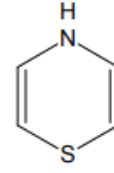


**Şekil 2.** İnorganik heterosiklik bileşiklerin kimyasal yapısı (Yalçın, 2021).

Halkadaki atomlar içerisinde en az biri diğer atomlara ek olarak C atomuna sahipse bunlar organik heterosiklik bileşikler olarak adlandırılır (Şekil 3) (Küçükyılmazlar ve Dali, 2005).



Oksazol

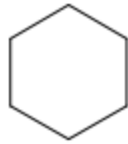


4-H-1,4-Tiyazin

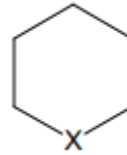
**Şekil 3.** Organik yapıya sahip heterosiklik bileşiklere ait kimyasal yapı (Yalçın, 2021).

Halkanın büyüklüğünü halkada yer alan atom sayıları belirlemektedir. Yaygın bir şekilde bulunan heteroatomlar nitrojen, oksijen ve kükürttür. Bu bileşiklerin içeriklerinde üç, dört, beş ve altı üyeli halkalar bulunmaktadır ve heterohalkalarda üst sınır bulunmamaktadır yedili, sekizli ve dokuzlu üyeliği olarak devam edebilmektedir. Bu heterosikliklerin yaygın olanların beş atomlu halka bulunduran pirol, furan ve tiyofendir (Mandour ve ark. , 2020). En küçük üyelik heterohalka üç atomdan meydana gelmektedir. Halkada yer alabilen bu atomlara heteroatom denilmektedir. Yukarıda bahsedilen yaygın heteroatomlara ek olarak fazla olmasada Se-, Bi-, P-, Te-, As-, Sb-, Sn-, Si-, Ge-, B- ya da Pb- atomları bulunmaktadır (Poturcu ve Demiralay, 2019). Bundan dolayı bileşiklerin halkalarındaki heteroatomların sayısı ve çeşitliliği yıllar geçtikçe artmaktadır (Erol, 2018).

Heterosiklik bileşiklerin oluşturulabilmesi için halka sistemi içerisinde yer alan metin grubunun yerini alabilecek herhangi bir heteroatom kullanılarak da sonuç alınabilmektedir.



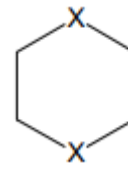
Sikloheksan



X=O Oksan

X=S Tiyan

X=NH Piperidin



X=O 1,4-Dioksan

X=S 1,4-Ditiyan

X=NH Piperazin

**Şekil 4.** Hetero gruplarına ait bazı örnekler (Yalçın, 2021).

Kimyada heterosiklik bileşiklerin gelişim tarihinden bahsedecek olursak; organik kimyanın gelişmesiyle 1800'lü yıllarda başlayarak 1818 yılında Brugnatelli'nin alloksanürik asitten izole etmesiyle devam etmiştir. Ardından 1832 yılında Dobereiner bir furan üretmiştir. 1834 yılında Runge kemiklerin kuru damıtılması yoluyla pirol elde etmiştir (Hossain, 2018) ve 1906 yılında Friedlander indigo boyayı sentezleyerek tarım endüstrisinde yer almasını sağlamıştır. 1936 yılında Treibs tarafından ham petrolden klorofil türevlerini izole etmiştir ve son olarak 1951 yılında Chargaff, heterosiklik bileşiklerin genetik koddaki rolünü açıklamıştır ve heterosiklik bileşikler bilimine kazandırılmıştır (Arora ve ark., 2012).

Organik kimyada yaygın kullanılan heterosiklik bileşikler, tıbbi kimya, tarım kimyasalları, malzeme kimyası gibi alanlarda çok yaygın kullanım alanına sahiptir (De ve ark., 2021) bu yüzden kimyacılar ve eczacılar tarafından sıklıkla kullanılmaktadır (Saini ve ark., 2013). Heterosiklik bileşikler organik kimyanın çoğunluğunu oluşturmakla birlikte diğer organik bileşiklerin sentezinde de rol oynar (Arora ve ark., 2012). Çok fazla işlevi bulunan bu bileşiklerin ilaçların keşfi ve geliştirilmesinde önemli rolü bulunmakta ve bu ilaçların yarısından çok daha fazlasının heterosiklik olduğu bilinmektedir (Shaker, 2011). Heterosiklikler, birçok hastalıkta ilaç olarak kullanıldığından dolayı tıbbi kimyada önemli ve geniş bir alana sahiptir (Saini ve ark., 2013). Ayrıca heterosiklik bileşikler doğada yüksek oranda bulunduğu bilinmekte ve canlı yapısında mevcut olan vitamin, hormon gibi biyomoleküllerin yapısına katılmada önemli rolü vardır (Çetin, 2021). Bununla birlikte heterosiklik bileşikler canlı metabolizmasında önemli bir role sahiptir ve yaşamın sürdürülebilirliği için gereklidir (Dede, 2006). Örneğin DNA ve RNA ve hemoglobin gibi birçok biyolojik moleküller de heterosiklik halkaya sahiptir (Al-Mulla, 2017). Bu bileşikler günlük hayatımızda da çok büyük uygulama alanına sahiptir bunlar ise dezenfektanlar, boya maddeleri, korozyon önleyiciler gibi malzemelerdir (Arora ve ark., 2012).

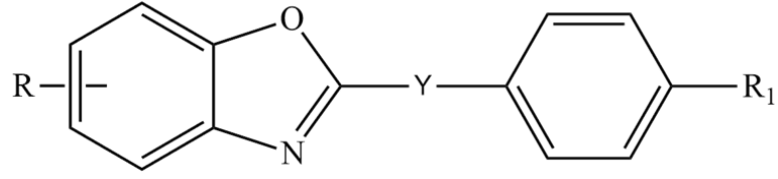
Heterosiklik bileşikler antifungal, antibakteriyel, antioksidanlar, antialerjikler ve antikanser (Aytaç ve ark., 2009) gibi biyolojik aktivitelere sahiptirler ve heterosiklik bileşikler bu aktivitelerin ilaç türleri heterosiklik yapı içerirler (Al-Mulla, 2017).

### 2.1.1. Antibakteriyel Aktivitesi

1950'lerden beri ilgili benzoksazol halkası üzerinde antibakteriyel etki ile ilgili olarak çeşitli çalışmalar yapılmıştır. 1950 yılında yapılan bir çalışmada 2-merkaptobenzoksazol bileşiğinin antibakteriyel etkisi araştırılarak bu bileşiğin oksazol halkasının indirgenmesiyle etkinin kaybolacağı belirtilmiştir (Ballio, 1950).

Diğer dönemlerdeki bir çalışmada, kükürt köprüsüne 2. pozisyondan halkaya bağlı bazı süstitüentler ile benzoksazol halkasının çalışmasında, bunlara ait bir takım Gram pozitif ve negatif bakteriler üzerinde bakteri öldürücü bir etki sağladığı anlaşılmıştır.

Diğer dönemlerdeki bir çalışmada, kükürt köprüsüne 2. pozisyondan halkaya bağlı bazı süstitüentler ile benzoksazol halkasının çalışmasında, bunlara ait bir takım gram pozitif ve negatif bakteriler üzerinde bakteri öldürücü bir etki sağladığı anlaşılmıştır. 2-P-dialkilaminoalkoksifenil benzoksazol türevi bileşiklerin kuarterner amonyum tuzları bazı mantar ve bakteriler üzerinde etki gösterdikleri bildirilmiştir. 2-(Paminometilfenil) benzoksazolün hidroklorik asit tuzun *Staphylococcus pyogenes*'e karşı antibakteriyel etkili oldukları belirlenmiştir (Muhammed, 2020). Daha sonraki yıllarda antimikrobiyal, özellikle de antitüberküler etki üzerine çalışmalar yapılmıştır. Temiz ve ark. (1998) yaptığı çalışmada N-(benzoksazol-2-il)-N'-feniltiyüere türevlerinin (Şekil 5) antitüberküler etkilerini araştırarak bu bileşiğin fenil halkasında para alkoksi grubu olduğunda etkinin arttığını ancak benzoksazol halkasının 6. konumunda alkoksi grubu olması halinde etkide bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (Temiz ve ark., 1998). 2,5-disüstitüe benzoksazol türevleri üzerinde yapılan bir antibakteriyel etki çalışmasında, tüm bileşiklerin *Streptococcus faecalis* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya uygulanan bir grup antibiyotiğe göre daha etkili olduğu ve *K. pneumoniae*'ye ise antibakteriyel etkisinin diğer birçok antibiyotik grubuna oranla etkisinin daha yüksek olduğu belirlendi ve daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda sentezlenen 5(6)-metil-2-süstitüe benzoksazol türevleri incelendiğinde etki için heterosiklik halkada konumlarının 5 ile 6 olduğu ikamelere göre etkisinin fazla olduğu, konum 2'de yer alan süstitüe gruplar antibakteriyel etkiyi değiştirmedeği saptanmıştır (Temiz ve ark., 2002).



R: CH<sub>3</sub>

Y: -, CH<sub>2</sub>,

C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>,

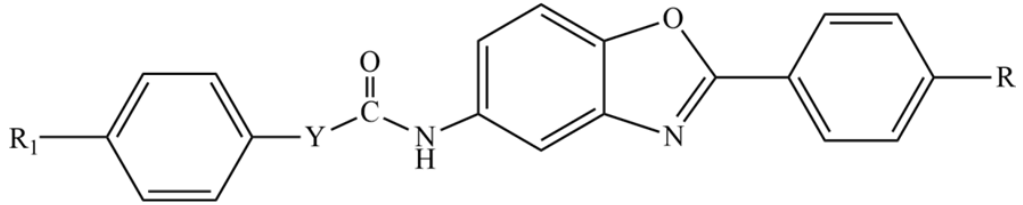
CH<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>S

R<sub>1</sub>: H, Cl,

Br, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>

**Şekil 5.** 5(6)-metil-2-sübstitüebenzoksazol türevlerinin kimyasal yapısı (Temiz ve ark., 1998).

Sentezi gerçekleştirilen 2-(p-sübstitüefenil)-5-(4-sübstitüefenil/benzil ya da benzer yapıları karbonilamino) benzoksazol türevlerin (Şekil 6) antibakteriyel etkileri incelendiğinde bazı türevlerin *P. aureginosa*'ya karşı etkileri referans ilaçlara kıyasla daha fazla etki gösterdiği tespit edilmiştir (Temiz ve ark., 2002).



Y: -, CH<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, OCH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>

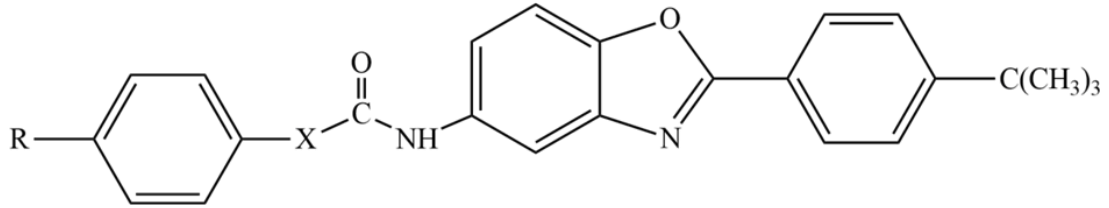
R: H, F, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

R<sub>1</sub>: H, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>

**Şekil 6.** Antibakteriyel etkili 2-(p-sübstitüefenil)-5-(4-sübstitüefenil/benzil veya benzer yapıları karbonilamino) benzoksazol türevleri (Temiz ve ark., 2002).

Yeni sentezlenen 5-(4-sübstitü benzamido/fenilasetamido)-2-(4-tert-butilfenil) benzoksazol türevi bileşikler (Şekil 7) antibiyotik dirençli ve duyarlı çeşitli Gram-pozitifve Gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyel etkileri incelendiğinde değişen konsantrasyonlarda (16-128 µg/ml) etki gösterdikleri tespit edilmiştir. Özellikle 5-(4-

bromofenilasetamido)-2-(4-tert-butilfenil) benzoksazol antibiyotik dirençli *Enterococcus faecalis* izolata karşı referans ilaçlara (gentamisin ve sülfat vankomisin) göre iki kat daha fazla etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu bileşikler *Mycobacterium tuberculosis* izolata karşı 8–128 µg/ml değişen MİK değerinde etkili oldukları saptanmıştır (Arisoy ve ark., 2013).



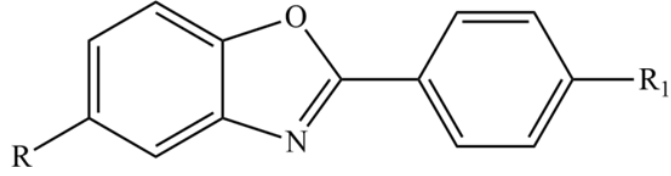
X: -, CH<sub>2</sub>

R: H, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, CN, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

**Şekil 7.** Antibakteriyel etkili 5-(4-süstitüe benzamido/fenilasetamido)-2-(4-tertbutilfenil) benzoksazol türevi bileşikler (Arisoy ve ark., 2013).

### 2.1.2. Antifungal Aktivitesi

Antifungal içeren bileşiklerin etkileri uzun yıllardır araştırılmaktadır. 1958 yılında yapılan bir çalışmada 2-merkaptobenzoksazol türevi bileşiklerin *Rhizotonia solani*, *Fusarium culmorum* ve *Alternaria tenuis* mantarlara karşı antifungal etkili olduklarının ortaya çıkarılmasıyla başlayan ve devamında da çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Sonraki yıllarda 2-(5-nitro-2-tiyazolil) benzoksazol türevlerle *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophyes* ve *Candida albicans* üzerinde yapılan antifungal etki çalışmasında 2. konumdaki nitrotiyazol etki için gerekli olduğu saptanmıştır (Strehlke ve Schröder, 1973). Benzer bir şekilde benzoksazol grubunun türevlerinden 2-((2-nitro-1,3,4-tiyadiazol-5-il)tiyo) bileşiğinin aynı mantarlara karşı etkili oldukları bulunmuştur. Ayrıca 2-((1-metil-5-nitro-1H-imidazol-2-il) metil)tiyo benzoksazol türevi bileşikler ile ilgili yapılan bir çalışmada *Trichomonas* türlerine karşı benzoksazol halkası içeren bileşiklerin en etkili olduğu bildirilmiştir. Sentezlenen 5-süstitüe-2-(4-süstitüefenil) benzoksazol türevler için *Candida albicans* üzerinde yapılan çalışma sonucunda antifungal etkili oldukları tespit edilmiştir (Şekil 8) (Yalçın ve ark., 1990).

