

Curcumin'in Sıçanlarda Metal Karışımı Nedenli
Lipid Peroksidasyonu, Oksidatif Stres ve Kalp Hasarına Karşı Koruyucu Etkileri

Ayşenur HALAÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyoloji Anabilim Dalı

Haziran 2023

Protective Effects of Curcumin Against Metal Mixture-Induced
Lipid Peroxidation, Oxidative Stress and Heart Damage in Rats

Ayşenur HALAÇ

MASTER OF SCIENCE THESIS

Department of Biology

June 2023

Curcumin'in Sıçanlarda Metal Karışımı Nedenli
Lipid Peroksidasyonu, Oksidatif Stres ve Kalp Hasarına Karşı Koruyucu Etkileri

Ayşenur HALAÇ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği Uyarınca

Biyoloji Anabilim Dalı

Genel Biyoloji Bilim Dalında

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Prof. Dr. Adnan AYHANCİ

Haziran 2023

ONAY

Biyoloji Anabilim Dalı Moleküler Biyoloji Bilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Ayşenur HALAÇ'ın Yüksek lisans tezi olarak hazırladığı "Curcumin'in Sıçanlarda Metal Karışımı Nedenli Lipid peroksidasyonu, Oksidatif Stres ve Kalp Hasarına Karşı Koruyucu Etkileri" başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek oybirliği ile kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Adnan AYHANCİ

Yüksek Lisans /Doktora Tez Savunma Jürisi:

Üye: Prof. Dr. Adnan AYHANCİ

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Ferhan Korkmaz

Üye: Dr. Öğr. Üyesi İlknur KULCANAY ŞAHİN

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

Prof. Dr. Hürriyet ERŞAHAN

Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Prof. Dr. Adnan Ayhanci danışmanlığında hazırlamış olduğum “Curcumin'in Sıçanlarda Metal Karışımı Nedenli Lipid Peroksidasyonu, Oksidatif Stres ve Kalp Hasarına Karşı Koruyucu Etkileri” başlıklı Yüksek Lisans tezimin özgün bir çalışma olduğunu; tez çalışmamın tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallarına uygun davrandığımı; tezimde verdiğim bilgileri, verileri akademik ve bilimsel ilke ve kurallara uygun olarak elde ettiğimi; tez çalışmamda yararlandığım eserlerin tümüne atıf yaptığımı ve kaynak gösterdiğimi ve bilgi, belge ve sonuçları bilimsel etik ilke ve kurallara göre sunduğumu beyan ederim

Tez kapsamında yürütülen tüm deney hayvanı çalışmaları için ESOGÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK)’nun 872-2/2022 protokol numaralı izni alınmış ‘Deney Hayvanları Etik Kurulu Yönergesi’ ve ‘Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi’nde yer alan tüm şartlara uyulduğunu beyan ederim. 12/06/2023

Ayşenur HALAÇ

ÖZET

Çevre kirliliği, radyasyon, kontamine sular ve pestisitler başta olmak üzere serbest radikal oluşumu tetiklenmektedir. Artan bu radikaller kardiyovasküler ve gastrointestinal hastalıklar, infertilite, solunum ve boşaltım sistemi bozukluklarına kadar birçok hastalığa sebep olabilir. Çalışmamız Cadmiyum (Cd) + Arsenik (As) ‘ten oluşan ağır metal karışımının (HMM) sebep olduğu kalp hasarına karşı antioksidan ve sitoprotektif özellikleri bilinen curcuminin (CUR) kadiyoprotektif etkisini araştırmak için planlandı. Bu amaçla *Sprague-Dawley* cinsi erkek sıçanlar her grupta 6 hayvan olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Bunlar; Grup I kontrol, Grup II 0,44+5,55 mg/kg Cd-As (HMM), Grup III 100 mg/kg CUR, Grup IV 100 mg/kgCUR + HMM, Grup V 200 mg/kgCUR + HMM. Anestezi altında intrakardiyak kan alımıyla öldürülen sıçanların kalpleri histopatolojik analizler için alındı. Sadece HMM uygulanan grupta oluşan şiddetli konjesyon, inflamasyon ve hyalin dejenerasyonu gözlenirken HMM+CUR verilen gruplarda özellikle 200 mg/kg CUR+HMM grubunda daha fazla olmak üzere histolojik hasarlar önemli oranda azaldı. Yine HMM grubunda serum kreatin kinaz (CK-MB) ve troponin T seviyeleri önemli derecede artarken HMM + CUR gruplarında özellikle 200 mg/kg CUR verilen grupta neredeyse kontrol düzeylerine gelmiştir. Verilerimiz, CUR’un (200 mg/kg) biyokimyasal ve histopatolojik parametrelerin çoğunu önemli ölçüde düzelttiğini gösterdi. Bu çalışmada, CUR’un miyokard enfarktüsünün tedavisinde terapötik ve profilaktik değeri olabileceği sonucuna varmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kadmiyum, Arsenik, Ağır Metal Karışımı, Kardiyotoksisite, Curcumin, kadiyoprotektivite, Sıçan

SUMMARY

Free radical formation is triggered by environmental pollution, radiation, contaminated water and pesticides. These increased radicals can cause many diseases such as cardiovascular and gastrointestinal diseases, infertility, respiratory and excretory system disorders. Our study was planned to investigate the cardioprotective effect of curcumin (CUR), which has known antioxidant and cytoprotective properties, against heart damage caused by heavy metal mixture (HMM) consisting of Cadmium (Cd) + Arsenic (As). For this purpose, male Sprague-Dawley rats were divided into 5 groups 6 animals in each. These; Group I control, Group II 0.44+5.55 mg/kg Cd–As (HMM), Group III 100 mg/kg CUR, Group IV 100 mg/kg CUR + HMM, Group V 200 mg/kg CUR + HMM. The hearts of rats killed by intracardiac blood draw under anesthesia were taken for histopathological analysis. While severe congestion, inflammation and hyaline degeneration were observed in the HMM group only, histological damage was significantly reduced in the HMM + CUR group, especially in the 200 mg/kg CUR + HMM group. In addition, while serum creatine kinase (CK-MB) and troponin T levels increased significantly in the HMM group, they almost reached control levels in the groups administered CUR together with HMM, especially in the group given 200 mg/kg CUR. Our data showed that CUR (especially 200 mg/kg) significantly improved most of the biochemical and histopathological parameters. In this study, it was concluded that CUR may have therapeutic and prophylactic value in the treatment of myocardial infarction.

Keywords: Cadmium, Arsenic, Heavy Metal Mixture, Cardiotoxicity, Curcumin, cardioprotectivity, Rat

TEŞEKKÜR

Bilimsel analizlerde, tez çalışmamın planlamasından sonuçlanmasına tüm basamaklarda beni yönlendiren saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Adnan AYHANCİ'ya ve desteklerini esirmeyen Öğr. Gör. Ahmet MUSMUL'a içten teşekkür ederim.

Tezimin gerçekleşmesinde, başta laboratuvarlar olmak üzere uygun ortamların düzenlenmesini sağlayan üniversite birimlerine teşekkür ederim.

Yüksek lisans sürecimde birlikte çalıştığım, alini üzerimden hiç çekmeyen sevgili arkadaşım Handan ÇİFTÇİ'ye destekleri için teşekkür ederim.

Bu yorucu süreçte hoşgörüle desteklerini esirgemedен daima bana güvendikleri için aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	Vi
SUMMARY	Vii
TEŞEKKÜR.....	Viii
İÇİNDEKİLER.....	İx
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	Xi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	Xiii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	Xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ağır Metal	2
2.1.1. Arsenik.....	3
2.1.2. Kadmiyum	4
2.2. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistem	4
2.3. Curcumin	7
2.4. Dolaşım Sistemi.....	12
2.4.1. Lenf Dolaşımı	12
2.4.2. Kan Dolaşımı	12
<u>2.4.2.1. Büyük Kan dolaşımı (Sistemik Dolaşım).....</u>	13
<u>2.4.2.2. Küçük kan dolaşımı (pulmoner dolaşım).....</u>	13
2.4.3. Kan.....	13
2.4.4. Damarlar	14
2.4.5. Kalp.....	15
<u>2.4.5.1. Kalp Anatomisi</u>	16
<u>2.4.5.2. Kalp Histolojisi</u>	17
<u>2.4.5.3. Kalp Fizyolojisi</u>	19
<u>2.4.5.4. Kalp Biyokimyası.....</u>	22
<u>2.4.5.5. Kalp hastalıkları</u>	22

İÇİNDEKİLER

Sayfa

3. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI.....	24
4. MATERYAL VE YÖNTEM	28
4.1. Deney Hayvanları	28
4.2. Maddeler ve Uygulamaları	28
4.3. Deney Grupları	28
4.4. Anestezi ve Cerrahi İşlemler	29
4.5. Örneklerin Alınması ve İncelenmesi	29
4.6. İstatistiksel Değerlendirmeler.....	30
5. BULGULAR ve TARTIŞMA	31
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	38
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	39
EK AÇIKLAMALAR	47
Ek Açıklama-A: Etik Karar	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Ağır metallerin hücre içi etkileri	2
2.2. Curcuminin bazı biyolojik etkileri	10
2.3. Dolaşım sisteminin genel bakış	11
2.4. Küçük ve büyük dolaşım	12
2.5. Kanın bölümleri	13
2.6. Kanın görevleri	14
2.7. Damarda kan akışı ve basınç farkıyla oluşan alışverişin şematik görüntüsü	14
2.8. Kılcal damarların anastomozları	15
2.9. Kalbin odacıkları ve kapakçıkları	16
2.10. Koroner arterler	17
2.11. Koroner venler	17
2.12. Kalbin tabakaları	18
2.13. Kalp kası hücre yapısı	18
2.14. sistol ve diastol çalışma mekanizması	19
2.15. Ventrikül kasılmasında kalp kapakları	20
2.16. Ventrikül gevşemesinde kalp kapakları	20
2.17. Kalpte refrakter dönem	21
2.18. Kalp kasının kontraksiyon mekanizması	21
2.19. Kalbin uyarı ve ileti sistemi	22
3.1. Curcuminin kardiyovasküler etkileri ve etkilediği moleküler yollar	27
5.1. Uygulanan deney gruplarının serum CK-MB seviyelerinin grafiği	32
5.2. Uygulanan deney gruplarının serum troponin T seviyelerinin grafiği	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
5.3. Kalp kesitlerinin genel görünümü	34
5.4. Histopatolojik inceleme skarlama grafikleri Konjesyon İnflamasyon hyalin dejenerasyonu ...	36



ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Çeşitli serbet radikaller ve bunları nötralize eden antioksidanlar.....	5
2.2. Doğal antioksidanların sınıflandırması	6
4.1. Uygulamaların gruplara göre dağılımı	29
5.1. Deney gruplarına ait serum örneklerinde belirlenen CK-MB ve troponin değerlerinin gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık oranları	31
5.2. CUR 'un Cd-As karışımına karşı sıçan kalp dokusu üzerindeki koruyucu etkisinin histolojik inceleme skorlaması.....	34

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
g	gram
cm ³	santimetreküp
µg	mikrogram
L	litre
mg	miligram
ng	nanogram
mL	mililitre
kg	kilogram
%	yüzde
<	küçüktür
mm	milimetre
°C	santigrat derece
p	anlamlılık değeri
~	yaklaşık
As	arsenik
Cd	kadmiyum
Cr	krom
Cu	bakır
Pb	kurşun
Hg	civa
O ₂	oksijen

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar	Açıklama
CUR	curcumin
DNA	deoksiribo nükleik asit
CoQ10	koenzim 10
SOD	süperoksit dismutaz
ROS	reaktif oksijen türleri
RNS	reaktif nitrojen türleri
CAT	katalaz
GPx	glutasyon peroksidaz
H ₂ O ₂	hidrojen peroksit
Mn-SOD	mangan süperoksit dismutaz
SOD 2	süperoksit dismutaz
GSH-Px	glutasyon peroksidaz
GR	glutasyon redüktaz
GST	glutasyon-S-trnsferaz
gGCL	g-glutamil sistein ligaz
THC	tetrahidrocurcumin
HHC	hegzahidrocurcumin
SA	sinoatrial düğüm
AV	atrioventriküler düğüm
ANP	atrial natriüretik peptid

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar	Açıklama
CVD	kardiyovasküler hastalık
CRP	C reaktif protein
AS	ateroskleroz
TLR 4	toll benzeri reseptör 4
ApoE	apolipoprotein
NF-B	nörofeedback
LDL	düşük dansiteli kolesterol
DOX	doksorubisin
IL-18	interleukin-18
HMM	ağır metal karışımı
SF	serum fizyolojik
i.p.	intraperitoneal
i.m.	intramusküler
CK-MB	keratin kinaz miyokard bandı
H&E	hematoksilen eozin boyama
AST	aspartat aminotransferaz
ALT	alenin aminotransferaz
ALP	alkalen fosfotaz
CK-NAC	keratin kinaz- N-asetilsistein
AO	antioksidan

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğunluğu yüksek olan fakat düşük seviyelerde bile toksik etki gösterebilen metallere ağır metaller denir (Pandey ve Madhuri 2014). Ağır metaller genel olarak arsenik (As), kadmiyum (Cd), krom (Cr), bakır (Cu), kurşun (Pb) ve cıva (Hg) gibi atom ağırlığı yüksek olan ve canlı organizmalara zarar verebilecek metalik elementler olarak tanımlanmaktadır. Ağır metaller düşük konsantrasyonlardabile besin zincirinde birikme eğilimindedir (IUPAC, 2002). İnsan vücuduna yutma, soluma veya deri yoluyla girerler ve varlıkları ciddi toksisiteye neden olabilir (Jarup, 2003; Alissa ve Ferns, 2011).

Ağır metaller, pestisit ve psikotropik ilaçların yanı sıra besin katkı maddeleri gibi pekçok biyolojik ve kimyasal madde akut veya kronik, doğrudan ya da dolaylı olarak canlılarda toksik etkilere neden olmaktadır (Alam ve Jones 2014).

Ağır metallerin toksisitelerini belirleyen ortak mekanizma, çoklu organ hasarına yol açan oksidatif stresin ortaya çıkmasıdır. Metal karışımları ve onların muhtemel etkilerinin neler olabileceği ile ilgili yapılan çalışmalar gün geçtikçe daha da artmaktadır. Bu karışımlardan biri de Cd-As karışımlarıdır ve ilgili çalışmalar oldukça az sayıdadır. Cd-As karışımlarının tekli hallerine göre daha toksik olduğu ifade edilmiştir (Nordberg vd., 2005). Bu nedenle çalışmamızda haklarında daha az literatür verisine sahip olduğumuz Cd-As karışımı tercih edilmiştir.