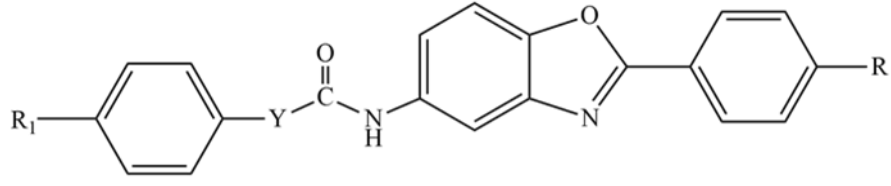


R: H, Cl, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>

R<sub>1</sub>: H, Cl, F, Br, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>,  
C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,  
NHCOCH<sub>3</sub>

**Şekil 8.** Antifungal etkileri araştırılan 5-sübstitüe-2-(4-sübstitüefenil) benzoksazol grubu türevlerinden olan bileşikler (Yalçın ark., 1990).

Bu bileşikler ile ilgili yapılan kantitatif yapı-etki ilişkisi analizler sonucunda benzoksazol halkasının elektron alıcı özelliğın artması ve heterosiklik halkanın 5. konumundaki sübstitüentin halkadan elektron çekici özellikte olmasıyla antifungal etkinin arttığı bildirilmiştir. Başka bir yapı-etki analizi çalışmasında 2. konumdaki fenil grubunun benzoksazol halkasına metilen köprüsü ile bağlanmasının antifungal etkiyi arttırdığı bildirilmiştir (Türker ve ark., 1990). Sentezlenen 2-(2-sübstitüeeetil) benzoksazol türevi bileşikler üzerinde gerçekleştirilen antifungal üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanan bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin fungusit aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır. 2- Metilbenzoksazol ve 6-kloro-2-metilbenzoksazol bileşikleri sentezleyip yapılan başka bir çalışmada iki bileşiğın *T. Mentagrophytes* ve türevi olan mantarlara karşı öldürücü etkilerin bulunduğu bildirilmiştir. Sentezlenen 2-(4-sübstitüefenil)-5-(4-sübstitüefenil/benzil ya da benzer yapıları karbonilamino) benzoksazol türevi bileşiklerin antifungal etkilerini *C. albicans* mantar üzerinde yapılan bir araştırmada incelendiğinde değışen değerlerde (12,5-50 µg/ml) etkili oldukları belirlenmiştir. Ayrıca 2. konumunda 4-tert butil sübstitüe fenil halkası bulunduğunda antifungal etki azalmıştır (Şekil 9) (Temiz ve ark., 2002).



Y: -, CH<sub>2</sub>,

C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>,

OCH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>

R: H, F,

C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

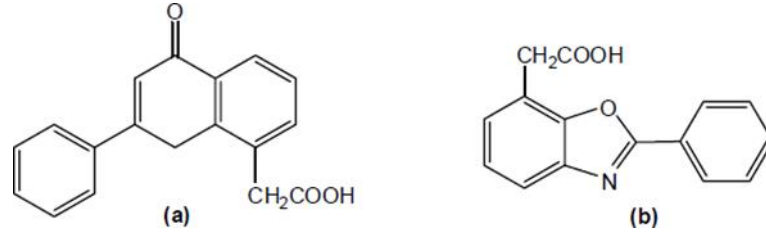
R<sub>1</sub>: H, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>

**Şekil 9.** Antifungal etkileri araştırılan 2-(4-süstitüefenil)-5-(4-süstitüefenil/benzil veya benzer yapıları karbonilamino) benzoksazol türevleri (Temiz ve ark., 2002).

### 2.1.3. Antitümör Aktivitesi

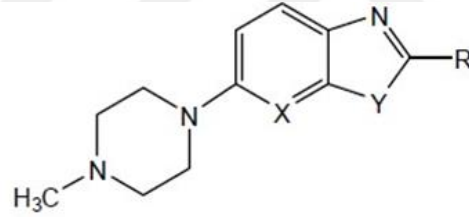
Kanser vücutta kontrol dışı hücrelerin büyümesiyle ve bununla birlikte vücudun diğer bölgelerine yayılması şeklinde ifade edilen hastalıkların tamamıdır. Kanser hücrelerinin bu derece kontrolsüz büyüme göstermeleri ve başka organlara yayılmaları ölümlerdeki oranında fazlasıyla artmasına sebep olmuştur. Bundan dolayı araştırmacılar da bu yayılımı ve artışı durdurmak adına bileşikler üzerinde çalışmalar yapmışlar ve bununla birlikte benzazol halkaları DNA yapısında bulunan halkalara benzer özellikler göstermelerinden dolayı anti tümör bileşikler üzerinde durulması gerektiği ve bu yönde çalışmalar geliştirilmesi gerektiği anlaşılmıştır (Gözde Yenice Çakmak, 2019). Anormal hücre büyümesi sonucu oluşan ve kolayca yayılan tümörlerin tedavisinde (Al-Mulla, 2017) heterosiklik bileşik içeren ilaçlarla tümör gelişimini engellemek ve öldürmek için kullanıldığı birçok çalışmada belirtilmektedir (Saini ve ark., 2013).

Atwell ve ark. (1989), yaptığı çalışmada sentezlenen birtakım flavon asetik asitin katı tümörler üzerine etkilerini incelemişlerdir ve bu çalışmanın sonucunda bileşiğin anti-tümör aktivitelerinin etkisiz olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 10).



Şekil 10. Flavon asetik asitin kimyasal yapıları (Atwell ve ark. 1989)

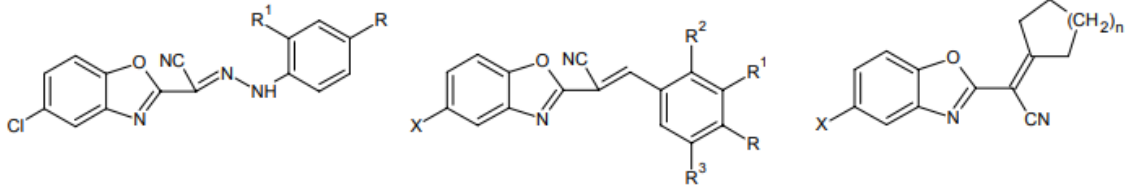
Rao ve Lown, 1991 yaptığı çalışmada Hoechst 33258 olarak adlandırılan bileşiğin bisbenzimidazol yapısından dolayı anti-tümör aktivitelerini incelemişlerdir ve sonuç olarak bu sentetik bileşiğin iyi bir anti-tümör özellik gösterdiğini gözlemlenmiştir (Şekil 11) (Rao ve Lown, 1991).



No	Y	X	R	No	Y	X	R
1 <sup>(a)</sup>	NH	CH		5	NH	N	
2	NH	CH		6	NH	N	
3	NH	CH		7	NH	N	
4	O	CH		8	NH	CH	

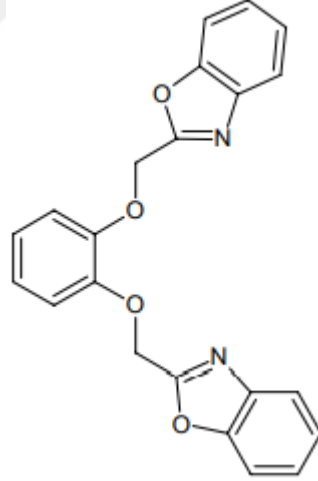
Şekil 11. Bisbenzimidazol türevi bileşiklerin kimyasal yapısı (Jauhari ve ark. 2008)

Yapılan bir başka çalışmada ise 2-[(arilhidrazono) siyanometil]-5-kloro benzoksazol, 2- [(ariliden)siyanometil]-5-halo benzoksazol ve 2-[(sikloalkilidin)siyanometil]-5- klorobenzoksazol bileşiklerinin antikanser etkilerin üzerine yaptığı çalışmada bu bileşiklerin anti-kanser aktivitelerinin olduğunu tespit etmişlerdir (Şekil 12).



**Şekil 12.** Benzoksazol türevi bileşiklerin kimyasal yapıları (Jauhari ve ark. 2008).

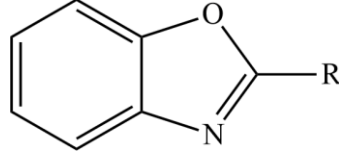
Jiang ve ark. (2010), 2-((2-((benzo[d]oksazol-2-il)metoksi)fenoksi)metil)benzoksazol (Şekil 13) bileşiği üzerine antitümör özellikleri üzerine çalışmışlardır ve sonuç olarak bu bileşiğin DNA'ya bağlanma eğilimlerinin olduğundan dolayı iyi bir anti-tümör aktivite sergilediğini tespit etmişlerdir



**Şekil 13.** 2-((2-((benzo[d]oksazol-2-il)metoksi)fenoksi)metil)benzoksazol bileşiğinin kimyasal yapısı (Jiang ve ark, 2010)

#### 2.1.4. Antiviral Aktivitesi

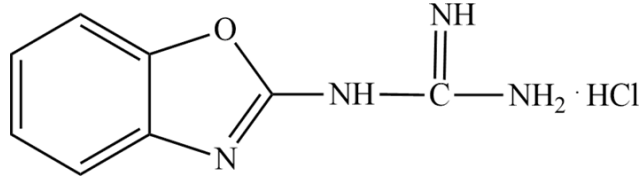
Süstitüe olmayan benzoksazol yapısının düşük ancak uzun süreli antiviral etkili olduğu 1948 yılında tespit edildikten sonra 2. konumunda süstitüefenil içeren benzoksazol türevi bileşiklerin de antiviral etkili oldukları saptanmıştır (Şekil 14).



R: SCH<sub>2</sub>COCOOH, 2-aminofenil. (Ulbricht, 1987)

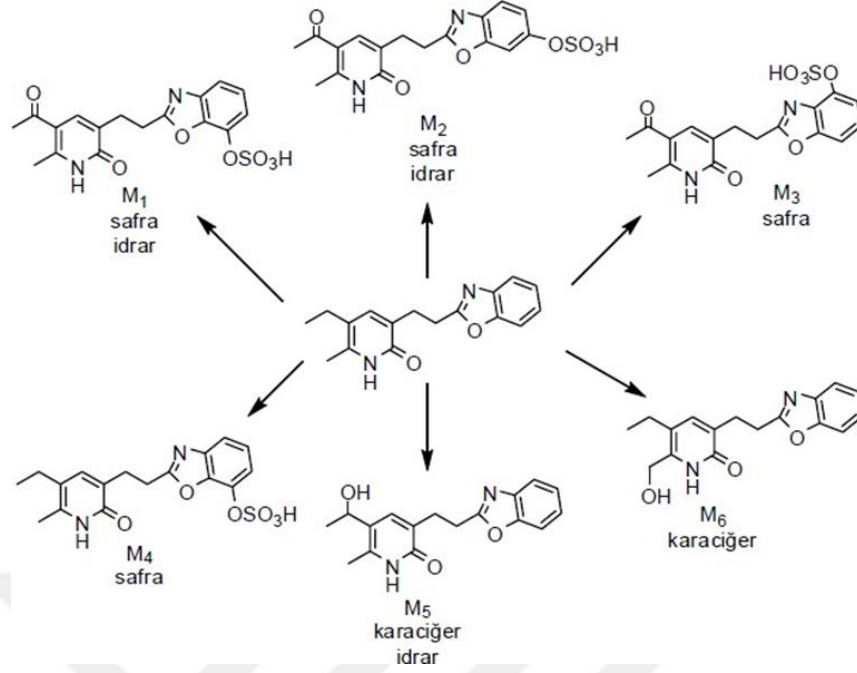
**Şekil 14.** Antiviral etkileri incelenen benzoksazol türevi bileşikler (Cutting ve ark., 1948).

Başka bir çalışmada 2-benzoksazolamidin yapısının HCl tuzunun antiviral etkisi incelendiğinde virüsün nükleik aside ve enzimleriyle hidrojen bağı oluşturarak replikasyonunu engellediği dolayısıyla da antiviral etkili olduğu saptanmıştır (Şekil 15) (Ulbricht, 1987).



**Şekil 15.** Antiviral etkili 2-benzoksazolamidinin yapısı (Balani ve ark., 1992)

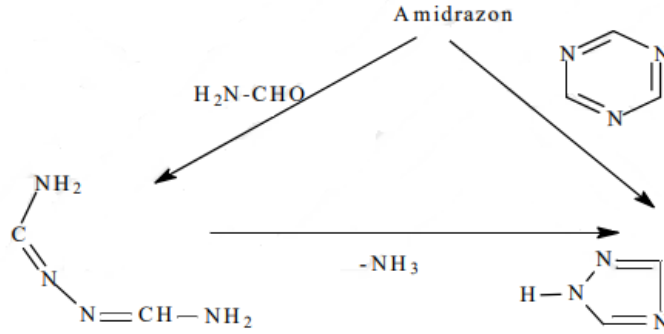
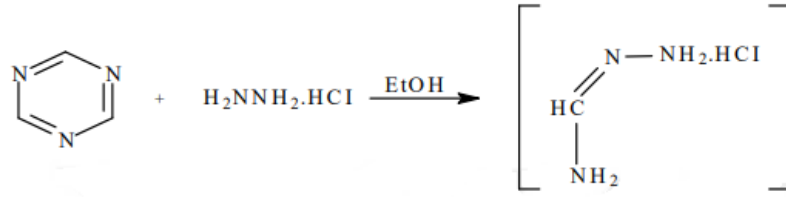
Balani ve arkadaşları (1992) yaptığı bir çalışmada 3-(2-(benzoksazol2-il)etil)-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-on (L-696-229) bileşimini sıçanlar üzerinde hepar metabolizmasına etkilerini incelemişlerdir (Şekil 16) ve bu çalışmanın sonucunda metabolitlerin oluştuğu tespit edilmiştir.



Şekil 16. L-696-229 bileşiğine ait metabolizma (Balani ve ark., 1992).

## 2.2. 1,2,4-Triazol Bileşikleri

Triazol halkası ile ilgili yapılan ilk çalışmalar 1885 yılında Pelizzari ve Bladin tarafından yapılmaya başlanmıştır Şekil 17 de gösterilen 1,2,4-triazol bileşikleri sentez yöntemleri Pelizzari ve Bladin'in başladığı çalışmalar sonucunda triazol bileşiklerin oluşum mekanizması gösterilmektedir (Grundmann ve Ratz, 1956).