Ağır metaller kalp damar hastalıkları, kanser, diyabet gibi pek çok hastalığa sebep olmaktadır. Bu hastalıkların tedavisi ilkin radikallerin olumsuz etkilerini engellemek ve hastalık oluşumunu önlemekle sağlanabilir (Kasnak ve Palamutoğlu, 2015).

Günümüzde çoğunluğu bitkisel kaynaklı olan yüzlerce sekonder metabolit ürünü test edilmekte ve büyük çoğunluğunun önemli antioksidan etkileri olduğu sonucuna varılmaktadır. Fakat, bu bitkisel kaynaklı metabolitlerin tamamının toksik açıdan incelenmemesi sebebiyle kullanım şekillerine dikkat edilmesi gerekmektedir.

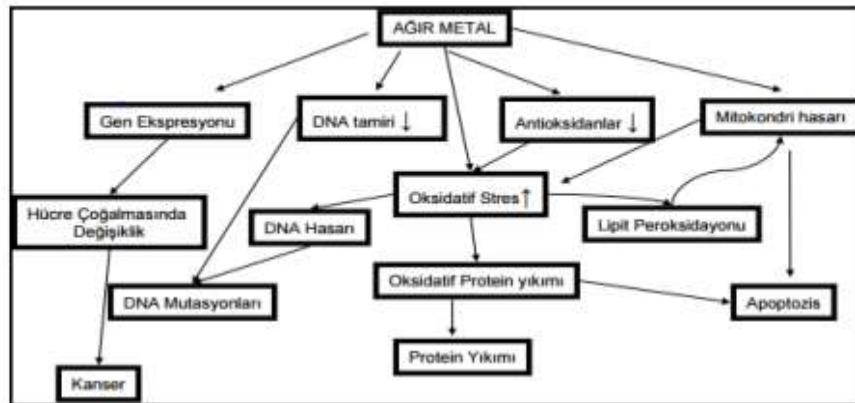
Pek çok çalışma, curcuminin (CUR) güçlü radikal süpürücü etki gösterdiğini ve hücre içi glutatyon konsantrasyonunu arttırdığını, böylece lipid peroksidasyonunu durdurduğu ortaya koymaktadır (Kuhad ve Chopra, 2007; Ciftci vd., 2011; Oguzturk vd., 2012).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağır Metal

Yoğunluğu suyun 5 katı(> 4 g/cm³) olan ağır metaller insan faaliyetleri yada yer kabuğunun doğal bileşeni olarak su kaynaklarına taşınmaktadır. Farklı taşıma yollarıyla (atıklar veya asit yağmurları) toprak ve bileşiminde ki ağır metalleri çözmesiyle ağır metaller su kaynaklarına ulaşmaktadır (Kalay ve Canlı, 2000)

Kirleticilerin tehlikeli kısmından olan ağır metaller ve bileşikleri çeşitli su kaynaklarının sedimentlerinde geniş yayılım gösterirler. Doğal ortamlarda metaller tek başlarına bulunmadığı için doku ve organlardaki metal birikiminin incelenmesi, ağır metal kirliliğinin çevresel etkileri ile metalin alım, biyotransformasyonu ve kontaminasyonunun değerlendirilmesi açısından metal karışım çalışmaları önem taşımaktadır (Şekil 2.1.) (Fikirdeşçi, 2010).



Şekil 2.1. Ağır metallerin hücre içi etkileri (Özbolat ve Tulin, 2016)

Ağır metaller toprağa klor-alkali üretimi, petrokimya, çeşitli gübrelerin yanlış ve fazla kullanımı gibi çeşitli yollarla girer. İyon değişimi yoluyla toprakta depolanır ve topraktaki canlılığı olumsuz yönde etkiler (Algan ve Bilen, 2005). Suda farklı kaynaklardan gelerek birikip sedimentlerde yer alabilirken, fosil kökenli yakıtlar başta olmak üzere birçok sebeple havada da kirliliğe sebep olmaktadır.

2.1.1. Arsenik

Periyodik tabloda As ile sembolize edilir. Metalloid olarak adlandırılması metal ile ametal arasında geçiş özelliğine sahip olduğundandır. Toksikolojik olarak sınıflandırıldığında ağır metaldir (Hu vd., 2020). Arsenitin toksisitesi, proteinlerdeki sülfhidril gruplarıyla etkileşim yoluyla ortaya çıkar. Arsenatın ise bazı reaksiyonlarda fosfatın yerini aldığı bilinmektedir (Hu vd., 2020). Arsenitin DNA onarımını engellediği bilinmektedir (Taşçı, 2022). İnorganik arsenik bazı ülkelerde yeraltı sularında bulunduğu içilerek vücuda alınmış olur, organik arsenik bileşikleri (arsenobetain gibi) ise balıklar aracılığıyla insanlara geçer (WHO, 2001b). As' nin besin zincirine dahil olmasında içme suları ve kontamine topraklar çok etkilidir. Hatta içme sularıyla maruz kalmanın ilk sırada yer alışı büyük bir çevresel endişe haline gelmiştir (Yatkın, 2021).

Dünya sağlık örgütü (World Health Organization: WHO), arseniği sudaki miktarını 10 µg/L olarak bildirmiştir fakat içme sularındaki (WHO, 2011).

Gıdalarla alınan As deri kanseri ve angiosarkoma sebep olurken solunum yolu ile alınan As ise akciğer kanseri oluşumunda rol alır (Baş ve Demet, 1992). İçme suyuyla As 'ye maruz kalındığında ise hiperpigmentasyon ve hipopigmentasyon, periferik nöropati, cilt kanseri, mesane ve akciğer kanserleri ile periferik vasküler hastalık gibi kronik belirtiler oluşur. As ile kirlenmiş içme suyu (ortalama konsantrasyon 0.6 mg /l) maruziyetinde; 5 yıl sonunda sıklıkla dermal lezyonlara rastlanırken 7 yıl sonunda çocuklarda kardiyovasküler hastalık belirtileri görülmüştür (WHO, 2011).

Arseniğin toksik etkileri ve tedavisinde kullanılan modern ve geleneksel yöntemler incelendiğinde (Bhattacharya, 2017) antioksidan gıdaların çevresel ajanların sebep olduğu zararlı etkilerden koruduğunu görülmektedir (Ince vd., 2016).

As oksidatif stresi (Zhang vd., 2021; He vd., 2021) arttırmasının yanı sıra kardiyotoksisite ve benzeri kardiyolojik hastalıklar (Gholami vd., 2021; Varghese vd., 2017; Zhao vd., 2020; Liang vd., 2020) başta olmak üzere birçok olumsuz etkiye sebep olmaktadır.

2.1.2. Kadmiyum

Periyodik tabloda Cd ile sembolize edilir. Periyodik tabloda metallerde yer alır ve sağlık otoritelerince oluşturduğu zararlar göz önünü alınarak ağır metal sınıflandırılmasında yer alır (Annar, 2022). Grup 1 insan kanserojeni olarak sınıflandırılan endüstriyel ve çevresel bir kirleticidir (Cobb 2008).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre günlük tolere edilebilen Cd 60-70 µg'dır (Fikirdeşici, 2010).

Farklı birçok sanayi alanında kullanılır ve çevre kirliliği açısından önemli bir yer oluşturmaktadır (Baş ve Demet, 1992).

Kadmiyum, organizmada karmaşık bir antagonistik etkileşim sonucu iz elementlerin membranlardan geçişlerini inhibe ederek hücresel düzeydeki toksik etkisini göstermektedir (Honda and Nogawa, 1987). Organlarda oksidatif strese neden olan Cd, proteinlerin sülfaril gruplarına bağlanarak yapısal bozukluklara sebep olurken, hücrelerde glutasyon tüketimini azaltır (Valko vd. 2007). Ayrıca doğrudan serbest radikal oluşumuna yol açmadan, dolaylı olarak membran fosfolipidlerinin oksidatif yıkımına katkıda bulunmaktadır (Manca vd. 1991). Kadmiyum da oksidatif stesi (Zabka vd., 2021; Onopiuk vd., 2021; Alam vd., 2021) arttırmasının yanı sıra kardiyotoksisite ve benzeri kardiyolojik hastalıklar (Ghosh ve Indra, 2018), hipertansiyon (Gao vd., 2018), ateroskleroz (Zhang vd., 2022) gibi oldukça zararlı etkileri vardır.

2.2. Serbest Radikaller ve Antioksidan Sistem

İnsanlarda serbest radikallerle antioksidanlar arasındaki dengede bazı durumlarda serbest radikallerin üretimi onları engelleyen antioksidanların kapasitesini aşabilir. Antioksidan savunma mekanizması radikallere karşı yetersiz kaldığında oksidatif stres oluşur (Tanrıverdi, 2019). Oksidatif stresi ortadan kaldırmak için en önemli etki antioksidanlardadır. Antioksidanlar, serbest radikalleri temizleyip hücre hasarını önleyebilirler. Çizelge 2.1 de bazı serbest radikallerle onların nötralize edebilen doğal antioksidanlar vardır.

Çizelge 2.1. Çeşitli serbet radikaller ve bunları nötralize eden antioksidanlar

Serbet Radikal	Antioksidanlar
Hidroksil radikali	C vitamini, glutatyon, flavonoidler, lipoik asit
Hidrojen peroksit	C vitamini, glutatyon, β - karoten, E vitamini, CoQ10, flavonoidler, lipoik asit
Süperoksit radikali	C vitamini, glutatyon, flavonoidler, SOD
Lipit peroksitler	Beta karoten, E vitamini, ubiquinone, flavonoidler, glutatyon peroksidaz

Serbest radikal; elektron çiftini başka bir molekülden alıp elektron aldığı molekülün yapısını bozabilir. Böylece bu molekül de serbest radikal haline gelir ve bu yapısı bozulan molekül başka bir molekülün yapısında bozulmaya sebep olabilir. Serbest radikaller oksijen kökenli (reaktif oksijen türleri (ROS)) olabildiği gibi nitrojen (reaktif nitrojen türleri (RNS)) yada başka kaynaklardan oluşabilir. Serbest radikaller lipid, protein, karbonhidrat ve nükleik asitler üzerine etki göstererek farklı alanlarda etkinliğini göstermektedir. Serbest radikaller mitokondri dışında da birçok endojen ve eksojen kaynaktan üretilmektedir. Üretilen bu serbest radikallerin zararlarının yanında düşük yoğunlukta olduğu zaman yararlarından da söz edilebilir (Karabulut ve Gülay, 2016b).

Antioksidanlar; Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen ya da geciktirebilen maddelerdir. Antioksidanlar dört farklı şekilde etki gösterebilirler: Toplayıcı etki (scavenging), bastırıcı etki (quencher), onarıcı etki (repair) ve zincir kırıcı etki (chain breaking) (Altınışık, 2000). Antioksidanlar sentetik ve doğal olarak ikiye ayrılırken doğal antioksidanlar kendi içinde endojen ve eksojen olmak üzere ikiye ayrılarak dallanır (Kandemir, 2019). birçok sentetik antioksidan madde üretilmiş olmasına karşın az bir kısmı kullanımdadır (Çelik vd., 2020). SOD, CAT, vb. enzimler aracılığıyla olursa enzimatik antioksidan savunma; tokoferol, askorbik asit vb. maddeler ile olursa nonenzimatik antioksidan savunma olarak tanımlanır.(Çizelge 2.2.)

Çizelge2.2. Doğal antioksidanların sınıflandırması (Karabulut ve Gülay, 2016a; Kandemir, 2019)

ENDOJEN ANTIOKSIDANLAR		
ENZİMATİK ANTIOKSIDANLAR	NONENZİMATİK ANTIOKSIDANLAR	
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutasyon	Koenzim Q 10
Katalaz (CAT)	Melatonin	Selenyum
Glutasyon peroksidaz (GPx)	Ürik asit	α -lipoik asit
Glutasyon redüktaz (GR)	Bilirubin	Transferrin
	Albumin	Serüloplastmin
EKSOJEN ANTIOKSIDANLAR		
VİTAMİN EKSOJEN ANTIOKSIDANLAR	İLAÇ OLARAK KULLANILAN EKSOJEN ANTIOKSIDANLAR	
α -Tokoferol (Vitamin E)	Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopurinol, oksipurinol, pterin aldehyt, tungsten)	
β -karoten (Vitamin A)	NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kal-siyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar)	
Askorbik asit (Vitamin C)	Rekombinant süperoksit dismutaz	
Folik asit (Vitamin B9)	Trolox-C (vitamin E analogu)	
	Endojen antioksidan aktiviteyi artırıcılar (GPx aktivitesini artıran eksojen ve asetilistein)	
	Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albumin)	
	Demir redoks dengesi inhibitörleri (desferoksamin)	
	Nötrofil adezyon inhibitörleri	
	Sitokinler (TNF ve IL-1)	
	Barbitüratlar	
	Demir çelatörleri	

Doğal antioksidanlardan endojen kaynaklı antioksidanlar; vücudumuzda sentezlenirken enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılır (Aydemir ve Karadağ, 2009). Enzimatik savunma sistemini oluşturan antioksidanlar birincil ve ikincil olarak iki grupta incelenmektedirler (Karabulut ve Gülay, 2016a). Birincil antioksidanlar SOD, CAT ve GPx tir. Süperoksit dismutaz (SOD), reaktif oksijen (ROS) ve süperoksit anyonradikallerine karşı en önemli antioksidan savunma mekanizmasıdır. SOD bir süperoksit radikalini O_2 molekülüne dehidrojenleyip, diğer bir süperoksit radikalini ise daha az tepkin bir molekülolan hidrojen perokside (H_2O_2) redüklemesini katalize eder. Katalaz (CAT) enzimi mitokondride oksijenin suya redüklemesi esnasında, toplam oksijen harcamasının %1-2'si, potansiyel olarak süperoksit

ve hidrojen peroksiti gibi sitotoksik türlerin oluşumuna yol açar. Artan süperoksit radikalleri mitokondriyitahribatauğrattır. ROS'un oluşturabileceği tahribata karşı antioksidan koruma sistemleri önlem alır. Mitokondride oluşan süperoksit radikalleri ilk olarak Mn-SOD (SOD 2) ve glutatyonperoksidaz enzimleri aracılığıyla yok edilir. Ancak önemli bir miktar H_2O_2 mitokondridenayrılarak sitopazmaya geçer. Mitokondriden sitozole geçen H_2O_2 'in detoksifikasyonu peroksizomlar tarafından sentezlenen CAT enzimi aracılığıyla gerçekleştirilir. Peroksizomlardan sentezlenen CAT, glutatyon peroksidaza göre daha yüksek kararlı durumdaki H_2O_2 konsantrasyonlarını temizler. Glutatyon peroksidaz Hidroperoksidlerin redüklenmesinden sorumlu enzimdir. Diğer antioksidanlarla birlikte solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin tahribata uğramasını engeller. Eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidan GSH-Px'dır.

Doğal antioksidanlardaneksojen antioksidanlarda temelde bitkilerden bulunan sekonder metabolitler dikkat çekmektedir. Stres yaratan durumlar yapısal, fizyolojik, biyokimyasal süreçleri etkileyerek tıbbi ve aromatik bitkilerdeki fitokimyasallardan sekonder metabolitler ismi verilen uçucu yağ, polifenol, alkaloid ve reçine üretimini gibi olayları tetikler. Bu metabolitlerden polifenollerin alt grupları olan fenoller ve flavonoidlerin sayesinde bitkiler yüksek antioksidan aktivite sergilerler (Çelik vd., 2020; Yashin vd., 2017). Polifenoller bitkilerin antioksidan aktivitelerine, moleküler yapılarına, metabolizmayı düzenleyen kimyasal ve fiziksel özelliklerine yön verirler, fenolik asitler ve flavonoidler olmak üzere iki gruba ayrılır (Kasnak ve Palamutoğlu, 2015). Burda tıbbi aromatikbitkilerden olan zerdeçal rizomundan elde edilen curcumin (CUR) dikkat çekmektedir (Kandemir, 2019).

2.3. Curcumin

Curcumin (CUR) zerdeçalın antioksidan özelliğini oluşturan temel bileşiktir. Polifenolik bir bileşik olan CUR, *Curcuma longa* Linn'in (Zerdeçal) kök sapından izole edilen doğal bir biyoaktif bileşendir. Zerdeçal tüketimi, yapısında bulunan kurkumin maddesinden dolayı, kanser türlerinin oluşma riskini azaltmasının yanında insanlarda koruyucu biyolojik etkilere de sebep olmaktadır (Gülen, 2016).

Curcumin, süperoksit anyon, peroksinitrit, nitrik oksit, peroksil radikalleri ve hidroksil radikallerini temizleyerek etkisini gösteren güçlü bir antioksidan aktiviteye sahiptir (Trujillo vd., 2013). CUR'un fenolik grupları, reaktif türlerle reaksiyona girme yeteneğinden sorumludur ve muhtemelen CUR uygulamasının, hücreleri oksidatif hasardan koruduğu mekanizmalardan biri olabilir. Aslında CUR, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR), glutatyon-S-transferaz (GST) ve g-glutamil sistein ligaz (gGCL) gibi antioksidan proteinlerin ekspresyonunu dolaylı olarak indükleyebilir (Trujillo vd., 2013).

Antioksidan muhteviyatlı gıdalar, standart beslenmenin parçası olarak tüketilen klasik besinlere benzer ancak tıbbi ve aromatik bitki içerikleriyle hastalık oluşma riskini azaltıcı, oluşan hastalıkları tedavi edici veya ilerlemesini engelleyici özelliklere sahip besinlerdir. Antioksidan fonksiyonel besinler; insanların normal metabolizmaları sırasında oluşan veya beslenme yoluyla alınan radikallere elektron veya hidrojen vererek vücudun olumsuz etkilenmesini önleyen gıda maddeleridir (Erbaş vd, 2008). Farmakokinetik ve biyoyararlanım çalışmaları, kurkuminin oral uygulamadan sonra bağırsak emiliminin son derece düşük olduğunu ve vücuttan hızlı bir şekilde atılımının eşlik ettiğini kanıtlamıştır (Xie vd., 2022).

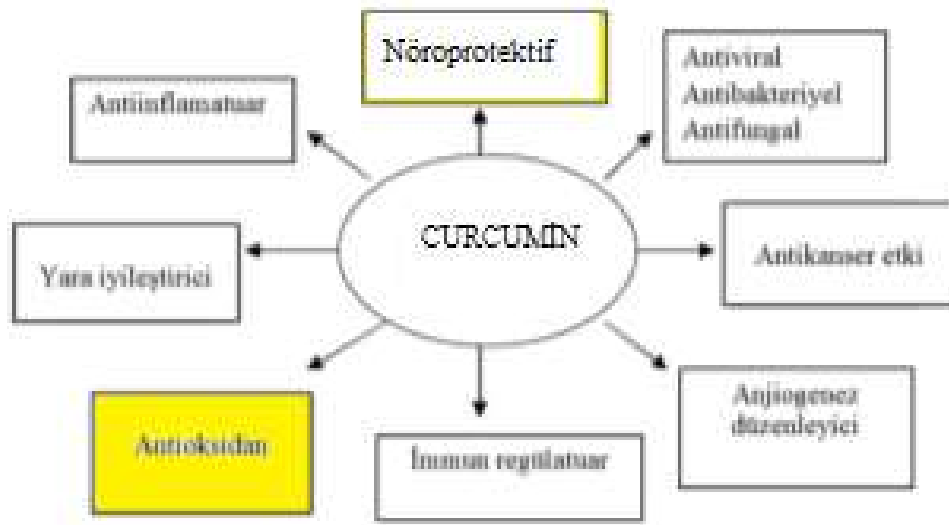
Ammon ve Wahl (1991), curcuminoidlerin antioksidan kapasitesinin C vitaminiyle eşit olduğunu belirtmiştir. CUR' un, C ve E vitaminleriyle ile kıyaslanabilecek antioksidan kapasitesi vardır (Türker, 2018; Oğuz, 2010) CUR, kuvvetli bir hidroksil radikali nötürleyicisi olduğundan, süperoksit radikallerinde de etkilidir. Serbest radikalleri tutucu özelliğiyle DNA'yı oksidatif hasarlardan koruyabilir. Ayrıca demir ve bakır gibi metallere de bağlanarak kısıkaç benzeri bir fonksiyon sergiler (Hatcher vd., 2008). Curcumin güvenli bir antioksidandır (Kamat vd., 2007).

Yapılmış olan çoğu çalışmada CUR antioksidan özelliğiyle ilaçların, alkolün, radyasyonun, ağır metallerin sağlıklı dokular üzerindeki tahribatlarını önleyici etkisi olduğu da gözlemlenmiştir (Türker, 2018).

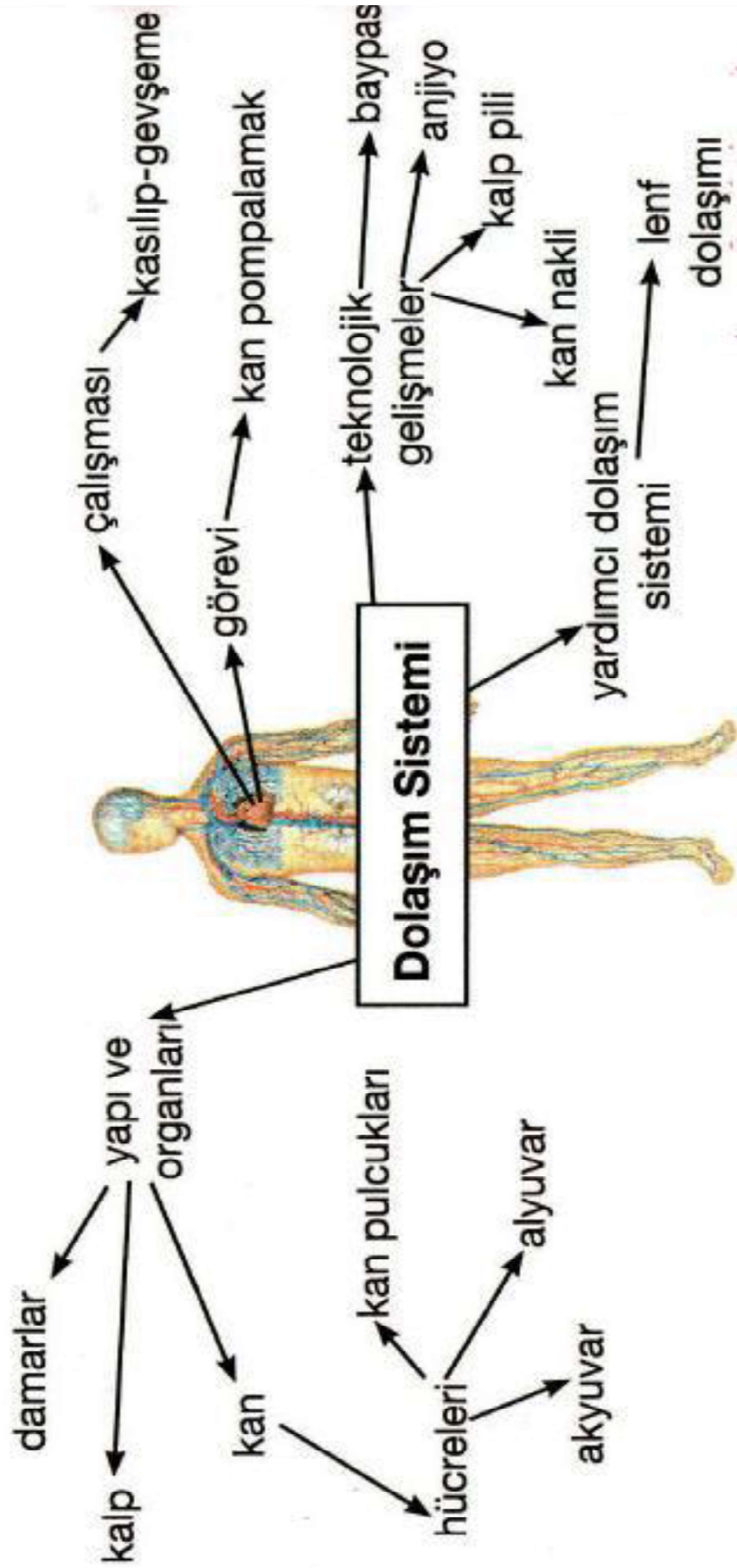
Tüm avantajlarına rağmen curcuminoidlerin kullanım dezavantajları hala giderilememiştir. PubMed internet veritabanında yapılan bir bibliyografik araştırmada,

1987-2021 yılları arasında CUR hakkında 16.827 makale taranmasıyla; düşük CUR' in biyoyararlanımı, zayıf suda çözünürlüğü ve hızlı metabolizması nedeniyle sınırlıdır, düşük emilim oranı, kolay bozunma ve diğer ilaçlarla etkileşim de CUR' in klinik uygulamasına engel olmaktadır sonuçlarına varılmıştır (Xie vd., 2022; Park vd., 2013). Çok sayıda çalışma, kemirgenlerde ve insanlarda CUR metabolizmasını değerlendirmiş ve CUR bir kez emildiğinde, farklı dokularda sülfatasyon ve bağırsak duvarıyla karaciğerde glukuronidasyon yoluyla hızlı bozunmaya uğradığını göstermektedir (Falke vd., 2018; Hsu ve Cheng, 2007; Wronski vd., 2022; Xie vd., 2022). Ayrıca, CUR suda düşük çözünürlüktedir (pH 5.0'da yaklaşık 11 ng/mL), dolayısıyla bağırsaklardan emilimi düşüktür ve düşük CUR biyoyararlanımı söz konusudur. Yapılan araştırmaların sonuçları doğrultusunda sıçanların oral CUR' in (1 g/kg) %75 gibi büyük çoğunluğunun dışkı yoluyla atıldığını ve az bir kısmından bağırsaklarla faydalanılabilmektedir. Sıçanlarda 400 mg CUR gavajla verildikten yarım saat sonra, CUR seviyelerinin %90'ı gastrointestinal sistemde (ince bağırsak ve mide) bulunurken 24 saat sonra sadece %1'i kalmaktadır (Xie vd., 2022). CUR' in biyoyararlanımının düşük oluşunun en temel nedenleri arasında hızlı metabolize oluşu da vardır. Çoğu çalışma, CUR metabolitlerinin CUR kadar etkili olmadığını göstermektedir (Garcea vd., 2004; Sandur vd., 2007). Sıçanlarda ve insanlarda CUR' in öncelikli safra metabolitleri, tetrahidrocurcumin (THC) ve heksahidroCUR (HHC) glukuronidleridir. Safraya ait küçük metabolitler, dihidroferulik asit ve safra tuzları ile birleşir ve hızla metabolize olan ferulik asit kalıntıları oluşur (Xie vd., 2022).

Çalışmalarda CUR'un; antioksidan (Lin vd., 2019; Trujillo vd., 2013; He vd., 2015; Tubsakul vd., 2021), kardiyoprotektif (Monroy vd., 2013; He vd., 2015; Jabczyk vd., 2021; Zhang ve Wu, 2022; Chakraborty vd., 2017; Jafarinezhad vd., 2019; Swamy vd., 2012), antiaterosklerotik (Singh vd., 2021; Jabczyk vd., 2021; Zhang vd., 2022), antianjiyogenez (Kunnumakkara vd., 2017), antiinvazyon, antihipertansif (Tubsakul vd., 2021) ve antikoagülan (Kim vd., 2012) etkiler dahil olmak üzere çok sayıda farmakolojik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Sankar vd., 2015; Xie vd., 2022). Zerdeçal genel özellikleriyle birçok hastalığın tedavisi ve önlenmesinde kullanılmaktadır (Şekil 2.2.) (Lim vd., 2001; Natarajan ve Bright, 2002; Padmaja ve Raju, 2004).



Şekil 2.2. Curcuminin bazı biyolojik etkileri (Türker, 2018)



Şekil 2.3. Dolaşım sistemigenel bakış (Esin)

2.4. Dolaşım Sistemi

Hücrelerin yaşamsal fonksiyonlarını koruyabilmesi, besin maddelerini alabilmek ve metabolizma atıklarını atmak ile mümkündür. Bu amaçla insan vücudunda dolaşım sistemi adında bir sistem bulunur (Yıldırım, 2022).