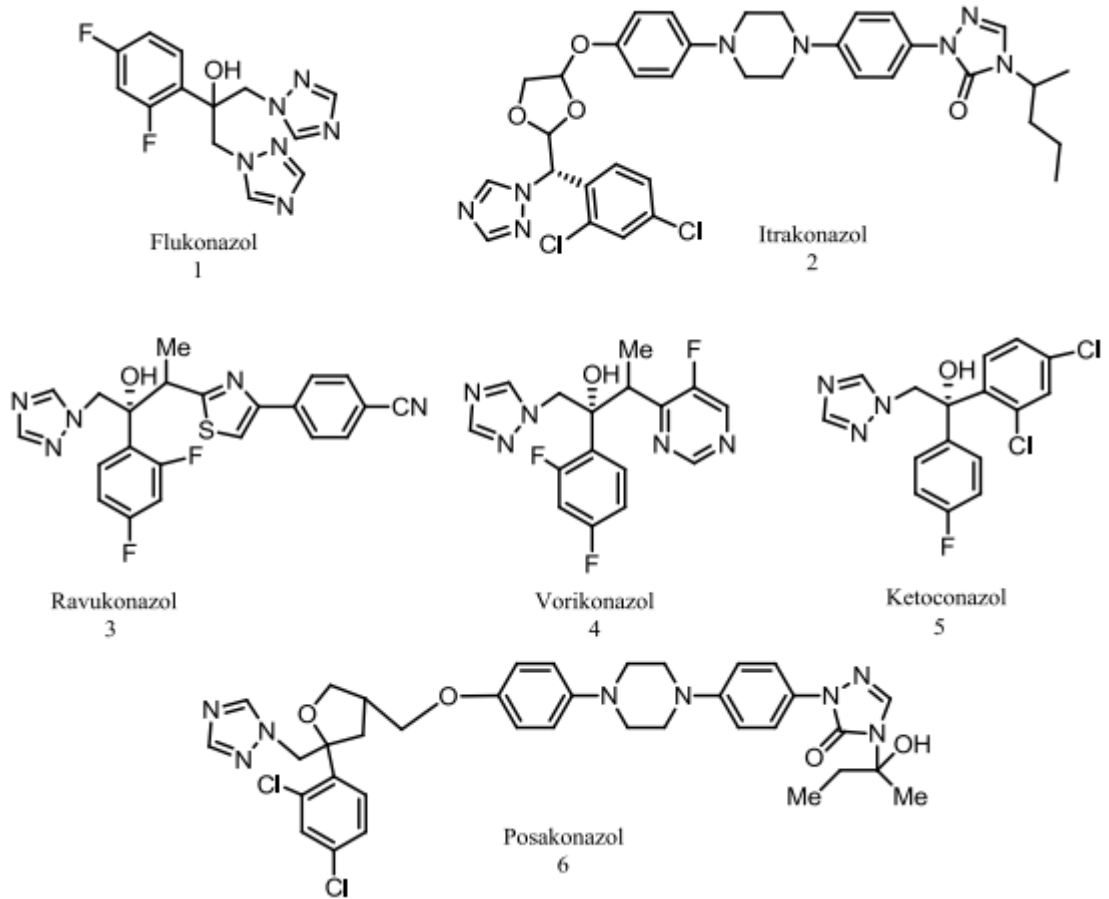


**Şekil 17.** 1,2,4-triazolün reaksiyona girmesiyle oluşan ürünler (İkizler, 1984).

Triazol ve türevli bileşikler anti-enflamatuar, analjezik, antioksidan, antimikrobiyal, antikanser ve birçok biyolojik aktiviteler gösteren çok geniş kullanım alanına sahip olan bileşiklerdir. Alprazolam (anksiyolitik ajan), Itrakonazol (antifungal ajanlar), Flukonazol, Ribavirin (antiviral ajan), Terkonazol ve Rizatriptan (antimigren ajan) gibi ilaçlar triazol çekirdeğine sahip olan moleküllerin en iyi örnekleri olarak bilinmektedir (Baytaş ve ark., 2012). Bu kullanımların dışında son zamanlarda birçok insanın ölümüne neden olan virüslerin (HPV-HIV) karşı dirençli antimikrobiyal aktivite de sergiledi görülmüştür ve triazollerin metal kompleksleri de ayrıca ovaryum, gırtlak, testis, mesane ve beyin tümörlerinin tedavi edilmesinde de antitümör aktivite sergilemiştir. Bu kullanımlara ek olarak farmakolojik aktiviteye sahip olan 1,2,4-triazoller, kemoterapi için kullanılan birçok farklı ilaçların yapısında da triazol bileşikler bulunmaktadır ve tarım alanında da kullanılan herbisit, fungusit ve bakterisit ilaçlarda da bulunmaktadır. Tekstil sanayisinde bazı triazol türevleri optik beyazlatıcı olarak da kullanılmaktadır. Özellikle de yapısı poliester ya da selüloz olan kumaşların beyazlatılmasında kullanılmaktadır (Atteya ve ark., 1982).

Antiviral, antifungal, antioksidan, ağrı kesici, antikanser gibi birçok biyolojik aktivite gösteren ve farmakolojik aktivitelere sahip olan Triazol bileşikleri, çok fonksiyonel heterosiklik bileşikler son yıllarda önemli çalışmalar içermektedir (Aytemiz,

2020). Flukonazol, ketoconazol, ravukonazol, itrakonazol, posakonazol ve vorikonazol ticari olarak kullanılan antifungal ilaç örnekleri aşağıdaki Şekil 18’de gösterilmiştir. (Akı ve Yalçın, 2003). Ayrıca 1,2,4-Triazololler zayıf asidik özellik gösteren bileşiklerdir. (Gupta ve Kumar, 1998).



Şekil 18. Triazol Yapısı (Domagk, 1935).

Beşli halka içerisinde üç azot atomu bulunan bileşikler triazol bileşikler olarak adlandırılmaktadır. Triazol halkası üzerinde azot atomunun bulunduğu konumda visinal ve simetrik olarak iki adet izomer triazol halkası bulunmaktadır ve ayrıca 1,2,4-Triazol bileşikleri genellikle 4H ve 1H izomerleriyle tautomerik karışım halinde bulunurlar. Çoğu ilacın üretiminde beşli halka grubunda yer alan 1,2,4-Triazol bulunur ve bu halkalı bileşiklerinin en çok bilinenleri Fluconazol, Ribavarin ve Alprazolam’dur (Ünal, 2009).

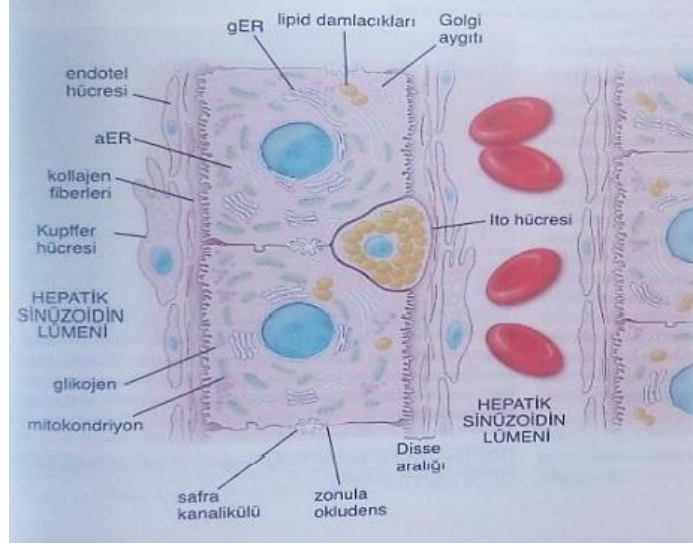
1,2,4-triazoller Friedel-Crafts alkillenmesi, sülfolama ve nitrolama gibi asidik koşulları isteyen sübstütüsyon reaksiyonlarını vermezler. Ancak 130 °C' sıcaklıkta formaldehitle 3- hidroksimetil-1,2,4-triazol bileşğini meydana getirirler (Alamgir, 2007).

### 2.3. Karaciğer

Karın boşluğunun sağ üst bölümünde yer alan karaciğer, bağırsak ve midenin üstünde, diyaframın ise altında yer almaktadır ve aynı zamanda deriden sonra vücudun en büyük bezi ve organıdır. Karaciğer safra üretimi ile birlikte sindirime yardımcı olur. Fibröz bağ dokusu bir kapsül ile kaplı olan karaciğer, doğrudan diyaframa ya da diğer organlara yapıştığı yerlerin dışında, seroz bir yapı kapsülü çevreler. Bağ dokusundan meydana gelmiş bir kapsül olan bir Glisson kapsülü ile çevrilidir (Yurdakul ve ark., 2005).

Kapsülü, Glisson Sinir ve damar kollarıyla parankimi ikiye ayırmakta ve karaciğer parankimi için destekleyici bir yapı sağlamaktadır (Aslan 2005). Safra kanalları yoluyla karaciğer, safrayı duodenuma boşalttığı için ekzokrin; protrombin, glikoproteinler, fibrinojen, globülinler ve albumin gibi glikoz sentezlemesi ve proteinleri, kana direkt olarak verdiği için endokrin bir bezdir (Junqueira ve ark., 1998).

Karaciğer stroma, parankim, disse aralıklar (perisinüzoidal aralıklar) ve sinüzoidlerden meydana gelmektedir ve ayrıca sinüzoidallerce ayrıştırılmış parankim, karaciğer hücre birimlerinden oluşmaktadır (Şekil 19). Bağ dokusu yapısında olan stroma, glisson kapsülü ile devam etmektedir. Stromanın içinde safra kanalları, sinirler, kan damarları ve lenfatik damarlar bulunmaktadır. Sinüzoidler, hepatosit katmanları arasında yer alan vasküler kanallardır ve sinüzoidal endotel ile hepatosit endotel arasında bir boşluk bulunmaktadır. (Ross ve Pavlina 2013).



**Şekil 19.** Karaciğerin yapısı (Ross ve Pavlina 2013).

Karaciğer vücuda alınan ilaçları ve toksik maddeleri metabolize ederek vücuttan atılması görevini yapar. Bağırsaklardan karaciğere giden damarlara (portal ven) geçen kan, bağırsaklardan birçok bakteriyi de beraberinde karaciğere getirir. Karaciğere gelen bu kan, bazı karaciğer hücreleri (Kupffer hücreleri) tarafından temizlenir ve ayrıca portal venler karaciğerin her iki lobuna geçiş sağlayarak burada birleştiklerinden dolayı esas safra kanalını barındırmaktadır (Demirel, 2016).

Karaciğerin görevleri arasında alınan ilaç ve toksik maddeleri metabolize etme ve bunları uzaklaştırma yer alır ve ayrıca bağırsaklar yoluyla portal vene geçişi sağlanan kan tarafından pek çok bakteriyi de karaciğere taşımaktadır. Bununla birlikte karaciğere geçişi olan kan, hepatositler aracılığıyla arındırılır ve portal ven karaciğerin iki lobundan geçip burada birleştiği için ana safra kanallarını da içerir. Karaciğer kompleks yapısı ile ayrıca iyi bir fizyolojisiyle belli başlı görevler içermektedir. Bu görevler içerisinde karaciğere ait en önemlisi zararlı toksik maddelerden arındırmasıdır. Karaciğere ait enzimler aracılığıyla toksik maddeler safra ve üre yoluyla atılırlar (Diraman, 2022). Karaciğer enerjinin sürekliliğine katkıda bulunur ve hayati özelliklerin gerçekleştirilmesindeki başlıca organdır. Karaciğerin belli başlı metabolik durumları şu şekildedir (Bıçakcıoğlu, 2014).

### 2.3.1. Karbonhidrat metabolizması

Karaciğere özgü karbonhidrat metabolizması; glikojen depolanması, galaktoz ve fruktozun glikoza dönüştürülmesi, glukoneogenez ve karbonhidrat metabolizması sırasında oluşan bir takım önemli kimyasallardır ve başlıca görevlerinden biri kan şekerini belirli bir seviyede tutmaktır (Ersoy, 2012). Karaciğer ve kaslar, tokluk zamanlarında glikozu glikojen olarak depolayabilmelerinden dolayı depolanan glikojeni açlık veya enerji gerektiğinde parçalayarak yeniden kullanılabilir (Bıçakcıoğlu, 2014). Ayrıca kasın aksine karaciğerde, glikojenin parçalanmasıyla oluşan glikoz-6-fosfat molekülünden fosfat grubunu uzaklaştıran ve böylece glikozu serbest bırakan bir enzim olan glikoz-6-fosfataz bulunur ve bunlara ek olarak kana serbest glikoz molekülleri sağlar ve kan şekerinin sabit değerler arasında kalmasını sağlar (Erhan ve Ergün, 2018). Ayrıca glikoza ihtiyaç duyan diğer organların serbest glikoz kullanmasını sağlar (O'Brien, 2009).

### 2.3.2. Lipid metabolizması

Karaciğer, yağ asitlerini ve nötr yağları sentezleyen ve parçalayan organ olduğundan dolayı kolesterol sentezi ve esterifikasyonu esas olarak karaciğerde meydana gelmektedir. Karaciğerin lipid metabolizmasındaki temel işleyişleri şu şekilde sıralanabilir: Yağ asitlerinin  $\beta$ -oksidasyonu ve asetoasetat oluşumu, yoğunluklarına göre lipoproteinler özellikle gilmikron gibi lipoproteinlerin üretimi, çok fazla sayıda lipoproteinlerin sentezi ayrıca kolesterol ve fosfolipidlerin yanı sıra karbonhidratları ve proteinleri yağlara dönüştürmek şeklinde işlevleri sıralanmaktadır (Ersoy, 2012). Vücuttaki diğer hücreler tarafından gerçekleştirilmesine rağmen, bazı işlemler esas olarak karaciğerde gerçekleşir ve aynı zamanda enerji kaynağı olarak kullanılan yağ asitlerinin oksidasyonu, büyük miktarlarda kolesterol, fosfolipit ve lipoproteinlerin sentezi ve proteinlerden ve karbonhidratlardan yağ asitlerinin sentezinin meydana gelmesinde karaciğerde gerçekleşmesinin dışında (Bıçakcıoğlu, 2014) vücut içerisinde tüm metabolik durumları gerçekleştiren karaciğerin görevlerinden biri de yağ asitlerinin düzenlenmesi ve bununla beraber lipoproteinler aracılığıyla başka organlara aktarılmasıdır (Kadim

Bayan, 2002). Lipit metabolizmasında çok önemli bir yere sahip olan karaciğer bununla birlikte hemen hemen bütün lipit gruplarında bulunan maddeleri içermektedir (Erhan ve Ergün, 2018).