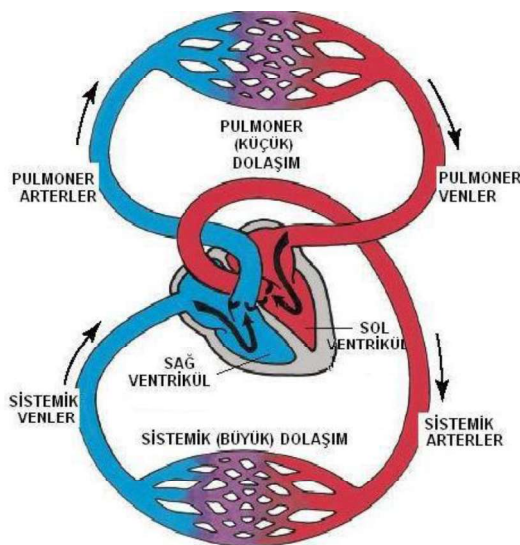
Dolaşım sisteminde kan vücuda kapalı bir sistemde dağılır (Koz, 2013). Kalp ve damarlardan oluşan bu sistemin içinde lenfatik sistem de bulunmaktadır. Dolaşım, akkan (lenf) ve kan dolaşımını dolaşımını olarak ikiye ayırılır(Şekil 2.3.) (M.E.B., 2015).

2.4.1. Lenf Dolaşımı

Lenfa, kapillerden doku arasına verilen fakat geri alınamayan bölümdür, hastalıklardan korunmamızda etkilidir. Lenfa; kılcal damarlardan dokular arasına verilmiş olan kanın geri alınmayan kısmıdır (M.E.B., 2015).

2.4.2. Kan Dolaşımı

Hem büyük hem küçük olmak üzere iki şekildedir (Şekil 2.4.) (Koz, 2013).



Şekil 2.4. Küçük ve büyük dolaşım

2.4.2.1. Büyük Kan dolaşımı (Sistemik Dolaşım)

Dokular ve organlardan oksijence fakir kanı kalbe taşıırken buradaki oksijence zengin kanıda tekrar tüm vücuda iletir (M.E.B., 2015; Koz, 2013).

2.4.2.2. Küçük kan dolaşımı (pulmoner dolaşım)

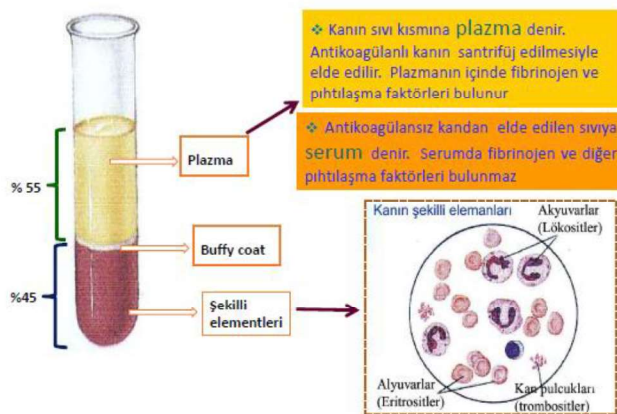
Kalpten çıkan kirli kanın akciğerlerde temizlenerek döndüğü dolaşımdır (Kılınçarslan, 2019)

2.4.3. Kan

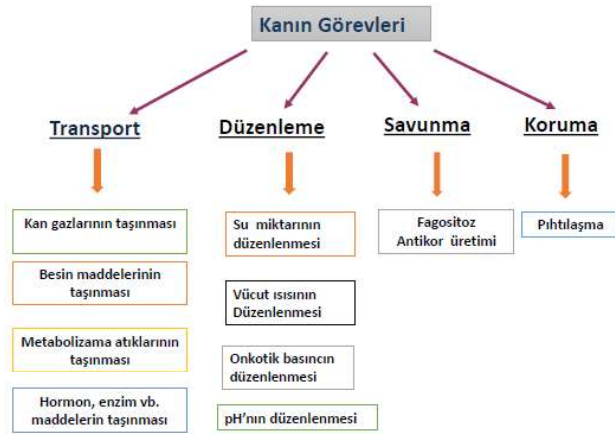
Plazma olarak adlandırılan sıvı (%55) ve şekilli elementlerden (%45) oluşur. (Şekil 2.5.) Hücreler alyuvar (% 99), akyuvarlar (% 1) ve kan pulcukları (< %1).

Hücre dışı sıvının (ekstrasellüler sıvı) elemanı olan kan, plazma adındaki kısım içerisinde alyuvar, akyuvar, kan pulcuğu gibi hücrelerin dağıldığı, kan dolaşım sistemini oluşturan ve kasılıp gevşeme basıncı sebebiyle bütün vücutta dolaşan dokudur (Anonim, 2022).

Kanın Bileşimi



Şekil 2.5. Kanın bölümleri

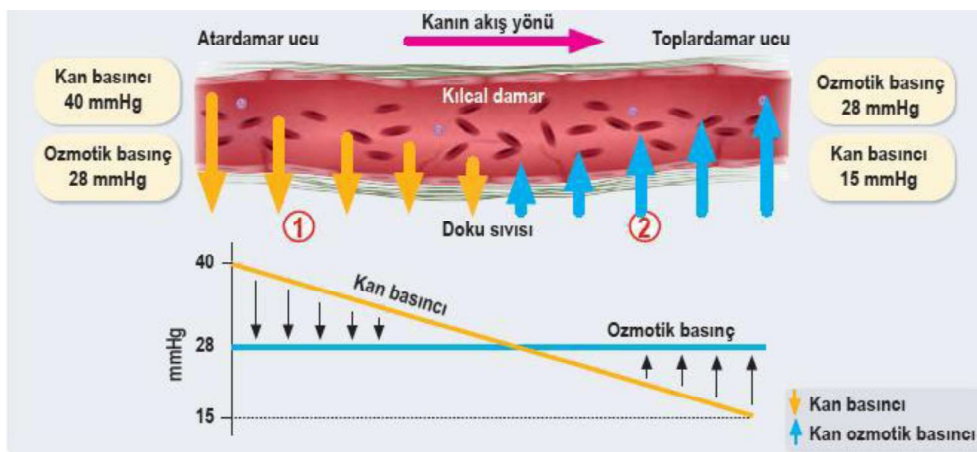


Şekil 2.6. Kanın görevleri

Serum kanın pıhtılaşmasından sonra oluşan sıvı kısımdır. Serum ve plazma arasındaki fark, serumda fibrinojen olmamasıdır. Kana antikoagülan teması olmazsa fibrin ipliklerinin birleşmesi beklenir ve sonrasında bekletilerek veya santrifüjlenerek pıhtının dibine inmesi beklenir (Şekil 2.6.) (Esin, 2022).

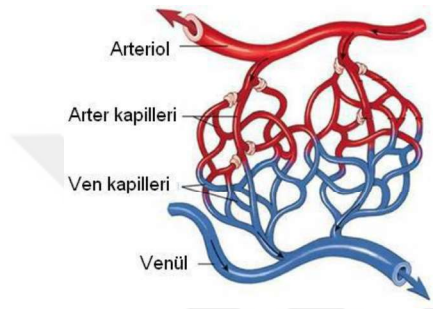
2.4.4. Damarlar

Kanın içinde hareket ettiği boru şeklindeki yapılara damar denilir. Atardamarlar, toplardamarlar ve kapillerler olmak üzere 3'e ayrılır (Koz, 2013).



Şekil 2.7. Damarda kan akışı ve basınç farkıyla oluşan alışverişin şematik görüntüsü

Kanı kalpten çevreye taşıyan damarlar arterlerdir. Kalpteki O₂ oranı artmış kanı uzak dokulara taşır. Venler genel olarak arterlere oranla fleksibldır. O₂ oranı düşük kanı dokulardan vücuda pompalanacağı alana götürürler. Kapiller, yarı geçirgen ve ince duvarlara sahip damarlardır. İncelmiş arter ve venlerin bazı alanlarda yumak görünümünde olduğu bilinmektedir. Madde alış verişi bu anastomoz bölgelerinde gerçekleşir (Şekil 2.7-8) (Koz, 2013).



Şekil 2.8. Kılcal damarların anastomozları

2.4.5. Kalp

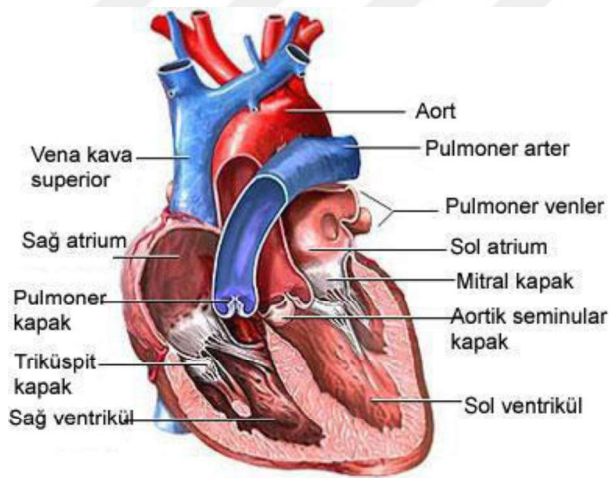
Göğüs boşluğundayer alan, iki akciğer arasında (mediastinum) bulunan, mekanik olarak kanı damarlar vasıtasıyla tüm vücuda pompalayan, kas yapısında olan bir organdır.(Yılmaz, 2022). Kalp 12 cm uzunluğu, 9 cm genişliği olan, piramidi andıran, kas yapısında olan bir organdır. Ağırlığı erkeklerdeyaklaşık 250-390g, kadınlarda 200-275g kadardır. Gövdesinin 2/3'ü vücudun orta hattında sol tarafta, yana doğru yatmış şekildedir. Kalbin koni ucu apeks, üst bölümü taban ismini alır Kalp zarına perikard denilmektedir. Fibröz ve serözperikard olmak üzere iki bölümdür. Serözperikardın dışı parietal, içi viseral diye isimlendirilir. Viseral katman dış alanda yer aldığından epikard diye isimlendirilir (Koz, 2013).

Sıçanlar 1920'li yıllarda Wistar Enstitüsü'ünde ki gelişmelerin ardından fizyolojik ve metabolik çalışmalar için çok önemli bir duruma gelmişlerdir. Sıçanlarda fareler gibi genetik uygulamalara yatkın hayvanlardır (Karasu ve Ögütman, 2011).

2.4.5.1. Kalp Anatomisi:

Kalp göğüs bölgesinin sağında ve solunda hafif eğik şekilde 4 ayrı noktaya temas halindedir. ilki sternumun sağına yatkın şekilde 3. kostanın apex kısmında, iincisi yine sternumun sağına yatkın şekilde 6. kostada, üçüncü nokta ise sternumun sol tarafında 5. kabulrgalar arası bölgede, sternumun soluna yatkın 2. kostanın apex kısmındadır. Bu noktaların birleştirilmesiyle oluşan bölgeye rölatif matite alanı denilmektedir. (Yıldırım, 2022).

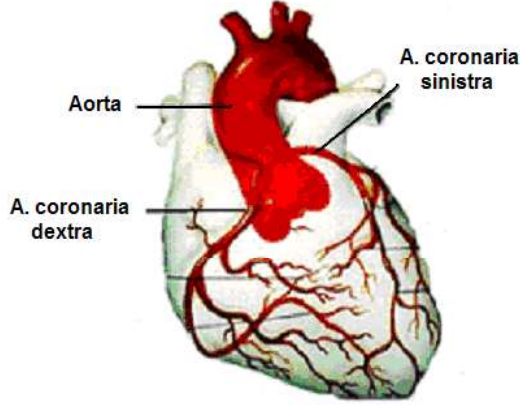
Kalp dört bölümden oluşmaktadır. Yukarda atriumlar aşağıda ventriküller yer alır ve her biri sağ sol olmak üzere ikiye ayrılır. Sağ kısımdaki alanlar arasında septum atrioventriculare dexter, sol kısımdaki alanlar arasında septum atrioventriculare sinister alanlarda açıklıklar ve buralardan kaçmayı engelleyen vulvala - valva bulunmaktadır. (Şekil 2.9.) (M.E.B., 2015).



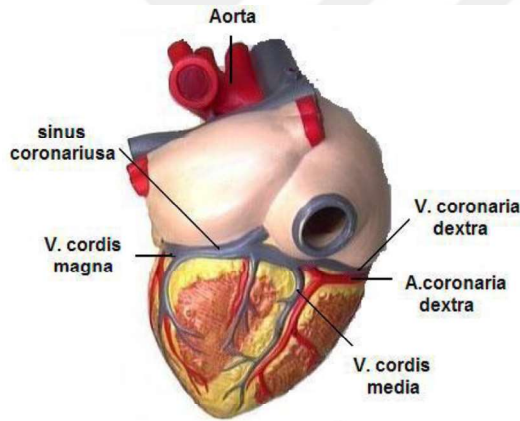
Şekil 2.9. Kalbin odacıkları ve kapakçıkları (M.E.B., 2015)

Kalbin büyük damarlarından olan Vena Cava; oksijence fakir kanı vücuttan toplayarak kalbin sağındaki ventriküle taşımaktadır. Aort; oksijence zenginleşmiş kanı pompalayarak uzak doku ve organlara ileten atardamardır. Aortun sol karıncıktan üste çıkan kısmına ascending, kıvrımlı alanına aortik ark, alta inen kısmına descending denilmektedir. Kalpte kendini beslemek amacıyla bulunan damarlar koroner damarlardır ve

bunlar aorttan bölünen atardamarlardan ayrışarak kroner dolaşımı oluşturur. (Şekil 2.10-11) (Koz, 2013).