### **2.3.3. Protein Metabolizması**

Karaciğer protein sentezinin gerçekleştiği merkezi organdır. Hepatositler sentezlenmesi gereken proteinlerin yanı sıra çeşitli plazma proteinlerini de sentezlemektedir ve karaciğer ayrıca birçok önemli proteinin sentezi ve metabolizmasında da görev alır. Albümin, transferrin, seruloplazmin, haptoglobin vb., taşıma ve bağlayıcı proteinlerdir (Bıçakcıoğlu, 2014). Karaciğerin protein metabolizmasındaki temel işlevleri, amino asitlerin deaminasyonu, vücut sıvılarından amonyağın uzaklaştırılması ve üre oluşumu bunların yanı sıra albümin gibi plazma proteinlerinin oluşumu, amino asitlerin ve vücuttaki metabolik olaylar için önemli olan diğer maddelerin dönüştürülmesi şeklinde sıralanmaktadır. Bunun yanı sıra karaciğer aminoasitlerin açısından da önemli bir etkiye sahiptir ve bununla birlikte aminoasitten bir amino grubunun ayrılması ve transferaz olayları neticesinde amonyağı üreye çevirir ve kandaki pH seviyesinde değişime engel olur (Soyder, 2008). Bu toksik maddenin üreye çevrilmediği durumlarda, alfa ketoglutaratı glutamata dönüştürerek beyindeki dönüşümü ve solunumu inhibe etmek gibi diğer işlevleri de yerine getirmektedir (Elif Paldır, 2017).

### **2.3.4. Safra Metabolizması**

Karaciğer, steroidleri vücuttan uzaklaştırmak için gerekli safra asitlerini sentezler ve ortalama günlük 600-800 ml safra üretimini sağlayan bir organdır (Bıçakcıoğlu, 2014). Safra, esas olarak konjuge bilirubin, safra pigmentleri, safra asidi birçok metabolitten oluşan bir karışım olmasından dolayı ve safra; yağlar, elektrolitler, organik anyonlar ve safra asitleri içerir ve safra karaciğer parankiminden birleşerek hepatic kanalları oluşturan safra kanalları vasıtasıyla taşınır ve sonrasında kistik kanal safrayı konsantre olduğu safra

kesesine taşır (Ersoy, 2012). Karaciğerin kolesterol haznesinde toplanan kolesterolün belli bir bölümü safra asitlerine, kolik asit ve deoksikolik aside dönüştürülmekte ve ayrıca karaciğer, kolesterolden safra asitlerini sentezler ve safra, kolesterolün vücuttan uzaklaştırılmasını sağlar (Molino, 1991).

### **2.3.5. Karaciğer Enzimleri**

Karaciğer enzimleri denildiğinde, akla ilk gelenler ALP (alkalen fosfataz), ALT (alanin aminotransferaz, eski terminolojide SGPT), eski terminolojide SGOT) ve AST (aspartat aminotransferaz'dir. Yukarıda verilen ilk enzim safra kanalı epitel hücrelerinde sentezlenirken son iki enzim ise hepatositlerde sentezlenmektedir (Şentürk ve ark., 2004). Kronik karaciğer hasarı ya da akut sonrası bu enzimler kanda artış göstermektedir. Hepatosellüler hasarın, hepatobilier tıkanmadan ayrılması, karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde büyük önem taşır. ALT ve AST karaciğer parankiminin zarar görmesi ile ilişkili hastalıklarda faydalıdır ve karaciğerin iltihaplanması olayı sırasında ALT seviyeleri, en belirgin şekilde yükselmiş transaminazlardan biri olan AST değerlerinin üzerine çıkar ve ayrıca ALT'nin AST'ye oranı, çok fazla hücrenin zarar görmesi üzerine artan mitokondriyal AST sekresyonu nedeniyle artar. (Ersöz, 2002). ALT ve AST hepatosellüler hasar hakkında bilgi verirken GGT ve ALP ise kolestazi göstermektedir. Bu enzimler sadece karaciğer ve safra yollarına özgü değildir. ALT/AST, GGT, ALP enzimleri yalnızca karaciğerde olan enzimler değildir. ALT/AST karaciğer hücrelerine dair hasarı gösterirken, GGT/ALP safra yolunda tıkanıklığa işaret göstermektedir (Elif Paldır, 2017).

#### **2.3.5.1. Alanin Aminotransfer (ALT)**

Hepatositler karaciğer hücrelerinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır ve enzim bakımından da zengin hücrelerdir. Ayrıca organizmanın en çeşitlilik gösteren ve en aktif enzimatik aktivitesine sahiptir. Hepatositler herhangi bir sebep yüzünden nekroza

uğramaları ve yaralanmaları durumunda bu enzimlerinde sirkülasyondaki düzeyleri artar. Ayrıca ALT bu enzimlerin hücre içi sıvı içerisinde yer alan en klasik olanıdır. (Şentürk ve ark., 2004). ALT, tam olarak karaciğer hücresinin sitozolünde bir araya gelir ve toplamda yapısında 496 amino asit olduğu bilinmektedir (Azer ve Moriles, 2020).

Glutamik piruvat transminaz olarak bilinen Alanin aminotransferaz, glutamik asitten amino grubunu piruvat aside transfer ederek alanin ve bir  $\alpha$ -asit olan  $\alpha$ -ketoglutarik asit oluşturmaktadır ve bu reaksiyonda tersiniridir.

Piruvik asit + glutamik asit  $\rightleftharpoons$   $\alpha$ -ketoglutarik asit + alanin  
(Atasağunil, 1965).

Diğer transminazlar ile birlikte alanin aminotransferaz interorgan azot ve amino asit kalabolizmasında önemli rol oynar. Ayrıca alanin aminotransferaz sitoplazmatik bir enzim olarak da bilinmektedir. Hepatoselüler membran permeabilitesinin artışında alanin aminotransferazın hücre dışına salınımı artmaktadır. Yüksek serum hepatoselüler hasarın alanin aminotransferazda hasarın şiddetli olduğunu göstermektedir ve bunun dışında önemli bir boyutta karaciğer hücre yıkımı gerçekleştiğinde görülen karaciğer hastalığında, enzim salgılamaya yetecek kadar hücre bulunmadığında ALT seviyesindeki değerler normal kalabilir (Taşyürek, 2014). Transferazlar grubunda yer alan alanin aminotransferaz aspartat aminotransferaz ile beraber albumin metabolizmasında görev almaktadır (Ghahari ve ark., 2022).

Sitoplazmada, alanin aminotransferaz,  $\alpha$ -ketoglutaratın piruvat ve L-alanin ve glutamata dönüşmesini katalize eder. Alanin aminotransferaz, piridoksal 5'-fosfata ve birçok aminotransferaza sıkıca bağlanan bir kofaktördür ve aspartat aminotransferaz gibi yetersiz vitamin B6 alımı, enzim aktivitesinin azalmasına neden olur Sıvıda alanin aminotransferaz aktivitesi olmasına rağmen, spinal ve serum çok düşük renal spesifik aktivitesi yüzünden alanin aminotransferaz aktivitesi idrarda olmaz. Spesifik izoenzimleri yoktur ve serum ALT 1950 yıllarından beri karaciğerde bir hasarın olduğuna işaret eden bir gösterge olarak bilinmekte dolayısıyla alanin transaminaz (ALT), karaciğere dair herhangi bir hastalıkta çoğunlukla kullanılan serum belirleyicidir (Liu ve ark., 2014).

### 2.3.5.2. Aspartat Aminotransferaz (AST)

Daha önceleri klinik sebeplerle serumda sık sık bakılmasından dolayı AST, serum glutamic oxalacetic – transaminase şeklinde de belirtilmektedir. Ayrıca aspartat aminotransferaz spesifiği olmayan bir enzimdir (Atasağungil, 1965). Hepatositlerde, iskelet kaslarında, plasentada, kalp kasında ve böbrek dokusunda bulunmaktadır. Bu dokularda, serum aspartat aminotransferaz konsantrasyonunda nekroz geliştiği için artış görülmektedir. Hepatositlerin içerisinde yer alan aspartat aminotransferazın yaklaşık olarak %60 ile 80'i mitokondri içinde yer alırken, geriye kalan diğer kısmı ise çözünür halde sitoplazma içerisinde yer almaktadır. aspartat aminotransferazın mitokondriyal şeklinin salınması için membran permeabilitesinin değişmesine sebebiyet veren zarara oranla daha fazla bir değişim gerekmektedir dolayısıyla bunun sonucundaki artış, alanin aminotransferaz yükselişinden daha sonra aspartat aminotransferaz aktivitesinde gerçekleşmektedir. Aspartat aminotransferazın konsantrasyonunda ki artış hepatosellüler hastalıklarda yaygın olarak görülmekte ve aspartat aminotransferaz hepatosit hücre zarında meydana gelen bir zedelenmeden sonra kana geçmektedir (Cupaiolo ve ark., 2022).

Aspartat aminotransferaz karaciğerin yanı sıra pankreas, kan hücreleri, çizgili kaslar ve beyinde de bulunmaktadır. Aspartat aminotransferaz aşağıda yer alan reaksiyondaki gibi kimyasal yapıyı değiştirmektedir



Aspartat aminotransferaz (AST),  $\alpha$ -ketoglutarat'ın oksaloasetat, L-aspartat ve glutamata transaminasyonunu katalize etmektedir ve piridoksal 5'-fosfat, B<sub>6</sub> vitaminin aktif metaboliti olan aspartat aminotransferaza sıkı bir şekilde bağlanan bir kofaktör olmasının yanısıra ayrıca enzimin aktivitesinde şarttır ve belirtilen vitaminin yetersiz alınması enzimlerde düşüşe yol açmaktadır. Aspartat aminotransferazın mitokondrial (AST2) ve sitozolik (AST1) iki izoenziminin çok sayıda formları vardır. Birçok yumuşak

dokuda Aspartat aminotransferaz bulunduğu için (kalp kası, karaciğerde yüksek konsantrasyonda, iskelet kasları, böbrekler ve eritrositlerde) serum seviyesindeki artış yumuşak dokunun zarar gördüğünün işaretidir ancak organlar için belirleyici bir enzim olarak görülmemektedir. (Turgut, 2000).

AST seviyesindeki artış kliniksel açıdan iyi yorumlanmalı ve bununla birlikte bu enzimin artışı çoğunlukla şu üç şekilde yorumlanmaktadır:

- Normal değerinin 5 katından daha az artış (hafif oranda artma)
- Normal değerinden 5 ile 15 kat arasında (orta oranda artma)
- Genel olarak olması gerekenden 15 kat fazla (ciddi derecede artma) olacak şekilde ele alınabilir.

Bazı bitki ve ilaçlar ile toksinler AST artışına yol açmaktadır ve bunun yanı sıra bunların kullanılmasından kaynaklanan aminotransferaz artışı gibi daha zararsız durumlara sebep olmasının yanında karaciğer yetmezliğine varacak ağır sonuçlara kadar gidebilir. Aminotransferaz artışı, toksinler ve diğer türlerin alımından sonra yaklaşık olarak 1-2 ay sonra gerçekleşebilmektedir (Ersoy, 2012).

### **2.3.5.3. Gama Glutamil Transferaz (GGT)**

Esas olarak hücre zarında bulunan ancak sitoplazmada az oranda bulunan glikoprotein yapılı bir karaciğer enzimidir ve karaciğer fonksiyon testleri için kullanılır (Kale, 2019). GGT, özellikle hepatositlerde, safra kanalı epitel hücrelerinde, bunun yanında böbrek, seminal veziküller, pankreas, dalak, kalp ve beyinde bulunmaktadır (Bayraktar ve Coşar, 2019) ve bunun yanı sıra daha az oranda, GGT amino asit metabolizmasında önemli bir yere sahip enzimidir (Turgan ve ark., 1996). Bu enzimin bulunduğu organlarda meydana gelen hasarlarda ve patolojilerde serum GGT seviyelerinde artış olur (Savaş, 2014).

Pankreas hastalığı, kalp krizi, böbrek yetmezliği, kronik KOAH hastalığı, diyabet ve alkolün aşırı tüketilmesinde fazla oranda GGT'ye rastlanır (Ersoy, 2012) ve yanı sıra fenitoin ve barbitüratların kullanımına bağlı olarak GGT'de fazla artış gözlemlenir (Bayraktar ve Coşar, 2019). Diğer karaciğer enzimleri ile birlikte yüksekliği, GGT'nin kaynağının karaciğer olduğunu düşündürmektedir. Karaciğer kaynaklı hastalıklardan olan hepatit durumunda GGT'de çok fazla bir artış görülür ve bu yüksek GGT'ye ek olarak, özellikle AST/ALT oranı 2'den fazla olduğunda alkol kaynaklı karaciğer hastalığından söz edilebilir. Ayrıca tıkanma sarılığı ve safra yolu hastalıklarında GGT seviyesi yüksek bir seviyeye ulaşır hatta bu durum 5 ile 30 kat aralığına kadar yükselebildiği bilinmektedir (Kale, 2019). Yenidoğanların GGT seviyeleri erişkinlere oranla 6-7 kat daha yüksektir ve 5.aydan sonra erişkin seviyelerine düşer. ALP'den daha duyarlı bir kolestaz göstergesidir (Savaş, 2014). GGT enzimlerini çevresel etkenlere bağlı olarak değişimler gösterebilir ve genetik faktörler olan yaş, cinsiyet, ırk gibi etkenlere bağlı olarakta değişebilmektedir. Bazı sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalara göre kansere sebebiyet veren dietil nitrosamine maddesi verildiği durumda GGT enzim seviyelerinin ortalama 2 katına çıktığı tespit edilmiştir (Kale, 2019). Ayrıca karboksil terminali gruplarına bağlanan bir enzim olan ggt antioksidan metabolizması adına görev alır. Mikrozomal sitozol (%5) ile membranlar da (%95) bulunur. Serum Gama Glutamil Transferaz aktivitesi birincil olarak karaciğer orjinlidir (Karagül ve ark., 2000). Ayrıca karboksil terminali gruplarına bağlanan bir enzim olan GGT antioksidan metabolizması adına görev alır.

#### **2.3.5.4. Alkalen fosfataz Enzimi (ALP)**

Vücutta yaygın olarak bulunan alkalen fosfataz enzimleri yoğun olarak kemik ve karaciğerde bulunmaktadır (Bülbül ve ark., 2017). Karaciğer, böbrek ve kemik özellikle TNAP bakımından zengin olduğundan dolayı bunlar özellikle ALPL (ALP-liver) olarak ifade edilmektedir (Bayramlı, 2016). Bu sebepten yüksekliği genel olarak karaciğer ve kemik kaynaklı olduğu bilinmektedir (Bayraktar ve Coşar, 2019). Alkalen fosfataz (ALP) bitki, hayvan ve insanlarda bulunan bir enzim olup bitkilerle kıyaslandığında hayvan ve insanlarda daha fazla bulunabilen bir enzimdir. Ayrıca insanlarda dört gende

ALP izoenzimi kodlanmaktadır. Bunlardan üç tanesi doku spesifik olan ALP'ler plasenta, germ hücreleri ve bağırsakta üretilmektedir. Bir tanesi ise doku spesifik değildir ve herhangi bir dokuya özgü olmayan ALP (TNSALP, TNAP) şeklinde isimlendirilmektedir. Doku spesifik olan ALP izoenzimlerinin eksiklikleri HPP ye neden olmadığı bilinmektedir (Bayramlı, 2016).

ALP yüksekliğine sebep olan bazı durumlar şunlardır diabetes mellitus hastalığı olan bireylerde, çocuklarda, 40 ve 65 yaş arasında olan bireylerde (Savaş, 2014) bununla birlikte safra yolu tıkanıkları, hepatit, kronik böbrek yetmezliği, lenfoma ve kemik yetmezliği hastalığına sahip insanlarda ALP seviyesinde yükselme gözlemlenebilmektedir (Ersoy, 2012). Bu yüksekliklere ek olarak bazı ilaçlardan dolayı da ALP seviyesinde artışa sebep olmaktadır bu ilaçlar anabolik steroidler, karbamazepin ve bazı bitkisel ilaçlar olarak bilinmektedir (Sharma, 2022).

Karaciğer, böbrek ve kemik özellikle TNAP bakımından zengin olduğundan dolayı bunlar özellikle ALPL (ALP-liver) olarak ifade edilmektedir (Bayramlı, 2016).

### **2.3.6. Ratlar Üzerinde ALT Enzim Seviyelerindeki Değişen Durumlar**

ALT 1950lerden itibaren karaciğerde bir hasarın olduğunu belli eden ve hasarın tespit edilmesinde yardımcı olarak kabul edilmiştir. Bazı araştırmalar ve çalışmalar neticesinde toksik etkiler (Lecavalier ve ark., 1994), karaciğer dokusunda hasar, böbrekte meydana gelen zedelenme, yüksek seviyede ısı, beslenme şekline bağlı bazı bozulmalar, stres kaynaklı gibi durumlar karşısında ALT seviyesinin ratlar üzerinde değişimi görülmüştür (Çevik, 1997).

AST ve ALP, sıçan karaciğer hasarının belirlenmesinde iki önemli enzim olarak dikkat çekmiştir. Adından da anlaşılacağı gibi, alanin ve aspartat amino gruplarını alfa-ketoglutarat'a getirirler. Bunun sonucunda AST ve oksalik asit, glutamik asit ve ALT ve korpus luteum oluşur. B6 vitamini, her iki enzim için de bir kofaktördür. AST, karaciğerin yanı sıra beyin, kalp, pankreas, kas, beyaz kan hücreleri, kırmızı kan hücreleri, böbrekler

ve akciğerlerde yoğunlaşır. AST'den farklı olarak ALT sadece karaciğerde yoğunlaşır. Hepatositlerde bulunan AST'nin %80'i mitokondride bulunur.

Sıçanlarda karaciğerde oluşan hasarı belirlemede AST/ALT enzim değerlerinin önemi büyüktür ve ayrıca belli olduğu gibi alanin ve aspartat amino gruplarını alfa-ketoglutarat'a getirirler. Bunun yanı sıra B6 vitamini hem ALP hemde AST aktivitesini hızlandırır. Ayrıca AST karaciğerin yanı sıra kalp, beyin, pankreas, böbrek ve akciğer, beyaz ve kırmızı kan hücrelerinde de yoğun bir şekilde bulunmakta ve bunun dışında ALT AST'den farklı olarak yalnızca karaciğerde yoğunlaşır. Karaciğerde olan AST'nin %80'i mitokondride yer almakta ve bunun aksine ALT'nin baskın formu mitokondri yapısında bulunmayanıdır dolayısıyla karaciğer hücrelerinde membran hasarı oluşmuş mitokondriyal membran hasara uğramamış olduğunda ALT ile AST seruma karışır (Aşcıoğlu, 2005).

### **2.3.7. Ratlar Üzerinde AST/ALP Enzim Seviyelerinde Değişen Durumlar**

AST/ALP enzim seviyelerine dair görülen değişikliklerle alakalı çalışmalar sonucunda stresin, böbrek ve karaciğer dokularında oluşan zedelenmelerin, toksik etki yaratacak maddeler gibi etkenlerin bu enzim düzeylerinde farklılıklar yaratmıştır (Lecavalier ve ark., 1994).

ALT/AST değerleri karaciğere dair görülen hastalıklar ile herhangi bir karaciğer rahatsızlığı bulunmayan bireylere bakıldığı zaman bu enzim seviyelerinde çok artış gözlemlenmektedir. Ayrıca alkole bağlı karaciğer hasarında bu iki enzimin oranlarında artış meydana gelmekte ve bunun dışında artan bu oran alkole bağlı olmayan hastalıklarda daha az görülmektedir. Aminotransferazlar iltihabik hepatitlerin düşük seyreden durumlarında, ilacın sebebiyet verdiği hepatitlerde normal bir seviyede artmaktadır (Samir ve ark., 2004).

Serum transaminazları karaciğer yağlanması, siroz, karaciğer hastalığı, alkolsüz yağlanma, kolestaz ve karaciğer tümörlerinde hafif yükselir ve bunun yanı sıra

mitokondriyal membranlar da daha şiddetli hepatosit hasarında hasar görür ve mitokondriyal AST'yi serbest bırakır. Sonuç olarak, AST ile ALT seviyelerinde bir artış gözlemlenir (Dolar, 2002). ALT ve AST enzim düzeylerindeki değerler karaciğer hastalıklarının bazılarında teşhis için yardımcı etkenlerdir. Piridoksal 5-fosfat vitaminin eksikliği alkole bağlı karaciğer hastalıklarında rastlanır ve bu vitamin, aminotransferazların üretiminin gerçekleşmesi için gerekli olduğu gibi hepatik ALT'yi daha da azaltır ve bu oranı arttırır (Samir ve diğerleri, 2004).

Alkolün etki ettiği karaciğer hastalığı ve alkolün etki etmediği hastalıkların ayrımının yapılabilmesi için bazı çalışmalar yapılmış ve bunun sonucunda AST ile ALT değerlerine bakılması gerektiği anlaşılmıştır. Ayrıca, alkol kaynaklı karaciğer hastalığında AST enzim değerinin ALT enzim değerine oranla çok daha artış göstermiştir. AST ile ALT arasındaki oran 1'den küçükse alkolün tüketimiyle ilişkisiz, 1.5'ten büyükse karaciğerde yaşanan hasarın alkol kaynaklı olduğu kabul edilmelidir (Samir ve ark. 2004) ve mitokondriyal AST'nin toplam AST'ye oranı, alkolün neden olduğu hepatiti başka sebeplerden meydana gelen karaciğer hastalıklarından ayırt etmek için kullanılır. Herhangi bir hasarın oluşmadığı durumlarda oran  $AST/ALT=1$  olacak şekilde olup bazı gelişen durumlarda ise biraz artabilmektedir. ALT enzim seviyesinin normal düzeylerde seyrettiğinde 1'e 3 oranı tanısaldır. Bunun dışında alkolik hepatitte AST ile ALT seviyelerinde orta düzeyde bir artış görülmektedir (Li ve ark. 2004).

Alkolün etki ettiği karaciğer hastalığı ve alkolün etki etmediği hastalıkların ayrımının yapılabilmesi için bazı çalışmalar yapılmış ve bunun sonucunda AST ile ALT değerlerine bakılması gerektiği anlaşılmıştır. Ayrıca, alkol kaynaklı karaciğer hastalığında AST enzim değerinin ALT enzim değerine oranla çok daha artış göstermiştir. AST ile ALT arasındaki oran 1'den küçükse alkolün tüketimiyle ilişkisiz, 1.5'ten büyükse karaciğerde yaşanan hasarın alkol kaynaklı olduğu kabul edilmelidir (Samir ve ark. 2004) ve mitokondriyal AST'nin toplam AST'ye oranı, alkolün neden olduğu hepatiti başka sebeplerden meydana gelen karaciğer hastalıklarından ayırt etmek için kullanılır. Herhangi bir hasarın oluşmadığı durumlarda oran  $AST/ALT=1$  olacak şekilde olup bazı gelişen durumlarda ise biraz artabilmektedir. ALT enzim seviyesinin normal düzeylerde

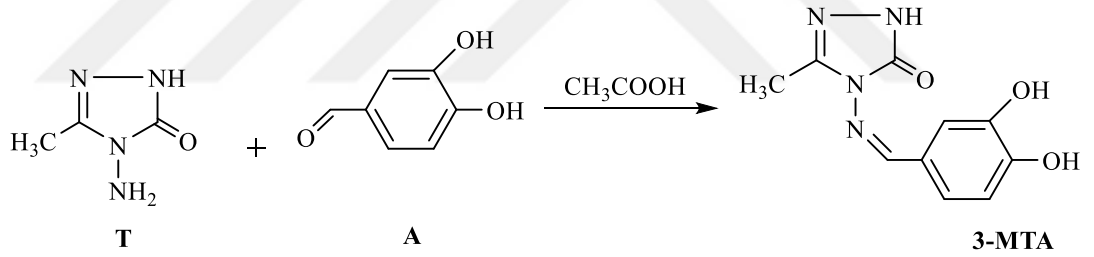
seyrettiğinde 1'e 3 oranı tanısaldır. Bunun dışında alkolik hepatitte AST ile ALT seviyelerinde orta düzeyde bir artış görülmektedir (Li ve ark. 2004).



### 3. MATERYAL METHOD

#### 3.1. Bileşğin sentezi

Bu çalışmada kullanılan 3-metil-4-(3,4-dihidroksibenzenilidenamino)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (**3-MTA**) bileşiği 2006 yılında Yüksek ve ark. tarafından sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 20). 3-Metil-4-amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on (10 Mmol) (T) bileşiğinin yuvarlak dipli bir balonda 15 ml asetik asitte çözüldükten sonra üzerine 3,4-dihidroksibenzaldehid (10 mmol) (A) ilave edilerek geri soğutucu altında 1,5 saat reflaks edilmiştir. Çözelti sonra bir erlene alınmış ve saf su ilave edilerek çöktürülmüştür. Karışım bir gece buzdolabında bekletilmiş ve çöken ham ürün süzülerek, saf su ile yıkanmış, desikatörde CaCl<sub>2</sub> üzerinde vakumda kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir. Ele geçen kristaller (% 92 verim) aynı çözücüden birkaç kez daha kristallendirilip vakumda kurutulduktan sonra **3-MTA** bileşiği olarak tanımlanmıştır.



Şekil 20. 3-MTA bileşiğinin oluşum mekanizması (Yuksekk ve ark., 2006)

#### 3.2. Deneysel Dizayn

Yapılan bu çalışmada hayvan materyali olarak erkek Rat (*Wistar albino*) kullanılmıştır. Bu çalışma ile ilgili olarak Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan çalışma izni alınmıştır (Sayı: 2021/105). Bu çalışma için kullanılacak ratlar 4-5 aylık ratlar grubuna ait olup 4 grup olacak şekilde ayrıldı ve her grupta 7 adet rat rastgele bir biçimde gruplandırıldı. Hayvanlar adaptasyon dönemlerinde ve deney

esnasında  $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$  sıcaklıkta, %60-65 düzeyinde nem içeren, 12/12 aydınlık/karanlık periyodunun sağlandığı koşullarda, *ad-libitum* olarak beslenmiştir.

- I. Gruptaki hayvanlar kontrol grubu olarak belirlendi ve 1 ml olarak serum fizyolojik uygulandı.
- II. Gruptaki hayvanlara, 3-MTA bileşiğinin su bazlı hidrofobik bileşik olması ve suda çözünmemesi nedeniyle % 25 DMSO içerisinde çözülmüştür. Bu nedenle de bu gruptaki hayvanlara 1 ml olacak şekilde % 25 DMSO uygulanmıştır.
- III. Gruptaki hayvanlara %25 DMSO'da çözdürülen 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinden hazırlanan solüsyondan 7 gün boyunca 10 mg/kg (Chigurupati ve ark., 2017) intraperitoneal olarak 0.5 ml uygulandı.
- IV. Gruptaki hayvanlara %25 DMSO'da çözdürülen 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinden hazırlanan solüsyondan 7 gün boyunca 50 mg/kg (Chigurupati ve ark., 2017) intraperitoneal olarak 1 ml uygulandı.

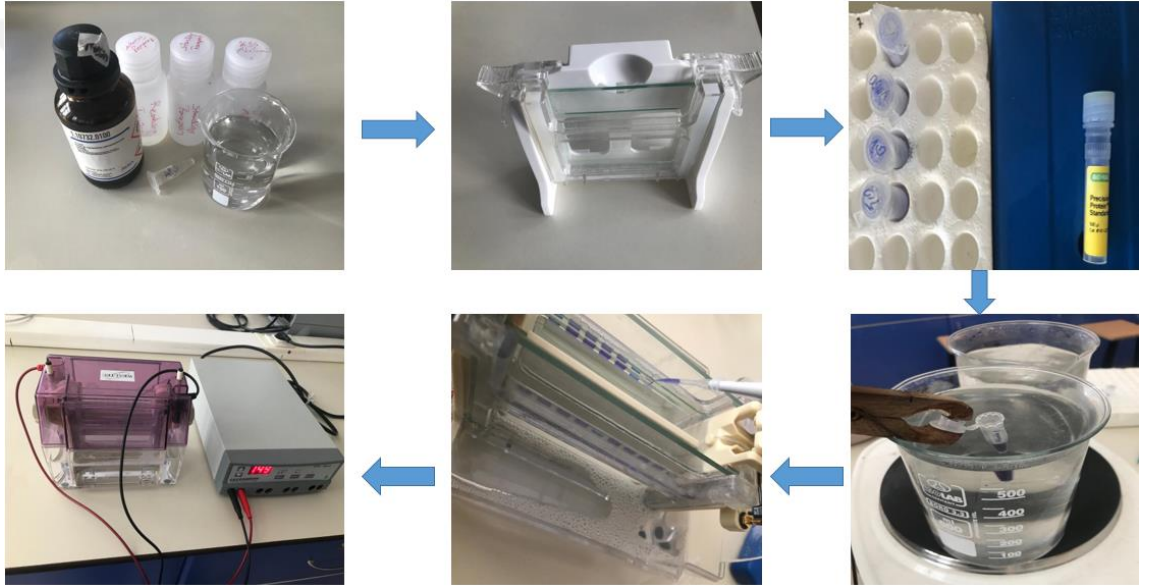
Bir hafta devam eden bu çalışmaların sonunda deney hayvanlarına eter inhalasyonu yöntemiyle anestazi uygulandı ve anestezisi altındaki hayvanlara servikal dislokasyon yapılmasını takiben intrakardiyak olarak kan numuneleri ve akabinde de karaciğer numuneleri alındı. Alınan kan numuneleri jelli biyokimya tüplerinde 4000 rpm'de  $+4^{\circ}\text{C}$  'de 10 dakika santrifüj edildi. Karaciğer örnekleri ise Stacking tampunıyla (1 gr doku 2 ml tampon olacak şekilde) 13000 rpm'de 1 dk homojenize edildikten sonra 10000 rpm'de  $+4^{\circ}\text{C}$  'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj neticesinde elde edilen örneklerin süpernatant kısımları alındı. Elde edilen serum numuneleri ve süpernatantlar analiz sürecine kadar  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

### **3.3. Biyokimyasal Analizler**

Aspartat Aminotransferaz (AST) ve Alanin aminotransferaz (ALT) analizleri otoanalizör kullanılarak belirlendi.