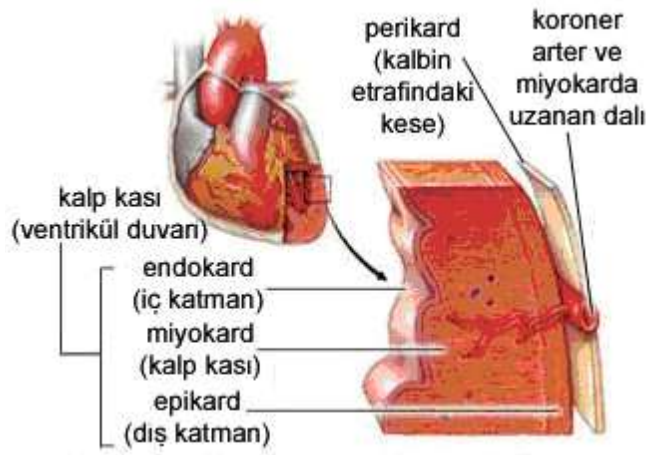
Şekil 2.10. Koroner arterler (M.E.B., 2015)



Şekil 2.11. Koroner venler (M.E.B., 2015)

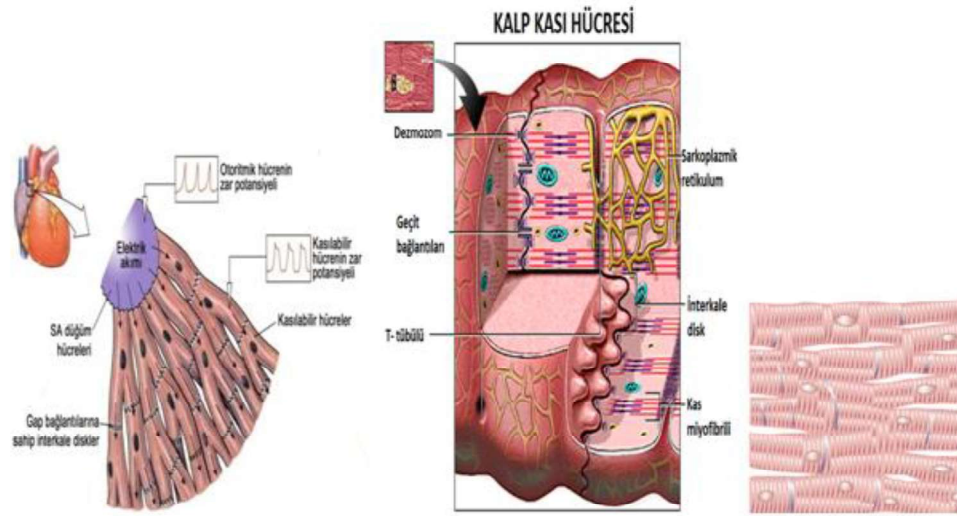
2.4.5.2. Kalp Histolojisi:

Kalbin dıştan içe doğru zarı oluşturan perikard, kas yapısındaki myokard, epitel dokudaki endocard olmak üzere üç katmandan oluşmuştur (Şekil 2.12.) (M.E.B., 2015; Koz, 2013).



Şekil 2.12. Kalbin tabakaları (M.E.B., 2015)

Kalp istemsiz çalışan çizgili kas yapısındadır. Kulakçık, karıncık, özelleşmiş uyarıcı/iletici olmak üzere üç farklı lif yapısı mevcuttur (Ayyıldız, 2022).

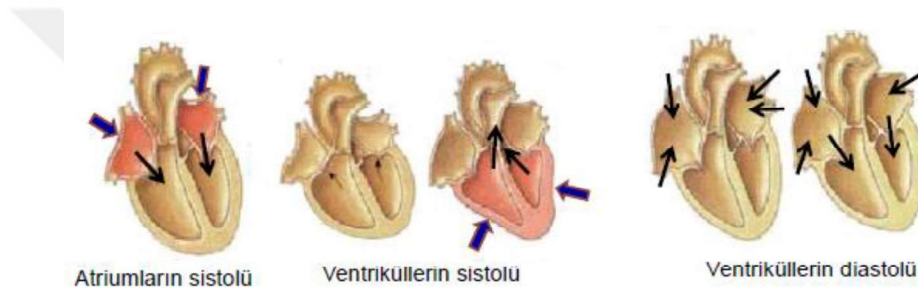


Şekil 2.13. Kalp kası hücre yapısı (Ayyıldız,)

Kalp Hücreleri iki şekilde işlevini yerine getirir. Kasılama işlevi gösterenler; hem kulakçık hem karıncıkların sırt kısmındadır, uyarılma işlevi gösterenler ise iletim sistemine özel hücrelerdir (Şekil 2.13) (Ayyıldız, 2022).

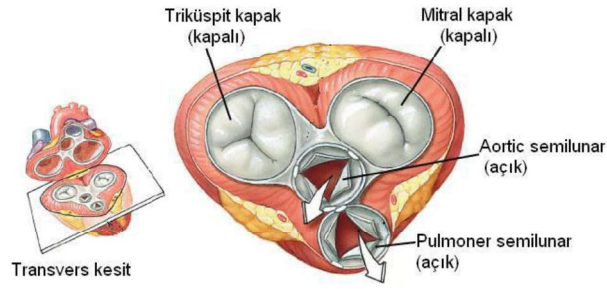
2.4.5.3. Kalp Fizyolojisi:

Kalp, kasılma gevşeme prensibine göre işlev görür. Kasılma fazına sistol, gevşeme fazına diastol denilmektedir. Kalp hem atriumlarla ve hem ventriküllerle birlikte kasılır ve gevşer. Kulakçık ve karıncıkların bu sistol ve diastol geçişinde kan ilerletici basınç gücü elde edilir. Bu fazlar birbiriyle ters işler. Kulakçıklar gevşeme halindeyken karıncıklar kasılma halindedir veya tam tersi gerçekleşir. Kalp atışının atardamarlardan hissedilmesine nabız denir. Karıncıkların kasılmasının yarattığı basıncın atardamarlarda hissedilmesine tansiyon denir.

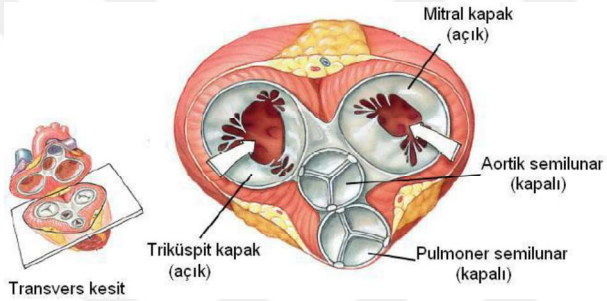


Şekil 2.14. Sistol ve diastol çalışma mekanizması (İ.Ü.V.F., 2017)

Kalp atışı fizyolojik insan için yaklaşık 70 atım/dakikadır. Çocuk ve bebekler için daha yüksek atımlar söz konusudur. Kalp otonom sinirlerce denetlenmektedir. Sempatik sinir sistemi düzenli sistol diastol hızını artırırken parasempatik sistem azalmasını sağlar. Kulakçıklar gevşediğinde kan içeri akar ve bu durum tamamlandıktan 0,1 saniye süre boyunca sistol fazına geçer. Karıncıklarda da tam tersi durum söz konusudur. Sağ kulakçık ve karıncık arasında yer alan triküspit, sol kulakçık ve karıncık arasında yer alan mitral kapakçıklar açılır bu sayede kulakçıklardaki kan atri-ventriküler boşluklardan karıncıklara inerek kan dolmasını sağlar. Karıncıkların kasılmasında oluşan basınçla triküspit ve mitral kapaklar kapanarak kanın ters hareketi engellenir. Sağ karıncıktan kan akciğerlere giderek temizlenir sol tarafa döner ve kalbin içerisindeki hareketinden sonra aort yoluyla tüm vücuda dağılımında sistol diastol etkisi vardır. Bu süreçte hem kalbin hem damarların içerisindeki kapakçıklarla ters hareket engellenir (Bulakbaşı, 2022).



Şekil 2.15. Ventrikül kasılmasında kalp kapakları (Bulakbaşı, 2022)

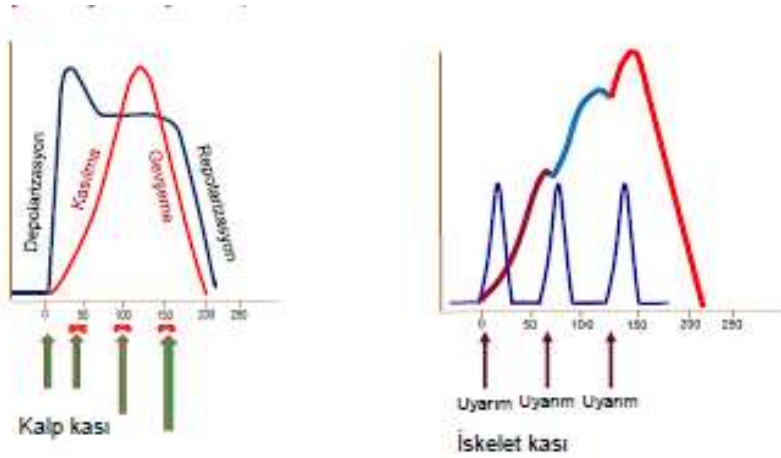


Şekil 2.16. Ventrikül gevşemesinde kalp kapakları (Bulakbaşı, 2022)

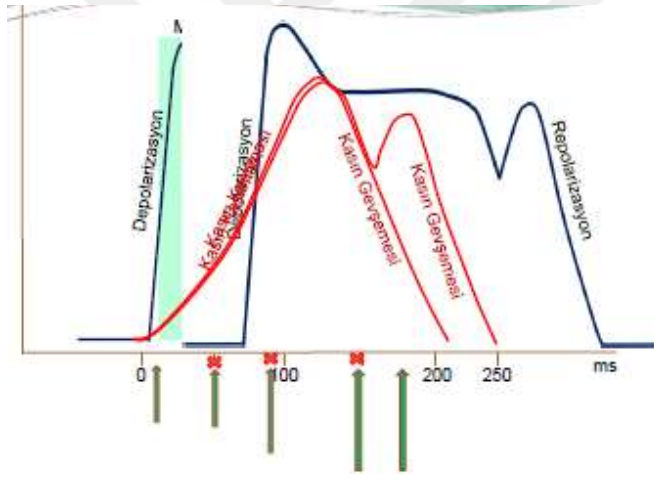
Kalp Hücrelerindeki Aksiyon Potansiyelleri; hızlı depolarizasyon, plato, repolarizasyon olmak üzere üç fazdan meydana gelir. Dinlenme durumundayken -90 milivoltluk bir potansiyele sahiptir (Şekil 2.15-16) (Ayyıldız, 2022).

Kalp otoritmisite özelliği sayesinde ikaz olmaksızın kendi kendine kasılıp gevşeyebilir. Dışardan bir uyarıya ihtiyacı yoktur (Ayyıldız, 2022).

Kalpte refrakter dönemde; kalpte tetanik kasılma olmaması, kalpte ekstrasistol, kalp kasının sinsityum özelliği görülür (Şekil 2.17-18) (İ.Ü.V.F., 2017).



Şekil 2.17. Kalpte refrakter dönem (İ.Ü.V.F., 2017)

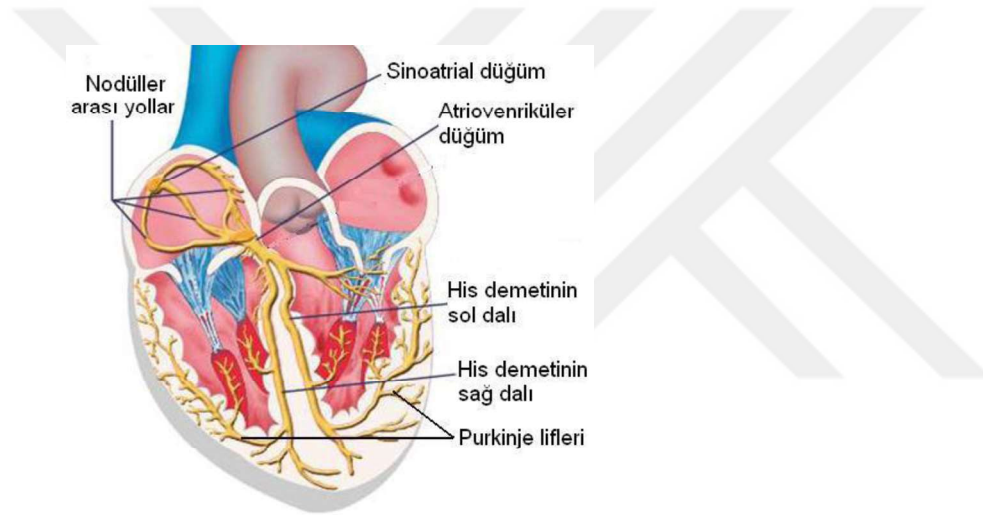


Şekil 2.18. Kalp kasının kontraksiyon mekanizması (İ.Ü.V.F., 2017)

Kalp siklusunun evreleri 4 aşamada toplanabilir; İlk aşamada ventriküllerin karıncıklara kanın gelmesiyle kulakçıklarda toplanan kanın kapakçıkları zorlayarak karıncıklara geçmesi devamında venacava aracılığıyla açıklıklardan karıncıklara gelmesi ardından kulakçıkların kasılarak kanın tamamen karıncıklara boşaltmasına dayanır. İkinci aşamada eş hacimli sistol evresi olarak atrioventriküler kapakçıklar kapalıdır. İçerdeki basıncın kapakları açmak için yeterli olmamasından kaynaklı karıncıklar gerginleşir. Üçüncü aşama fıskırtma basamağıdır. Aorta ve akciğere yönelen kapakçıklar 80mmHg basınçla itilir ejeksiyon olayı gerçekleşir. Ejeksiyon fraksiyonu atım hacmi sayesinde hesaplanabilir. Dördüncü aşama eş hacimli diastol evresidir. Sistol sonu hacim olarak

tanımlanan kan karıncıklardadır. Kapakçıklar geçişi engelleyecek pozisyonadadır kalp tekrar dolum için uygundur.

Kalpte uyarının iletilmesi; kalpte sistol ve diastol sayesinde mevcut kanın tüm dokulara elektrik potansiyeli ve bunun sayesinde kasılmasıyla gerçekleşmektedir. Uyarının iletiminde özelleşmiş hücreler, lifler ve demetler yer alır. Bu sistemde sinoatrial düğüm, atrioventriküler düğüm, atrioventriküler demet ve furkinje liflerinden meydana gelir. Kalbin uyarı-ileti sisteminde özel hücre toplulukları, demetleri ve lifleri bulunur. (Şekil 2.19) (M.E.B., 2015; Koz, 2013).



Şekil 2.19. Kalbin uyarı ve ileti sistemi (M.E.B., 2015)

2.4.5.4. Kalp Biyokimyası:

Kan basıncının hormonlarla düzenlenmesi temel 3 mekanizmaya dayanır (İ.Ü.V.F., 2017). Renin Angiotensinojen Sistemi, Aldosteron, vazopressin, ANP.

2.4.5.5. Kalp hastalıkları

Kalp hastalığı, damar hastalığı ve ateroskleroz dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar (CVD'ler) en kritik mevcut küresel sağlık tehdidi. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, inflamasyon belirtileri ile kardiyovasküler hastalık riski arasında güçlü bir şekilde tutarlı ilişkiler olduğunu göstermiştir. CVD'lerin gelişimindeki anahtar

mekanizmaların inflamasyon ve oksidan stres, proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu, kronik transmural inflamasyon ve C reaktif protein (CRP) olduğu yaygın olarak takdir edilmektedir. Bu nedenle, enflamasyonun özelliği olan sitokinlerin, diğer biyoaktif moleküllerin ve hücrelerin aterojenezde yer aldığına inanılmaktadır (He vd., 2015).



3. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

İnsan vücudu için esansiyel olmayan bir element olan kadmiyum (Cd), doğal ortamda yaygın olarak dağılmaktadır. Kolayca bozulmaz ve ürünlerde kolayca birikir. Bu nedenle, biyolojik Cd amplifikasyonu tipik olarak diyet yoluyla gerçekleşir ve bedensel hasara neden olabilir (Zhang vd., 2022). Bazı araştırmalar, Cd'ye maruz kalan bölgelerde ateroskleroz (AS) insidansının arttığını göstermiştir (Fagerberg vd., 2015). Bununla birlikte, Cd kaynaklı AS'nin gerçek mekanizması bilinmemektedir.

Enflamatuvar yanıtlar, oksidatif stres, lipid düzensizliği ve epigenetik bozukluklar, ateroskleroz olarak tanımlanan arterlerdeki kronik sorunlardan kaynaklanabilir. CUR, reaktif oksijen formlarını süpürme kabiliyeti nedeniyle kardiyovasküler hastalığa (CVD) ve ateroskleroza yol açabilen inflamatuvar yanıtları tetikleyen lipid peroksidasyon riskini sınırlar. Dahası, CUR ve statinler, plazma lipid değişikliklerinin aynı araçlarını etkiler. Lin ve arkadaşları (2019) CUR'un ateroskleroz üzerindeki olumlu etkilerinin, CUR dozu ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır ve orta dozda bir CUR'un (100-200 mg/kg vücut ağırlığı), öngörülen dozdan daha iyi sonuçlar verdiği doğrulanmıştır. Ayrıca CUR, kolesterol alımından ve dışarı akışından sorumlu olan lipit taşıyıcının ekspresyonunu ve aktivitesini düzenleyerek dolaylı olarak hücre homeostazını koruyabilir. Zhou ve arkadaşları (2020) geçiş benzeri reseptör (TL4) aracılı sinyal yolunun inhibisyonu yoluyla makrofaj polarizasyonunu modüle etme kabiliyeti nedeniyle, CUR'un aterosklerozda terapötik bir destek olarak kullanılabileceğini öne sürdü. Bu, CUR'un anti-inflamatuvar ve ateroprotektif etkilerle ilişkili olduğunu gösterir. Bu, artan ROS üretiminin ve inflamasyon ifadesinin bir nedenidir. Zhang ve arkadaşları(2022) TLR4 ekspresyonunu inhibe ederek, ApoE-nakavt farelerde CUR tarafından ateroskleroz gelişiminin potansiyel baskılanmasını araştırdı. Fareler, 16 hafta boyunca CUR ile takviye edilmiş yüksek yağlı bir diyetle beslendi ve bir kontrol grubuyla (CUR takviyesi olmadan) karşılaştırıldı. Sonuçlar, in vitro olarak, CUR'un TLR4 ekspresyonunu en azından kısmen inhibe ettiğini, makrofajlarda NF- κ B aktivasyonunu inhibe ettiğini ve aslında inflamatuvar reaksiyonu etkilediğini gösterdi. Kapsamlı olarak, ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler hastalıkların CUR ile tedavisinde etkili olan birçok çalışmada gösterilmiştir. Zerdeçal takviyesinin olumlu potansiyeli göz önüne alındığında, başka birçok yüksek kaliteli çalışma yürütmek ve

ateroskleroza olan popülasyonlar üzerinde yapılan randomize klinik çalışmalara dayalı klinik kanıtlar elde etmek gereklidir. Bu, güvenilir bir terapötik programda diyet takviyesi oluşturulmasında yardımcı olacaktır (Jabczyk vd., 2021).

Ateroskleroz inflamatuvar yanıtlar, oksidatif stres, lipid düzensizliği ve epigenetik bozukluklar olarak tanımlanan arterlerdeki kronik sorunlardan kaynaklanabilir. CUR, AO özelliğiyle kardiyovasküler hastalıklara ve ateroskleroza sebep olan inflamatuvar yanıtları tetikleyen lipid peroksidasyonunu azaltır (Jabczyk vd., 2021). Düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) elektron vererek yükseltgenmesi ateroskleroz oluşumuna sebep olur; CUR'un trigliserit, plazma kolesterol ve lipoproteinlerin seviyelerini düşürerek aterosklerotik plak oluşumunu engellediği yönünde çalışmalar vardır (Türker, 2018). Hatta CUR ve statinler, plazma lipidlerinde aynı araçlar üzerinden etki gösterir. Jabczyk ve arkadaşları (2021) tarafından Zhou, Zhang., Lin ve arkadaşları. gibi çalışmaların meta-analizini yaparak CUR'un ateroskleroz oluşumunu engellediğine dair net sonuçlar bir araya toplanmıştır. Özellikle Lin vd. (2019) CUR'un ateroskleroz üzerindeki olumlu etkisinin 100 mg/kg CUR ve 200 mg/kg CUR için doz ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşmıştır (Jabczyk vd., 2021). Ayrıca CUR'un fare bağırsağında koruyucu etkisiyle Cd kaynaklı toksisiteye rağmen ateroskleroza azaltması üzerine yapılan çalışmada elde edilen verilerle CUR'un Cd toksitesine karşı koruyucu olduğu göstermiştir (Zhang vd., 2022).

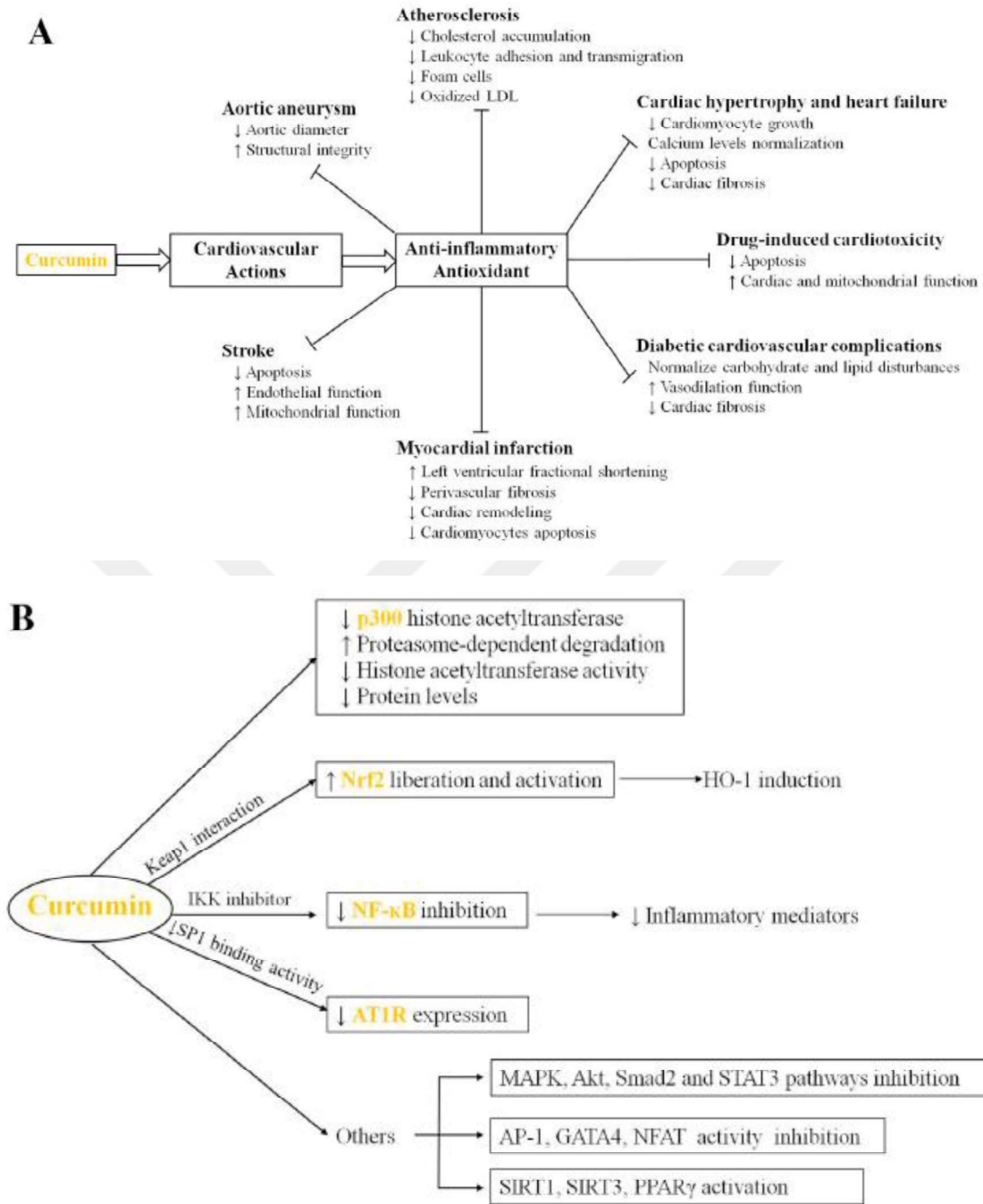
Kadmiyum (Cd) çevresel kirleticidir ve oksidatif stres ile ilişkili olan hipertansiyon gelişimini indükler. Erkek Sprague-Dawley sıçanlarda CUR'un oksidatif stres üzerindeki etkisini, vasküler yanıt vermedeki değişikliği ve Pb-Cd kombinasyonuna maruz kalmanın neden olduğu hipertansiyonu değerlendirilen çalışmada 100 mg/kg CUR gavaj yoluyla uygulandı. Pb, Cd veya kombinasyonuna maruz kalma, kan basıncında ve periferik vasküler dirençte artışlara neden olarak asetilkoline ve intravenöz infüzyona kan basıncı tepkisini azalttı. CUR takviyesi, kan basıncını önemli ölçüde azalttı, oksidatif stresi hafifletti ve kandaki plazma nitrat/nitrit ve glutatyon seviyelerini artırdı. CUR'un etkileri, vasküler yanıt vermenin iyileştirilmesi, endotelial nitrik oksit sentazın yukarı regülasyonu ve NADPH oksidaz ekspresyonunun aşağı regülasyonu ile ilişkilendirildi. Ayrıca CUR, kan, aort, karaciğer ve böbrekteki metal seviyelerini düşürdü. Toplamda, Pb ve Cd kombinasyonuna maruz kalma, hipertansiyonu ve oksidatif stresi şiddetlendirdi ve CUR, metale maruz kalan hayvanlarda bu olumsuz olayları etkili bir şekilde iyileştirdi. Veriler,

CUR'un ağır metallerin zararlı etkilerine karşı koruma için bir besin takviyesi olarak faydalı olabileceğini göstermektedir. Metal kaynaklı hipertansiyonun tedavisinde yeni yaklaşımlardan olabileceğini göstermiştir (Tubsaku vd., 2021).

100 mg/L Cd'ye maruz bırakılan farelerde 50 veya 100 mg/kg CUR'un kan basıncını düşürdüğü ve vasküler işlevi iyileştirdiği görülmüştür (Kukongviriyapan vd., 2014)

Mix metal karışımı olarak düşük seviyede Pb veya Cd'ye veya kombinasyona maruz bırakılan sıçanlarda vasküler yanıt ve hipertansiyon üzerine 100 mg/kg CUR uygulamasıyla kardiyovasküler riski koruması amacıyla besin takviyesi olarak CUR kullanımı için olumlu sonuçlar elde edilmiştir (Tubsakul vd., 2021).

Curcumin'in şiddetli bir kardiyotoksik ajan olan doksorubisin (DOX) kaynaklı kalp hasarı üzerindeki etkisini ve oksidatif stres, otofaji ve piroptoz odaklı mekanizmayı araştıran bir çalışma yapılmıştır. Elde edilen bulgulara göre CUR, DOX kaynaklı kalp hasarında Kaspaz-1 ve IL-18'in pro-piroptoz değişimini etkili bir şekilde tersine çevirmiştir. DOX ile 400 mg/kg CUR birlikte uygulandığında SOD aktivitesini arttırmasına rağmen CUR tedavisinin 100 ve 200 mg/kg dozlarına oranla kötü sonuçlar göstermiştir (apoptoz ve piroptozda artış). CUR tedavisi piroptoz ve apoptozun ROS oluşumunun inhibisyonunu sağladığından etkili olduğu düşünülmektedir (Yu vd., 2020).



Şekil 3.1. Curcuminin (A) kardiyovasküler etkileri ve (B) etkilediği moleküler yolları (Li vd., 2020a)

4. MATERYAL ve YÖNTEM

Çalışmamız Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulunun 14.10.2022 tarihli ve 872-2 sayılı kararı ile kabul edilmiştir (Ek Açıklamalar-A)

4.1. Deney Hayvanları

30 adet Spraque Dawley cinsi erkek albino sıçanlar şeffaf kafeslerde standart kontrol şartlarda (12 saat aydınlık/karanlık ışık döngüsü olan, ısı ($22\pm 2^{\circ}\text{C}$) ve nemi (%45-50) otomatik olarak ayarlanan alanda) önce 1 haftalık adaptasyon süresince ve devamında 2 haftalık deney süresince muhafaza edildi.

4.2. Maddeler ve Uygulamaları

Tüm maddeler ticari olarak temin edildi. 100 ve 200 mg/kg CUR olacak %0.2 DMSO da çözülerek (Aktaş vd., 2012) taze olarak hazırlanıp 14 gün boyunca gavaj yöntemiyle uygulandı. Ardından kimyasal madde enjeksiyonu 0,44 mg/kg Kadminyum klorür (Mitra vd., 2012) ve 5,55 mg/kg Sodyum Arsenit (Singh vd., 2017) oranlarında Cd – As'dan oluşan HMM serum fizyolojik (SF)'de çözülerek taze çözelti 14 gün boyunca intraperitoneal (i.p.) olarak sıçanlara uygulandı.