### 3.4. Sodyum Dodesil Sülfat Poliakrilamid Jel Elektrofözezi (SDS-PAGE)

Numunelere ait total protein değerleri biüret yöntemiyle belirlenmiştir (Robert,R Michael,JD, 1993). Elde edilen protein değerlerine göre bütün örneklerin konsantrasyonları 2 µg/µl'ye ayarlanarak Laemmli (1970) ve O'Farrell (1975) metotlarına göre, sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektrofözezi (SDS-PAGE)'nde yürütüldü (Şekil 21) (Laemmli, 1970; O'Farrell, 1975) . SDS\_PAGE'den elde edilen elektrofözeogramlardan proteinlerin moleküler ağırlığı Weber ve ark.(1972)'larının metoduna göre hesaplandı (Weber ve ark., 1972).



Şekil 21. SDS-PAGE Mekanizması

### 3.5. İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilerin istatistik analizleri SPSS 22 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Grup ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesi amacıyla iki yönlü varyans analizi (two-way analysis of variance (ANOVA) ve Tukey'in çoklu karşılaştırma testleri uygulanmıştır. Değerler ortalama ± standart sapma (SD) şeklinde verilmiştir.  $P \leq 0.05$  istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.

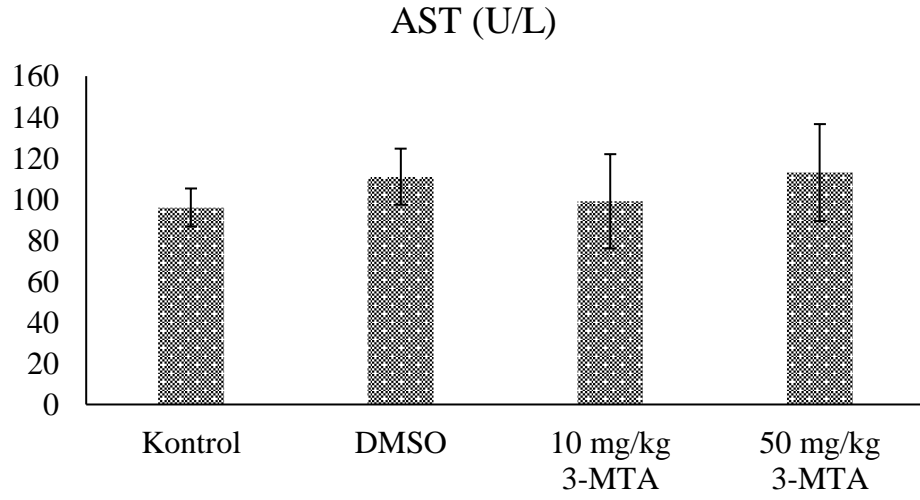
## 4. BULGULAR

### 4.1. Biyokimyasal Bulgular

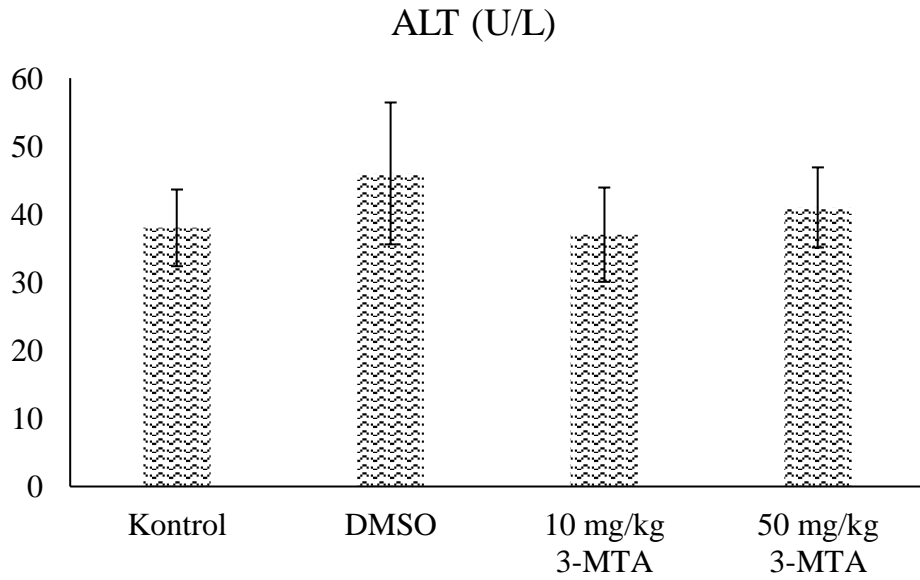
Kontrol grubu ve uygulama gruplarından elde edilen serum numunelerinin analizleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, 3-MTA bileşiği uygulanan gruplardan 50 mg/kg doz uygulama grubunda AST ve ALT enzim düzeylerinde rakamsal olarak artış olduğu halde bu artışın istatistiksel anlam ifade etmediği saptanmıştır (Tablo 1, Şekil 22, Şekil 23) ( $P>0.05$ ). Karaciğer dokularından elde edilen total protein değerleri de değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık olmadığı gözlemlenmiştir (Tablo 1, Şekil 24) ( $P>0.05$ ).

Gruplar	AST (U/L)	ALT (U/L)	KC. Total Protein
Kontrol	96 ± 9	38 ± 6	6 ± 1,1
DMSO	111 ± 14	46 ± 10	5,57 ± 1,27
10 mg/kg 3-MTA	99 ± 23	37 ± 7	5,71 ± 0,76
50 mg/kg 3-MTA	113 ± 24	41 ± 6	5,86 ± 1,46
P değeri	0,334	0,123	0,922

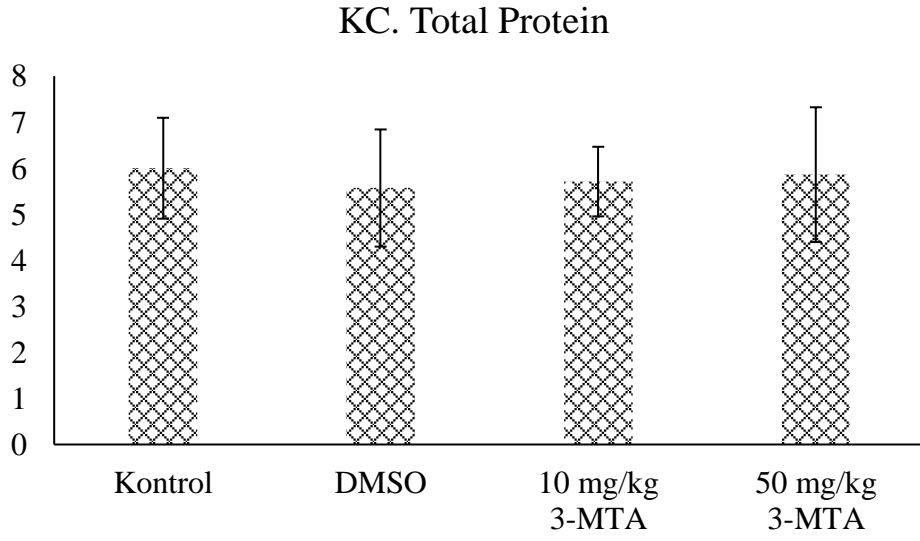
**Tablo 1.** Kontrol grubu ve 3-MTA bileşiği uygulanan ratlara ait serum numunelerinin biyokimyasal bulguları



**Şekil 22.** Kontrol grubu ve **3-MTA** bileşiği uygulanan ratların serum AST düzeyleri. Grafikte, Tukey'in çoklu karşılaştırma testine göre **3-MTA** bileşiği uygulanan gruplardan 50 mg/kg doz uygulama grubunda AST enzim düzeylerinde istatistiksel anlam ifade etmediği saptanmıştır ( $P>0.05$ ).



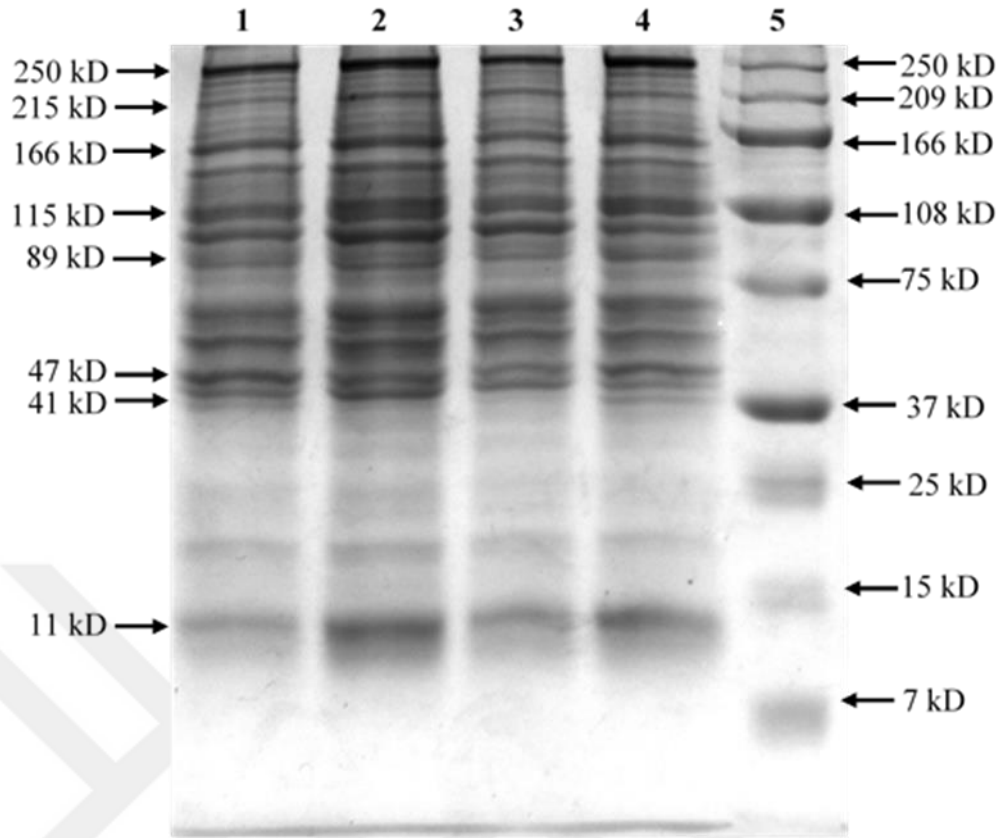
**Şekil 23.** Kontrol grubu ve **3-MTA** bileşiği uygulanan ratların serum ALT düzeyleri. Grafikte, Tukey'in çoklu karşılaştırma testine göre **3-MTA** bileşiği uygulanan gruplardan 50 mg/kg doz uygulama grubunda ALT enzim düzeylerinde istatistiksel anlam ifade etmediği saptanmıştır ( $P>0.05$ ).



**Şekil 24.** Kontrol grubu ve **3-MTA** bileşiği uygulanan ratların serum KC Total Protein düzeyleri. Grafikte, Tukey'in çoklu karşılaştırma testine göre karaciğer dokularından elde edilen total protein değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık olmadığı gözlemlenmiştir ( $P>0.05$ ).

#### 4.2. Elektroforetik Bulgular

Karaciğer protein elektroforezi neticesinde elde edilen elektroforegramın incelenmesi ve gerekli hesaplamaların yapılarak protein ağırlıklarının hesaplanmasından sonra 10 mg/kg dozunda uygulama yapılan gruptaki hayvanlarda kontrol grubuna kıyasla 215 kD molekül ağırlığına sahip protein bandında kalınlaşma, 47 kD ve 41 kD molekül ağırlığına sahip protein bantlarında ise incelmeler tespit edilmiştir. Bununla birlikte, 50 mg/kg dozunda uygulama yapılan grup ile kontrol grubundaki hayvanlara ait olan protein bantları kıyaslandığında 250 kD, 215 kD, 166 kD, 115 kD, 89 kD ve 11 kD'luk molekül ağırlığına sahip protein bantlarında kalınlaşma, 47 kD ve 41 kD molekül ağırlığına sahip protein bantlarında ise incelmeler meydana geldiği belirlenmiştir (Şekil: 25 , Tablo: 2).