4.3. Deney Grupları

Rastgele seçimle her grupta 6' şar adet olmak üzere toplam 5 grup oluşturuldu. Bunlar (Çizelge 4.1);

Grup I: 0.5 mL salin 14 gün boyunca

Grup II: 0,44+5,55 mg/kg Cd+ As (HMM) grubu 14 gün boyunca i.p. uygulama (Mitra vd., 2012; Singh vd., 2017)

Grup III: 100 mg/kg CUR 14 gün boyunca gavaj (Aktaş vd., 2012)

Grup IV: 100 mg/kg CUR 14 gün boyunca gavaj + 0,44+5,55 mg/kg HMM 14 gün boyunca i.p. uygulama

Grup V: 200 mg/kg CUR 14 gün boyunca gavaj 0,44+5,55 mg/kg HMM 14 gün boyunca i.p. uygulama

Çizelge 4.1. Uygulamaların gruplara göre dağılımı

Uygulama Gruplar	Salin	Cd	As	CUR
Grup I	+			
Grup II		+	+	
Grup III				+
Grup IV		+	+	+
Grup V		+	+	+

4.4. Anestezi ve Cerrahi İşlemler

Ketamin/ksilazin (70/10 mg/kg) ‘den oluşan anestezik intramusküler enjeksiyonla (i.m.) uygulandı. Vücut orta hattından boyuna açılarak intrakardiyak kan alımıyla öldürülüp dikkatlice kalp alındı.

4.5. Örneklerin Alınması ve İncelenmesi

Alınan kan antikoagölansız jelli biyokimya tüplerine alınarak santrifüjlenerek serum elde edilip biyokimyasal analizler yapıp yedekler - 80°C derin dondurucuda muhafaza edilirken biyokimyasal analizler için kullanılacak kısımda gerekli ölçümler yapıldı. CK-MB seviyelerini belirlemek için standart biyokimya kitleriyle PD-303S spektrofotometrede (APEL, Japonya) kullanılarak serum örneklerinde ölçüm yapıldı. Troponin T seviyeleri ise, üreticinin talimatlarına göre sırasıyla R&D Systems (Minneapolis, MN, ABD) ve Bioscience (San Diego, CA, ABD) tarafından sağlanan enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELISA) kitleri kullanılarak belirlendi.

Kalp kesilip alındıktan sonra tartılıp serum fizyolojik ile temizlendi. İki bölüme ayrılarak; birinci bölüm histolojik analizler için %10’ luk nötral formaldehit fiksasyon sıvısı alınmasını takiben 3 saat sonra formol yenilenerek tam fiksasyon sağlandı ertesi gün artan etil alkol serisinden (%70-80-90-90-absülü-absülü) 1’er saat bekletilerek geçirildi ve yarım saat kadar %96’lık alkolde bekletildi. Ksilolde 1 saat bekletilerek şeffaflaşması

sağlandı. Parafinizasyon için etüvde 3 seriden geçirilerek (yarım saat, 1 saat, 1 saat) bloklandı. Mikrotom kullanılarak 5 µm kalınlığında kesitler alındı ve su banyosunda parafin açılarak Poly-L-Lysine kaplı lamalar üzerine tespit edildi. Kesitler etüvde bekletildikten sonra tekrar ksilolden geçirildi. İlk alkol serisinin tersine derecesi azalan etil alkol serisinden geçirildi. Kesitler, hematoksilende 3 dakika bekletilip distile sudan geçirilerek, 10 dakika da eozin ile boyandı. Standart H&E boyamaları yapıldıktan sonra preparatlar entellan ile kapatılarak daimi hale getirildi. H&E boyanmış kalp kesitlerinde ışık mikroskobu düzeyinde histopatolojik incelemeler yapıldı ve program yardımıyla mikrofotograflar çekildi.

4.6. İstatistiksel Değerlendirmeler

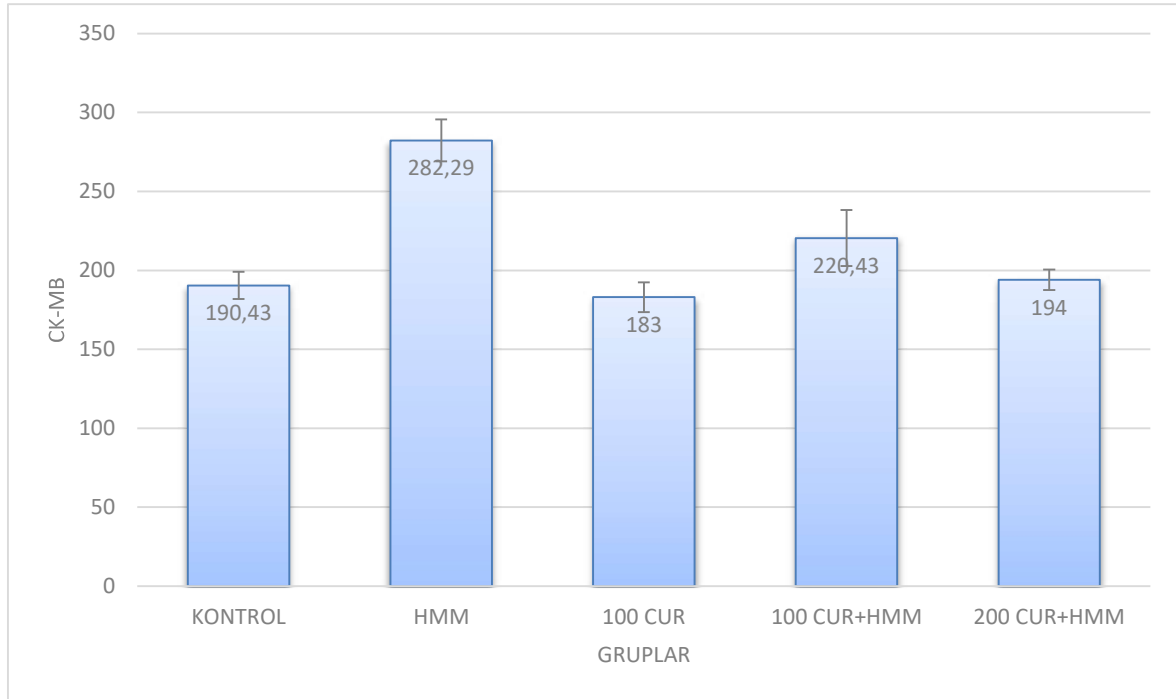
Tüm veri analizleri SPSS 22.0 versiyonlu bilgisayar paket programıyla yapıldı. Gruplar karşılaştırılırken; sürekli nicel veriler n ortalama ve standart sapma olarak hesaplandı ve nitel veriler ise n ortanca değer 25'inci ve 75'inci yüzdelerik değerler olarak ifade edildi. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli veriler, One Way Anova testi ile analiz edildi. Tüm istatistik uygulamalar sonucunda sayısal değer (p) olarak ortaya çıkan deney grupları arasındaki farklar, $p < 0.05$ olduğunda anlamlı olarak kabul edildi.

5. BULGULAR ve TARTIŞMA

Çizelge 5.1. Deney gruplarına ait serum örneklerinde belirlenen CK-MB ve troponin değerlerinin gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık oranları

Değişkenler	Gruplar	n	Mean $\pm$ Std. Deviation	p	Pairwise Comparisons
CK-MB (U/L)	Grup I	6	190,43 $\pm$ 8,58	<0,001	1-2, 1-4, 2-3, 2-4, 2-5, 3-4, 4-5
	Grup II	6	282,29 $\pm$ 13,25		
	Grup III	6	183,00 $\pm$ 9,36		
	Grup IV	6	220,43 $\pm$ 17,75		
	Grup V	6	194,00 $\pm$ 6,53		
Troponin (pg/mL)	Grup I	6	8,29 $\pm$ 1,11	<0,001	1-2, 1-4, 2-3, 2-4, 2-5, 3-4, 3-5, 4-5
	Grup II	6	18,86 $\pm$ 1,35		
	Grup III	6	7,14 $\pm$ 0,69		
	Grup IV	6	15,00 $\pm$ 0,82		
	Grup V	6	9,14 $\pm$ 1,07		

Tek yönlü varyans analizi



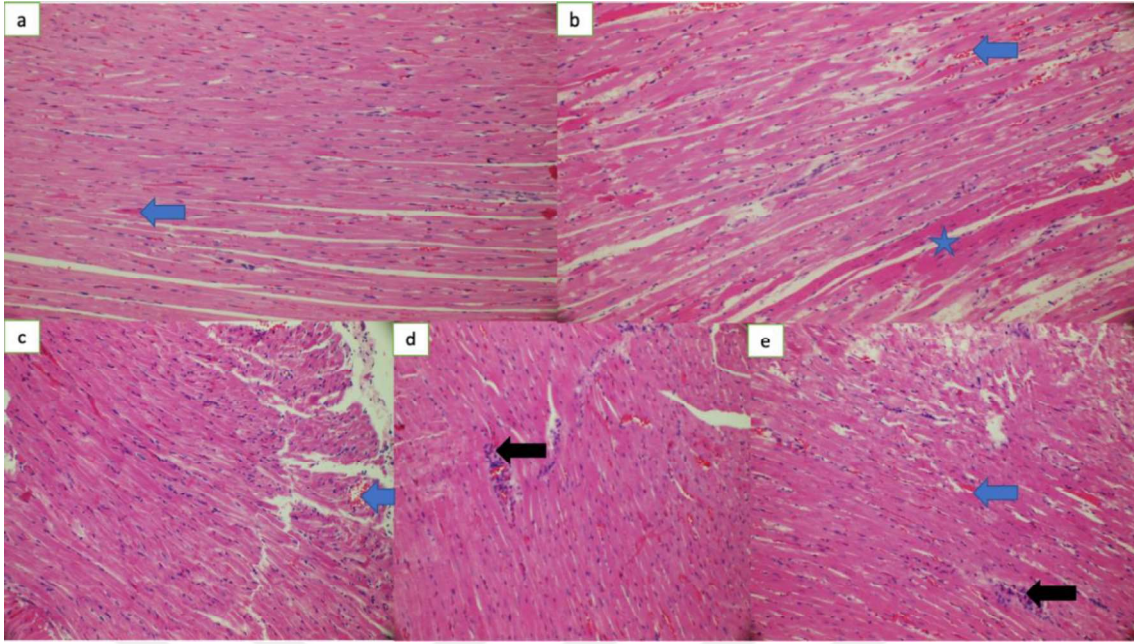
Şekil 5.1. Kontrol, Cd-As (HMM), 100 mg/kg CUR, 100 mg/kg CUR+HMM ile 200 mg/kg CUR+HMM uygulanan deney gruplarının serum serum CK-MB seviyelerinin grafiği

Kreatin kinaz (CK-MB) değerleri bakımından HMM ve HMM + 100 mg/kg CUR grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sırasıyla % 33 ve % 14 gibi yüksek oranlarda istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir düşüş göstermiştir ($p < 0,001$). Sadece HMM verilen grubunda CK-MB değerleri 100 mg/kg CUR, HMM + 100 mg/kg CUR ve HMM + 200 mg/kg CUR gruplarına göre sırasıyla % 35, % 22 ve % 31 gibi ileri derecede önemli bir azalma göstermiştir ($p < 0,001$). Yine HMM + 100 mg/kg CUR grubu sadece 100 mg/kg CUR grubundan % 17 oranında düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). Bununla birlikte CK-MB değerleri bakımından 200 mg/kg CUR'un, HMM nedenli kardiyotoksisiteyi önlemede 100 mg/kg CUR'dan daha etkili olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$). HMM+100 mg/kg CUR grubunda CK-MB değeri HMM+200 mg/kg CUR grubuna göre ~ % 0.12 oranında yüksekmiştir. Bu durum kardiyoksisitenin veya miyokardiyal hasarın önlenmesinde CUR dozunun belirli oranlarda artırılması ile daha güçlü bir terapötik etkinliğin sağlanabileceği anlamına gelebilir.



Şekil 5.2. Kontrol, Cd-As (HMM), 100 mg/kg CUR, 100 mg/kg CUR+HMM ile 200 mg/kg CUR+HMM uygulanan deney gruplarının serum troponin T seviyelerinin grafiği

Troponin T değeri açısından HMM ve HMM + 100 mg/kg CUR grubu kontrol grubundan sırayla %120 ve %80 gibi oldukça yüksek oranlarda bulunmuştur ($p<0,001$). 100 mg/kg CUR grubunda troponin T değerleri HMM + 100 mg/kg CUR ve HMM + 200 mg/kg CUR grubundan sırayla %110 ve %28 gibi oldukça önemli derecede düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Troponin T değeri HMM grubu, 100 mg/kg CUR grubu, HMM+ 100 mg/kg CUR grubu ve HMM + 200 mg/kg CUR grubundan sırasıyla yaklaşık 2,5, 1,2 ve 2 kat büyük bulundu ($p<0,001$). Kardiyak markırlar açısından düşünüldüğünde yüksek doz CUR'un kardiyo toksisiteyi önlemede daha etkili olduğu görülmektedir. Kardiyoprotektif özelliği CUR'un güçlü bir AO ve dolayısıyla sitoprotektif etkiye sahip olmasından kaynaklanmaktadır.



Şekil 5.3. Kalp kesitlerinin genel görünümü (a) Kontrol grubunda konjesyon (mavi ok) dışında kalp kası hücrelerinde minimal sitoplazma boyanma değişikliği mevcuttur; (b)Cd+As grubundakalp kası hücrelerinde çekirdekte koyu renk büzüşmesi, kas hücreleri arası kanama, küçük iltihap odakları, hyalin dejenerasyon (yıldız) ve kas liflerinde ayrılma; (c) 100 mg/kg CUR grubunda kalp kası hücreleri arasında konjesyon (mavi ok) ve küçük iltihap odakları; (d) Cd+As+100 CUR grubundakalp kası hücreleri arasında minimal kanama ve küçük iltihap odakları (siyah ok); (e)Cd+As+200 CUR grubundakalp kası hücreleri arasında konjesyon (mavi ok) ve küçük iltihap odakları (siyah ok) (H&E; X200)

Çizelge 5.2. CUR 'un Cd-As karışımına karşı sıçan kalp dokusu üzerindeki koruyucu etkisinin histolojik inceleme skorlaması

Parametreler Gruplar	Konjesyon	İnflamasyon	Hyalin Dejenerasyon
Kontrol	_b	_b	_b
HMM	+++ ^a	+++ ^a	+++ ^a
100 mg/kg CUR	_b	_b	_b
100 mg/kg CUR + HMM	+ ^{a,b}	++ ^{a,b}	++ ^b
200 mg/kg CUR + HMM	_b	+ ^b	+ ^b

-, Değişiklik yok; +, hafif değişiklik; ++, orta düzeyde değişiklik; +++, önemli değişiklik a: Normal kontrol grubundan farklı ($p<0,05$). b: HMM grubundan farklı ($p<0,05$).