**Şekil 25.** Kontrol grubu ve 3-MTA bileşiği uygulanan ratlara ait serum protein Elektroforegramı. 1- Kontrol, 2- DMSO, 3- 10 mg/kg, 4- 50 mg/kg, 5- Standart proteinler

<b>Kontrol</b>	<b>DMSO</b>	<b>10 mg/kg</b>	<b>50 mg/kg</b>
<b>250 kD</b>	Kalınlaşma	-----	Kalınlaşma
<b>215 kD</b>	Kalınlaşma	Kalınlaşma	Kalınlaşma
<b>166 kD</b>	Kalınlaşma	-----	Kalınlaşma
<b>115 kD</b>	Kalınlaşma	-----	Kalınlaşma
<b>89 kD</b>	Kalınlaşma	-----	Kalınlaşma
<b>47 kD</b>	-----	İncelme	İncelme
<b>41 kD</b>	-----	İncelme	İncelme
<b>11 kD</b>	Kalınlaşma	-----	Kalınlaşma

**Tablo 2.** Kontrol grubu ve 3-MTA bileşiği uygulanan ratlara ait elektroforez bulguları

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Günümüzde sıklıkla kullanılan ve gelecek çalışmalara da ışık tutan heterosiklik 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiğinin kolay sentezlenmeleri ve yaygın kullanımları mevcuttur. Ayrıca heterosiklik bileşiklerin antitümör, antibakteriyel, antiviral, antioksidan, antihepatotoksik aktiviteye sahip olduğu yapılan birçok çalışmada tespit edilmiştir (Almufti, 2016). 4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiği ile ilgili yapılan bir çalışmada 4-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on bileşiğin antioksidan aktiviteleri incelenmiş olup iyi bir antioksidan özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Turhan Irak ve Beytur, 2019). Schulze ve ark. (1965), N-((*p*bis(2-hidroksietil)amino)fenil)formimidoil bileşiğinin antitümör etki gösterdiğini tespit edilmiştir ayrıca bu bileşiklerin sahip olduğu formimidoil grubunun oksitlenmesi sonucu antitümöral etkinin azaldığı da çalışmalar sonucu tespit edilmiştir (Schulze ve ark., 1965). Yapılan başka bir çalışmada benzoksazol halkası ile Clayton'un 1958 yılında sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada anti-tümör aktivitesi incelenmiştir ve sonuç olarak düşük antitümöral etkiye gösterdiği tespit edilmiştir (Clayton, 1958). Parlak ve ark (2017) yaptığı çalışmada, Wistar rat üzerinde hidroksiüre türevi Schiff bazlarının serum biyokimyasal parametreleri ve antioksidan parametreler üzerine antioksidan ve antihepatotoksik etkilerinin üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Yedi gruba ayrılan ratlardan alınan numunelerin deneylerine göre hidroksiüre türevi Schiff bazlarının antioksidan ve hepatotoksik aktiviteler sergilediği gözlemlenmiştir (Parlak ve ark., 2017). Amiria ve ark. (2020) yaptığı bir çalışmada farmakolojik aktivitelere sahip olan betulin (B) ve betulinik asit (BA)' in türevlerinin bulaşıcı hastalıkların, kardiyovasküler bozukluklar gibi çeşitli hastalıklarda farmakolojik, antiviral, antibakteriyel ve anti-kanser etkilerini etkilerini araştırmışlardır ve sonuç olarak bakılan aktivitelere iyi sonuçlar gösterdiğini tespit edilmiştir (Amiri ve ark., 2020). Michele Tonelli ve arkadaşları yetmiş altı adet 2-fenilbenzimidazol türevi sentezlemişlerdir ve bunların sitotoksitelerini ve bir DNA ve RNA virüslerine karşı anti-viral aktivitelerini tespit etmişlerdir ve ([56-dikloro-2-(4-nitrofenil) benzimidazol]) güçlü bir ilaç olarak yüksek aktivite gösterdi (Hossain, 2018).

Karaciğer, toksik olan ekzojen kimyasalların vücuttan atılmasında önemli bir rol oynar (Diraman, 2022) ayrıca enerjinin sürekliliğine katkıda bulunmaktadır (Bıçakcıoğlu, 2014). Karaciğerin görevini yerine getirmemesi durumunda pek çok hastalığın ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (Akarca, 2007). Karaciğer hasarında meydana gelen bu hasarların belirteci olan ALT, AST, KC Total protein enzimlerindeki herhangi bir artış sonucu anlaşılmaktadır (Diraman, 2022). ALT enzimi karaciğerde, böbreklerde ve diğer organlarda da az miktarda bulunmaktadır. Serum ALT seviyesinin normalin üzerinde olması karaciğer hasarının göstergesi olarak bilinmektedir. AST enzimi karaciğerde üretilen bir enzim olup birçok kimyasal reaksiyonu tetiklemesi sonucu vücudun sağlıklı bir şekilde görevini yapmasına katkı sağlamaktadır. Serum AST enzim seviyesinde artış ise karaciğer hastalıkları ve hasarının yanı sıra kalp, beyin ve böbreklerde de herhangi bir hasarı işaret etmektedir (Soyder, 2008). Heterosiklik bileşiklerin karaciğer enzim ekspresyonları üzerine etkileri birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir; Bülent Kafa (2016) yılında yaptığı çalışmada Streptozotocin (STZ) ile farelerde diyabet oluşturulması sonucu karaciğer enzimleri olan ALT, AST değerlerine bakılmıştır ve ALT ve AST değerlerinde gerçekleşen artış sonucu hepatositlerin permeabilitesindeki bozukluklara yol açtığını ve kanın pıhtılaşma faktörleri üzerine etkilerinin de olduğunu tespit etmiştir (Kafa, 2006). Zhang ve ark. (2018) yaptığı çalışmada dört yeni arctigenin türevi tasarlanmış ve bu bileşikleri fareler üzerinde ALT ve AST gibi biyokimyasal parametrelere bakılmıştır ve ALT ve AST seviyelerinde artış gözlemlenmiştir (Zhang ve ark., 2018). Bülbül (2017) yaptığı bir çalışmada, bitkisel bir flavonoid olan Naringin'i ratlarda karaciğer enzimleri olan AST, ALT seviyelerinde gerçekleşen artış sonucu Naringin'in hepatotoksiteyi baskıladığı tespit edilmiştir (Bülbül ve ark., 2017). Kuyucu ve Sencar (2021) yaptığı çalışmada anti-kanserojen bir ilaç olan imatinib sıçanlar üzerinde deneyerek karaciğer fonksiyonlarına etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır ve sonuç olarak ALT ve AST değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir (Kuyucu ve Sencar, 2021). Yapar ve ark. (2007) yaptığı çalışmada Swiss Albino farelere farklı dozlarda enjekte edilen ağrı kesici bir ilaç olan Metamizol Sodyum (MS)'nin ALT, AST enzim aktiviteleri incelenmiştir ve ALT ve AST değerlerinde artış sonucu karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında olumsuz etkiler olabileceğini tespit etmişlerdir (Yapar ve ark., 2007). Shcherbyna ve ark. *Wistar* sıçanları üzerinde 4-((5-(Desiltiyo)-4-Metil-4*h*-1,2,4-Triazol-3-İl)Metil) bileşiğinin toksisite etkilerini incelemişlerdir ve sonuç olarak bu

bileşimin sıçanlarda serum ALP seviyesinde artışa sebep olduğu ve bundan dolayı karaciğerde kalıcı hasarlara yol açacak hücre zarlarında geçirgenliğin artmasında rol oynadığı saptanmıştır (Shcherbyna ve ark., 2018). Yalçın ve ark.(2016) yaptığı bir çalışmada *Swiss albino* farelerde dinikanazol ile meydana gelen toksisitesine karşı üzüm çekirdeği özütünün karaciğer enzim düzeyleri üzerindeki etkisi incelenmiştir ve sonuç olarak dinikanazol uygulanan gruplarda ALT ve AST seviyelerinde meydana gelen artışı üzüm çekirdeği özütü uygulanmasının ardından azalma meydana geldiği görüldü. Üzüm çekirdeği özütünün toksik etkiyi azalttığı ve buna karşı koruyucu bir etki gösterdiği görülmüştür (Yalçın ve ark., 2016). *Wistar albino* ratlarda yapılan bir çalışmada parasetamol ile karaciğer üzerinde oluşturulan hasarın oleuropeinin toksisiteye karşı koruyucu etkisi incelenmiştir ve sonuç olarak parasetamol grubunda ALT VE AST düzeylerinde anlamlı bir artış gözlemlenmiştir bundan dolayı parasetamolün sebep olduğu hasara karşı oleuropeinin koruyucu etkisinin olduğu ve oluşan hasarı azaltmakta kullanılacağı saptanmıştır (Karaova, 2022). Karataş ve ark. yaptığı çalışmada ratlarda tiyosemikarbazon türevlerinin bazı kan parametreleri üzerine etkisine bakılmıştır. Tiyosemikarbazon uygulanan ratlarda bazı karaciğer enzimleri (ALP/AST) üzerinde anlamlı bir etki göstermediği gözlemlenmiştir. Yapılan bu çalışma sonucunda tiyosemikarbazon bileşiminin uygun dozlarda kullanıldığı sürece yan etkilerinden korunulacağı saptanmıştır (Karataş ve ark., 2009). Yapılan bu çalışmalara kıyasla mevcut çalışmada biyokimyasal analizler otoanalizör kullanılması sonucu karaciğer enzimlerinin düzeylerinin değerlendirilmesi yapılmıştır. Bu değerlendirmelerin sonucunda AST ve ALT değerlerinde anlamlı bir artış gözlemlenmemiştir. Bununla birlikte uygulanan bütün gruplarda herhangi bir değişiklik gözlemlenmemesi karaciğer dokusunda herhangi bir hasara sebep olmadığı, karaciğer dokusunda 3-MTA bileşiminin olumlu veya olumsuz olarak hiçbir etki gözlemlenmeden atılımının sağlandığı düşünülmektedir.

Elektroforez, elektriksel bir alan içerisinde yüklü partiküllerin göç etmesi ile yaygın kullanılan bir method olup (El-Ossily ve ark., 2016) bu yöntemle yapılan analizler sonucu tanı ve çok az da olsa spesifik hastalıklar için bilgiler sağlanmaktadır. SDS-PAGE yöntemi günümüzde kalıtsal veya kalıtsal olmayan çoğu hastalığın teşhisi için kullanılmaktadır (Jania ve Andraszek, 2016). SDS-PAGE yöntemi kullanılarak yapılan bir çalışmada ratlara CuSO<sub>4</sub> (bakır (II) sülfat) enjekte ederek karaciğer proteinleri

elektroforez yöntemiyle değerlendirilmiştir ve sonuç olarak uygulanan 2 mg/kg uygulanan grupta 66 kD, 45 kD, 36 kD ve 24 kD protein bantlarında incelme ve 6 mg/kg uygulanan grupta ise 66 kD, 45 kD, 36 kD ve 24 kD protein bantlarında kalınlaşma olduğunu tespit etmişlerdir (Karademir ve ark., 2015). Yapılan bir çalışmada termal deri yanıklı sıçanlarda karaciğer koruyucu bir ajan olan silmarinin karaciğer üzerine etkisi araştırılmıştır ve elektroforez sonuçlarına bakıldığında protein bantlarında herhangi bir farklılıklar gözlemlenmemiştir bununla birlikte karaciğer dokusunda meydana gelen hasardan silmarin etkisi ile geri dönmüştür (Yemişen, 2008). Yapılan bir başka çalışmada Altay (2007), 7,8-dihidroksi-3-(4-metilfenil) bileşiği *Sprague-Dawley* sıçanlar üzerinde karaciğer dokusu protein ekspresyonlarına bakılmıştır ve sonuç olarak 25-30 kDa protein ekspresyonlarının en yüksek yoğunluğa sahip olduğu tespit edilmiştir (Altay, 2007). Yapılan bu çalışmalara kıyasla mevcut çalışmada *in vivo olarak sıkça* kullanılan erkek ratlara (*Wistar albino*) heterosiklik **3-MTA** bileşiğini intraperitoneal olarak uygulanması sonucunda 10 mg/kg dozunda uygulama yapılan gruptaki hayvanlarda kontrol grubuna kıyasla 215 kD molekül ağırlığına sahip protein bandında kalınlaşma, 47 kD ve 41 kD molekül ağırlığına sahip protein bantlarında ise incelmeler tespit edilmiştir. Bununla birlikte, 50 mg/kg dozunda uygulama yapılan grup ile kontrol grubundaki hayvanlara ait olan protein bantları kıyaslandığında 250 kD, 215 kD, 166 kD, 115 kD, 89 kD ve 11 kD'luk molekül ağırlığına sahip protein bantlarında kalınlaşma, 47 kD ve 41 kD molekül ağırlığına sahip protein bantlarında ise incelmeler meydana geldiği belirlenmiştir. Elektroforetik sonuçlara göre uygulanan **3-MTA** bileşiği ratlarda karaciğer dokusunda oluşan hasarlardan korunmasını sağladığı etkin dozun 50 mg/kg olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak; heterosiklik türevli 3-MTA bileşiğinin ratlara farklı dozlarda uygulanmasının ardından serum protein düzeylerinde herhangi bir değişiklik gözlemlenmemesi karaciğerde hepatoksisiteyi indüklediği, dolayısıyla bu bileşiğin karaciğer dokusu üzerinde etkin bir dozu olmadığı gözlemlenmiştir. Dolayısıyla bu bileşiğin uygulanacak olan farklı çalışmalarda uzun süreli olarak kullanımlarında da toksik bir etki yaratmayacağı ve karaciğer dokusu açısından tahribata sebep olmayacağı düşünülmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

Akı, Ş., E. ve Yalçın, G., (2003). Farmasötik/Medisinal Kimyada İlaç Etken Madde Tasarım Yöntemleri-1 Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizleri. Ankara Üniversitesi Basım Evi, Ankara.

Alamgir, M., (2007). Synthesis and reactivity of some activated heterocyclic compounds, Doktora Tezi, The University of New South Wales, Faculty of Science, Sydney, Australia.

Akarca, U. S. (2007). Karaciğer Fonksiyon Testi Yüksekliğine Tanısal Yaklaşım. 3.

Almufti, H. (2016). Synthesis, Characterization And Antimicrobial Properties Of New Hetero Macromolecules Containing Aza, Oxa, Oxo Functional Groups.

Al-Mulla, A. (2017). A Review: Biological Importance of Heterocyclic Compounds. 8.

Altay, V. (2007). Proteom Analizi ile Fare Karaciğer Dokusu Proteinlerinde 7,8-dihidroksi-3-(4-metilfenil) Kumarinin Neden Olabileceği Değişikliklerin Saptanması. 91.

Amiri, S., Dastghaib, S., Ahmadi, M., Mehrbod, P., Khadem, F., Behrouj, H., Aghanoori, M.-R., Machaj, F., Ghamsari, M., Rosik, J., Hudecki, A., Afkhami, A., Hashemi, M., Los, M. J., Mokarram, P., Madrakian, T., ve Ghavami, S. (2020). Betulin and its derivatives as novel compounds with different pharmacological effects. *Biotechnology Advances*, 38, 107409. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.06.008>

Arora, P., Arora, V., Lamba, H. S., ve Wadhwa, D. (2012). Importance Of Heterocyclic Chemistry: A Review. 3, 8.

Aytaç, S. P., Tozkoparan, B., Kaynak, F. B., Aktay, G., Göktaş, Ö., ve Ünüvar, S. (2009). Synthesis Of 3,6-Disubstituted 7H-1,2,4-Triazolo[3,4-B]-1,3,4-Thiadiazines As Novel Analgesic/Anti-Inflammatory Compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(11), 4528-4538. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.06.026>

Aytemiz, F. (2020). 4,5-Dihidro-1h-1,2,4-Triazol-5-On Halkası İçeren Bazı Yeni Heterosiklik Mannich Bazlarının Sentezi, Karakterizasyonu Ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi. 442.

Ayvaz, T. (2021). Tıp Alanında Kullanılabilecek Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi. 53.

Azer, S., ve Moriles, K. (2020). Alanine Amino Transferase (ALT)—StatPearls.

Başaran, D. Z. E. (2022). Çocuklarda Karaciğer Hastalıklarında Karaciğer Biyopsisinin Tanıdaki Etkisinin Değerlendirilmesi. 118.

Bayraktar, V., ve Coşar, A. M. (2019). Karaciğer Enzim Yüksekliklerine Yaklaşım. 7.

Bıçakcıoğlu, M. (2014). Karaciğer Nakli Vericilerinde Farklı Peep Düzeylerinin Karaciğer Fonksiyonlarına Etkisi. 53.

Bülbül, G. Y., Danışmanı, T., ve Çınar, D. D. A. (2017). Cyclophosphamide İle İndüklenmiş Ratlarda Karaciğer Enzimleri (Ast, Alt, Alp) Üzerine Naringinin Protaktif Etkileri. 57.

Chigurupati, S., Shaikh, S. A., Mohammad, J. I., Selvarajan, K. K., Nemala, A. R., Khaw, C. H., Teoh, C. F., ve Kee, T. H. (2017). In vitro antioxidant and in vivo antidepressant activity of green synthesized azomethine derivatives of cinnamaldehyde. *Indian Journal of Pharmacology*, 49(3), 229. [https://doi.org/10.4103/ijp.IJP\\_293\\_16](https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_293_16)

Cupaiolo, R., Cherkaoui, S., Serrano, G., Dauby, N., Georgala, A., Blumental, S., Maillart, E., Hites, M., Hallin, M., ve Martiny, D. (2022). Antimicrobial susceptibility testing determined by Alfred 60/AST (Alifax®) in a multi-sites lab: Performance's evaluation and optimization of workflow. *Journal of Microbiological Methods*, 194, 106433. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2022.106433>

Çetin, M. (2021). Çeşitli 1,2,4-Triazol Halkası İçeren Heterosiklik Bileşiklerin Asetilkolinesteraz Ve Bütirilkolinesteraz Aktiviteleri Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Marmara Üniversitesi.

Dali, R. A. (2022). Portal Hipertansiyonda Ultrasonografi Elastografi İle Ölçülen Karaciğer Ve Dalak Sertliğinin Klinik Önemi. 75.

De, A., Sarkar, S., ve Majee, A. (2021). Recent advances on heterocyclic compounds with antiviral properties. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 57(4), 410-416. <https://doi.org/10.1007/s10593-021-02917-3>

- Dede, B. (2006). Önemli Bir Beş-Üyeli Heteroaromatik Bileşik: Prol. 21.
- Demirel, S. (2016). Karaciğer Yetmezliği Olan Hastalarda Solunum İşlevlerinin Spirometrik Yöntemle İncelenmesi. 14.
- Diraman, E. (2022). Karaciğerde Detoksifikasyon. *European Journal of Science and Technology*. <https://doi.org/10.31590/ejosat.1049025>
- ElifPaldır. (2017). Apap İle Oluşturulan Karaciğer Hasarında Ozon İle L-Karnitin Tedavisinin Kan Ve Doku Antioksidan Parametreleri İle Biyokimyasal Değerlere Etkileri.
- El-Ossily, N. A. A., Yones, D. A., Monib, M. E.-S. M. M., Hassanin, A. S. A., ve Khalifa, R. M. A. (2016). SDS-PAGE Protein Pattern and Antigenicity Cross Reaction of Human Schistosomes. *American Journal of Infectious Diseases*, 12(1), 20-29. <https://doi.org/10.3844/ajidsp.2016.20.29>
- Erhan, F., ve Ergün, L. (2018). Kanatlı ve Memeli Karaciğerinde Karbonhidrat ve Yağ Metabolizmasının Karşılaştırılması. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6(1), 33-42. <https://doi.org/10.24998/maeusabed.356417>
- Erol, M. (2018). Bazı Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Sentez, Yapı Aydınlatmaları Ve Antimikrobiyal Etki Çalışmaları. 246.
- Ersoy, O. (2012). Karaciğer Enzim Yüksekliğinin Değerlendirilmesi [Tez]. Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji.
- Ghahari, M., Salari, A., Ghafoori Yazdi, M., Nowroozi, A., Fotovat, A., Momeni, S. A., Nowroozi, M. R., ve Amini, E. (2022). Association Between Preoperative De Ritis (AST/ALT) Ratio and Oncological Outcomes Following Radical Cystectomy in Patients With Urothelial Bladder Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*, 20(2), e89-e93. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2021.10.007>
- Gözde Yenice Çakmak. (2019). Benzazol Türevi Bazı Yeni Bileşiklerin Sentezi, Antikanser Aktivitelerinin İncelenmesi Ve Moleküler Modelleme Çalışmaları.

Hossain, M. (2018). A Review on Heterocyclic: Synthesis and Their Application in Medicinal Chemistry of Imidazole Moiety. *Science Journal of Chemistry*, 6(5), 83. <https://doi.org/10.11648/j.sjc.20180605.12>

Jania, B., ve Andraszek, K. (2016). Application of native agarose gel electrophoresis of serum proteins in veterinary diagnostics. *Journal of Veterinary Research*, 60(4), 501-508. <https://doi.org/10.1515/jvetres-2016-0074>

Kadim Bayan. (2002). Güneydoğu Anadolu Bölgesinde Nonalkolik Karaciğer Yağlanması Vakalarının Özellikleri.

Kafa, B. (2006). Streptozotocin İle Deneysel Diyabet Oluşturulan Ratlarda Karaciğer Enzimleri Ve Serum Proteinlerindeki Elektroforetik Değişiklikler.

Kale, O. (2019). Koyunlarda Yeme Zeolit Ve Yucca Schidigera Tozu İlavesinin Bazı Karaciğer Enzimlerine (Ast, Alt, Ggt) Etkilerinin Karşılaştırılması. 67.

Karademir, B., Koç, E., Ersan, Y., Yılmaz, M., ve Uslu, H. (2015). The Effect of Copper (II) Sulphate Toxication on The Liver Histopathology, Liver Protein Electrophoresis and Plasma Biochemistry of Mice (*Mus musculus*). 6.

Karaova, Ö. T. (2022). Ratlarda Parasetamol İle Oluşturulan Hepatoksisite Ve Oksidatif Stres Üzerine Oleuropeinin Koruyucu Etkilerinin Araştırılması. 80.

Karataş, F., Bal, C., Kara, H., Yılmaz, İ., ve Çukurovalı, A. (2009). Ratlarda Tiyosemikarbazon Türevlerinin Bazı Kan Parametrelerine Etkileri The Effect of Thiosemicarbazone Derivatives on Some Blood. *Journal of Health Sciences*, 8.

Kaya, D. E. (2018). Lokal İleri Ve Metastatik Pankreas Kansерinde Nötrofil / Lenfosit Oranı Ve Ast/Alt (De Ritis) Oranının Prognostik Önemi. 80.

Koç, E., Yüksek, H., Beytur, M., Akyıldırım, O., Akçay, M., ve Beytur, C. (2020). Heterosiklik 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevinin Antioksidan Özelliğinin Erkek Ratlarda (*Wistar albino*) İn vivo Olarak Belirlenmesi. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 9(2), 542-548. <https://doi.org/10.17798/bitlisfen.600412>

Kuyucu, Y., ve Sencar, L. (2021). Effects of Imatinib on Rat Liver. *Medical Bulletin of Haseki*, 59(1), 58-62. <https://doi.org/10.4274/haseki.galenos.2021.6667>

Küçükyılmazlar, A., ve Dali, K. A. (2005). 1,2,4 – Triazol – 5 – On Türevlerinin Nitrolanması Üzerine Kuantum Kimyasal Çalışmalar. 50.

Laemmli, U. K. (1970). Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*, 227(5259), 680-685. <https://doi.org/10.1038/227680a0>

Liu, X., Hamnvik, O.-P. R., Chamberland, J. P., Petrou, M., Gong, H., Christophi, C. A., Christiani, D. C., Kales, S. N., ve Mantzoros, C. S. (2014). Circulating alanine transaminase (ALT) and  $\gamma$ -glutamyl transferase (GGT), but not fetuin-A, are associated with metabolic risk factors, at baseline and at two-year follow-up: The prospective Cyprus Metabolism Study. *Metabolism*, 63(6), 773-782. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.03.008>

Mandour, A. A., Nabil, N., Zaazaa, H. E., ve Abdelkawy, M. (2020). Review on analytical studies of some pharmaceutical compounds containing heterocyclic rings: Brinzolamide, timolol maleate, flumethasone pivalate, and clioquinol. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6(1), 52. <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00068-4>

Molino, G. (1991). The Functioning Liver Mass. *La Ricerca in Clinica e in Laboratorio*, 21(1), 9-40. <https://doi.org/10.1007/BF02919112>

O'Brien, C. B. (2009). The Hospitalized Patient with Abnormal Liver Function Tests. *Clinics in Liver Disease*, 13(2), 179-192. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2009.02.010>

O'Farrell, P. (1975). High resolution two-dimensional electrophoresis of proteins. *Journal of Biological Chemistry*, 250(10), 4007-4021. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)41496-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)41496-8)

Parlak, A. E., Karagozoglul, Y., Alayunt, N. O., Turkoglu, S., Yildirim, I., Karatepe, M., ve Koparir, M. (2017). Biochemical evaluation of hydroxyurea derivative schiff bases in liver of rats. *Cellular and Molecular Biology*, 63(11), 5-10. <https://doi.org/10.14715/cmb/2017.63.11.2>

Robert, R Michael, JD. (1993). *Enzyme assays*. (225-332) [Oxford University Press.]. Newyork.

Saini, M. S., Kumar, A., Dwivedi, J., ve Singh, R. (2013). A Review: Biological Significances Of Heterocyclic Compounds. 4(3), 12.

Savaş, N. (2014). Karaciğer Fonksiyon Testi Bozukluğuna Yaklaşım. The Journal of Turkish Family Physician, 5(3), 1-7. <http://turkishfamilyphysician.com/makaleler/olgu-sunumu/karaciger-fonksiyon-testi-bozukluguna-yaklasim/>

Shaker, R. M. (2011). Synthesis of 1,4-phenylene bridged bis-heterocyclic compounds. Arkivoc, 2012(1), 1-44. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0013.101>

Sharma, P. (2022). Value of Liver Function Tests in Cirrhosis. Journal of Clinical and Experimental Hepatology, 12(3), 948-964. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.11.004>

Shcherbyna, R., Parchenko, V., Martynyshyn, V., ve Hunchak, V. (2018). Evaluation of acute and subacute toxicity of oil liniment based on 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4h-1,2,4triazol-3-yl)methyl)morpholine. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 42(1), 43-52. [https://doi.org/10.1501/Eczfak\\_0000000601](https://doi.org/10.1501/Eczfak_0000000601)

Soyder, D. A. (2008). Anti-Tnf $\alpha$  Monoklonal Antikor Tedavisinin Karaciğer Rezeksiyonu Sonrası Rejenerasyon Sürecine Etkisi. 80.

Taşyürek, E. (2014). Sıçanlarda Diyetle İndüklenen Obezitede Dhea Ve Forskolin Tedavisinin Vücut Ağırlığı, Lipoprotein Lipaz, Serbest Yağ Asitleri, Serbest T3, Serbest T4, Alt, Ast, Triglicerid Ve İnsülin Rezistansı Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması. T.C. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı.

Turgan, N., Habif, S., ve Çelik, H. H. (1996). Clinical Significances and Pediatric Reference Ranges of Some Enzymes in Clinical Chemical Diagnosis. The Journal of Tepecik Education and Research Hospital, 6(1), 35-39. <https://doi.org/10.5222/terh.1996.09068>

Turhan Irak, Z., ve Beytur, M. (2019). Theoretical Study on The Investigation of Antioxidant Properties of Some 4-Benzylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one Derivatives. Journal of the Institute of Science and Technology, 512-521. <https://doi.org/10.21597/jist.481990>

Weber, K., Pringle, J. R., ve Osborn, M. (1972). Measurement of molecular weights by electrophoresis on SDS-acrylamide gel. Methods in Enzymology, 26, 3-27. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(72\)26003-7](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(72)26003-7)

Yalçın, E., Taşlı, B., Çiçek, F., Demirtaş, G., ve Çavuşoğlu, K. (2016). Albino Farelerde Dinikanazol Toksikitesine Karşı Üzüm Çekirdeği Özütünün Koruyucu Rolünün Araştırılması. 32(1), 54-59.

Yapar, K., Atakişi, E., Uzlu, E., Atakişi, O., ÇiTiL, M., Uzun, M., ve Erdoğan, H. M. (2007). The Effect of Different Doses of Metamisole Sodium on Serum Enzyme Activities and Tissue Oxidant Levels in Liver and Kidney in Mice. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2007.13-A>

Yemişen, E. (2008). Termal Deri Yanığında Silmarinin Karaciğer Üzerine Etkisinin İncelenmesi. 137.

Yuksekk, H., Kolaylı, S., Kucuk, M., Yuksek, M., Ocak, Ü., Sahinbas, E., Sivrikaya, E., ve Ocak, M. (2006). Synthesis and antioxidant activities of some 4-benzylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives. Indian Journal Of Chemistry Section B-Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 45(3). <https://avesis.ktu.edu.tr/yayin/976c304d-b042-4734-b82c-c55d932b48ff/synthesis-and-antioxidant-activities-of-some-4-benzylidenamino-4-5-dihydro-1h-1-2-4-triazol-5-one-derivatives>

Yurdakul, U., Uçanku, N. L., Ömero, S., ve Hat, M. T. (2005). Değişik Yaş Gruplarındaki Sıçan Karaciğer Dokusunda Bağ Dokusu Liflerinin Dağılımı. 6.

Zhang, H., Shen, Q.-K., Wang, H., Jin, C., Jin, C.-M., ve Quan, Z.-S. (2018). Synthesis and evaluation of novel arctigenin derivatives as potential anti-Toxoplasma gondii agents. European Journal of Medicinal Chemistry, 158, 414-427. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.087>