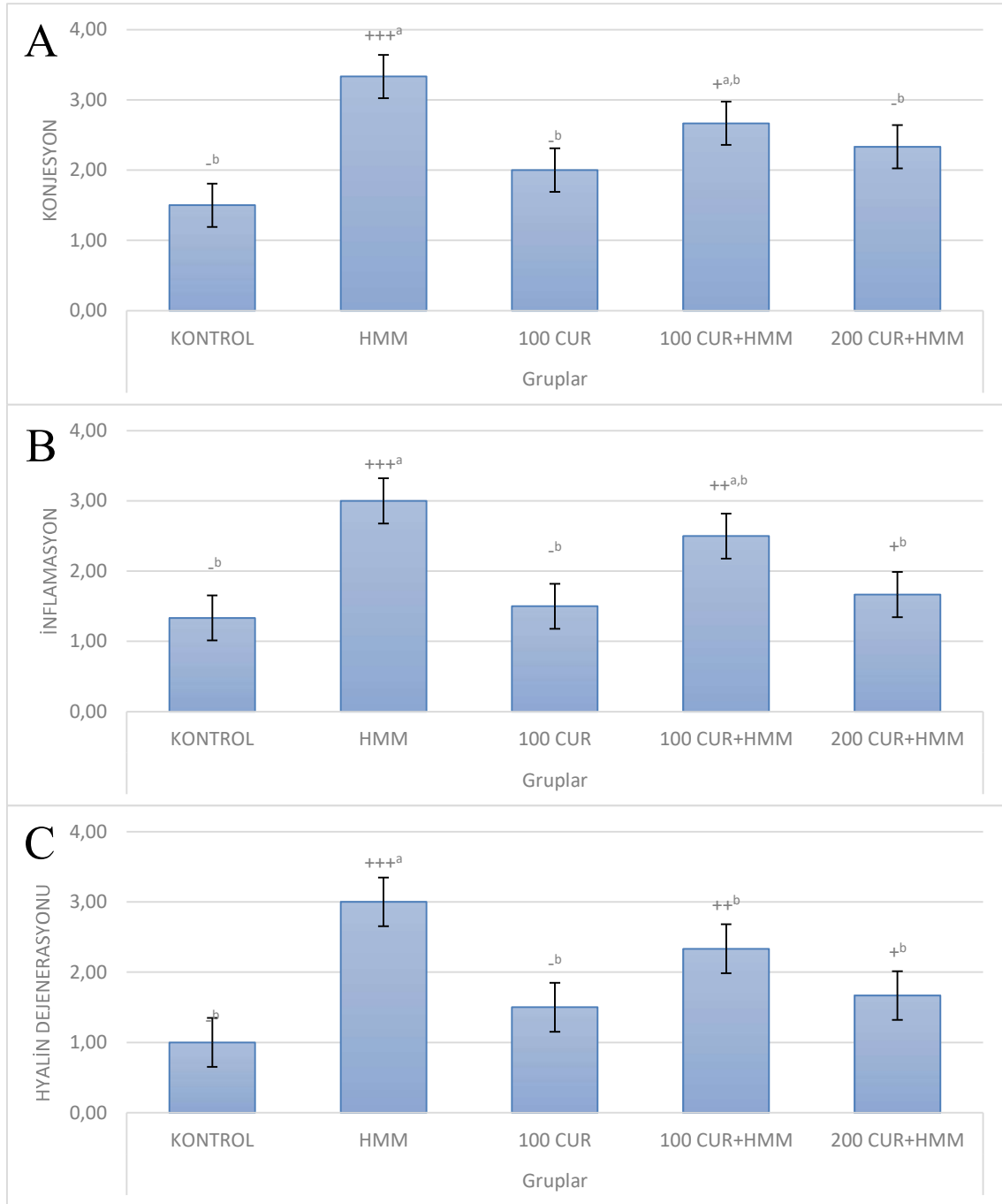
Kontrol grubunda; kalpte dikkat çeken konjesyon (mavi ok) dışında kalp kası hücrelerinde minimal sitoplazma boyanma değişikliği mevcuttur (Şekil 5.3.a).Sakrifikasyon sonrası kalp alındıktan sonra SF ile yıkandıktan sonra formaldehit içerine alındı fakat kalp işlevi gereği tüm gruplarda konjesyon gözlenmesi beklenen bir durumdur. Hasara bağlı konjesyon artış miktarı HMM grubuyla karşılaştırılınca anlamlı olmaktadır (Çizelge 5.2 ve Şekil 5.4).

Ağır metal karışımı grubu için; kalp kası hücrelerinde çekirdekte koyu renk büzüşmesi, kas hücreleri arası kanama, küçük iltihap odakları, hyalin dejenerasyon (yıldız) ve kas liflerinde ayrılma görüldü (Şekil 5.3.b). En yoğun hasarın sadece HMM uygulanan grupta olduğu belirlendi (Çizelge 5.2 ve Şekil 5.4).

100 mg/kg CUR uygulanan grupta; kalp kası hücreleri arasında konjesyon (mavi ok) ve küçük iltihap odakları (Şekil 5.3.c) kontrol grubuna benzer özellikler sergilediği ve hasar skorlamasının kontrol grubuna yakın olduğu görüldü (Çizelge 5.2 ve Şekil 5.4).

100 mg/kg CUR + HMM uygulanan grupta; kalp kası hücreleri arasında minimal kanama ve küçük iltihap odakları (siyah ok) (Şekil 5.3.d). Mevcut bozunmalar sadece HMM uygulanan gruptaki kadar yüksek oranda gözlenmediğinden 100 mg/kg CUR uygulamasının tedavi edici etki başlattığı sonucu çıkarılmıştır (Çizelge 5.2 ve Şekil 5.4).

200 mg/kg CUR + HMM uygulanan grupta; kalp kası hücreleri arasında konjesyon (mavi ok) ve küçük iltihap odakları (siyah ok) görüldü (Şekil 5.3.e). Genel hatlarıyla kontrol grubuna benzer olduğu belirlendi. HMM ile birlikte 100 ve 200 mg/kg CUR uygulamaları arasında doz artışıyla paralel olarak hasarın azaldığı gözlemlenmektedir (Çizelge 5.2. ve Şekil 5.4).



Şekil 5.4. Histopatolojik inceleme skorlama grafikleri A)Konjesyon B)İnflamasyon C)hyalin dejenerasyonu
 -, Değişiklik yok; +, hafif değişiklik; ++, orta düzeyde değişiklik; +++, önemli değişiklik a: Normal kontrol grubundan farklı(p<0,05) b: HMM grubundan farklı (p<0,05)

Çalışmamızla paralel olarak birçok deneysel veride CUR'un kardiyoprotektif özelliğini başta antioksidan etki olmak üzere birçok yönden ele alınmıştır.

Bir deneysel çalışmada 25-50-100-200 mg/kg CUR'un tek başına ve 20 mg/kg piperin (Pie) ile kombinasyonunun, CP kaynaklı miyokardiyal toksisiteye karşı önemli bir koruma gösterdiğini ortaya koymuştur. CUR-50+Pie20 ve CUR-25+Pie20 tedavi grupları, tek başına CUR-200 ile tedavi edilen gruba kıyasla serum AST, ALT, ALP, CK-MB, CK-NAC ve LDH değerlerinde önemli bir düşüş gösterdi. CUR-50+Pie20 ve CUR-25+Pie20 tedavi grupları, tek başına CUR-200 ile tedavi edilen gruba kıyasla histolojik skorda önemli bir iyileşmeye sağlandı. Çalışma, CUR'un tek başına ve piperin ile kombinasyonunun, CP kaynaklı miyokardiyal toksisiteye karşı önemli bir koruma gösterdiğini ortaya koydu. Ayrıca, bu çalışma aynı zamanda piperinin CUR'un etkisini sinerjize edebildiğini de yansıtmıştır (Chakraborty vd.,2017)

Jafarinezhad vd. (2019) çalışmasında kardiyotoksisite yönünden incelemek amacıyla kontrol grubuna kıyasla 4mg/kg doksorubisin (DOX) ile tedavi edilen gruplarda troponin I seviyesinde beş kat artış göstermiş fakat DOX ile birlikte 100 mg/kg CUR grubunda geri azalma sağlanmış ve iyileştirici etki göstergesi olarak kabul edilmiş.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Serbest radikal oluşumu ve antioksidan savunma sisteminin azalması nedeniyle miyokardiyal hücre bütünlüğünü bozar. Miyokardiyal hücre hasarı, miyositlerden kana CK-MB gibi farklı biyobelirteçlerin sızmasından sorumludur. Bu belirteç enzimlerin tahmini, miyokard nekrozunu saptamak için bir tanı aracı olarak hizmet eder (Chakraborty vd., 2017).

CUR'un ağır metallerin neden olduğu çoklu organ toksisitesini önleme konusundaki büyük potansiyeline rağmen, çalışmaların sayısı hala sınırlıdır. Kalp hasarı dahil olmak üzere kemirgen modellerinde ağır metal karışımlarına maruz kalmanın neden olduğu zararlı etkilere karşı CUR'un koruyucu rolü hakkında çok az bilgi vardır. Sonuçlarımız ışığında CUR'un bu koruyucu etkileri serbest radikalleri süpürme, detoksifiye edici enzimleri indüklemeye ve şelatlayıcı kapasitesinin yüksek olmasına bağlanabilir.

Biyokimyasal analizler için serum içeriğinde bakılan CK-MB ve troponin; HMM uygulanan grupta diğer tüm gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir hasar oluşturmuştur. Sonuçlara göre HMM oksidatif stres kaynaklı hasar oluşturdu, 100 ve 200 mg/kg CUR uygulamalarının oksidatif stresi baskılayıp dozla birlikte artan AO özelliği sergilediği kanıtlanmıştır.

Histopatolojik incelemelerde HMM uygulamasına bağlı olarak konjesyon, inflamasyon ve hyalin dejenerasyonu artarken, bu hasarlara sebep olan HMM ile birlikte uygulanan CUR' un güçlü AO özelliği sayesinde koruyucu etkisi sağladığı görülmüştür. CUR'un dozla paraleliyleşme sağladığı gruplar arasındaki karşılaştırmalarda da görülmüştür.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Alam, G., Jones, B. C. (2014). *Toxicogenetics: in search of host susceptibility to environmental toxicants*. *Frontiers in genetics*, 5:327.
- Algan, F. T. K., Bilen, S. (2005). *Toprak Kirlenmesi Ve Biyolojik Çevre*. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 36(1): 83-88.
- Altınışik, M. (2000). *Serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar*. ADÜ Tıp Fakültesi, Biyokimya AD., Aydın.
- Ammon, H. P., Walh, M. A. (1991). *Pharmacology Of Curcuma Longa*. *Planta Med*; 57: 1-7.
- Anawar, H.M., Akai, J., Mostofa, K.M.G., Safiullah, S., Tareq, S.M. (2002). *Arsenic poisoning in groundwater: Health risk and geochemical sources in Bangladesh*. *Environment International*. 27(7):597-604.
- Annar, S. (2022). *Cadmium (Cd) Toxicity And Effects: A Review*. *Int. J. Of Multidiciplinary Educational Reserch Peer Reviewed And Refereed Journal*: April: 2022 Volume:11, Issue:4(3), Sayfa:55-59 ISSN:2277-7881
- Aydemir, B., Karadağ-Sarı E. (2009). *Antioksidanlar Ve Büyüme Faktörleri İle İlişkisi*. *Kocatepe Veterinary Journal*. 2(2): 56-60.
- Ayyıldız, M. (2022). *Dolaşım Sistemi Sunum*
- Baş, L., Demet, Ö. (1992). *Çevresel Toksikoloji Yönünden Bazı Ağır Metaller*. *Ekoloji Çevre Dergisi* Ekim-Kasım-Aralık 199 2 Sayı: 5 Sayfa: 42-46
- Bhattacharya, S. (2017). *Medicinal plants and natural products in amelioration of arsenic toxicity: a short review*. *Pharmaceutical Biology*, 55:1, 349-354, DOI: 10.1080/13880209.2016.1235207
- Bulakbaşı, M. (2022). *Dolaşım Sistemi sunum*
- Chakraborty, M., Bhattacharjee A., Kamath, J. V. (2017). *Cardioprotective effect of curcumin and piperine combination against cyclophosphamide-induced cardiotoxicity*. *Indian J Pharmacol*. 2017 Jan-Feb; 49(1): 65–70. doi: 10.4103/0253-7613.201015
- Ciftci, O., Ozdemir, I., Tanyildizi, S., Yildiz, S., Oguzturk, H. (2011). *Antioxidative effects of curcumin, b-myrcene and 1,8-cineole against 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxininduced oxidative stress in rats liver*. *Toxicol. Ind. Health* 27, 447–453.
- Cobb, A.B. (2008). *The elements cadmium*. 1st ed. Marshall Cavendish Corp.: New York; p. 8–10.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Gülen, A., H. (2016). *Kurkumin-Oksim Bileşiğinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antioksidan Özelliklerinin Değerlendirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
- He, Y., Yue, Y., Zheng, X., Zhang, K., Chen, S., Du, Z. (2015). *Curcumin, Inflammation, and Chronic Diseases: How Are They Linked?* *Molecules* 2015, 20, 9183-9213; doi:10.3390/molecules20059183.
- He, Z., Zhang, Y., Zhang, H., Zhou, C., Ma, Q., Deng, P., Lu, M., Mou, Z., Lin, M., Yang, L., Li, Y., Yue, Y., Pi, H., Lu, Y., He, M., Zhang, L., Chen, C., Zhou, Z., Yu, Z. (2021). *NAC Antagonizes Arsenic-Induced Neurotoxicity Through TMEM179 By Inhibiting Oxidative Stress In Oli-neu Cells*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 223 (2021) 112554
- Honda R, Nogawa K. (1987). *Cadmium, zinc and copper relationships in kidney and liver of humans exposed to environmental cadmium*. *Arch. Toxicol.*, 59:437-442.
- Hsu, C. H., Cheng, A. L. (2007). *Clinical Studies With Curcumin. In The Molecular Targets And Therapeutic Uses Of Curcumin In Health And Disease*. *Advances In Experimental Medicine And Biology*; Volume 595.
- IUPAC, (2002). ‘‘Heavy metals’’ – a meaningless term? (IUPAC Technical Report). *PureAppl. Chem.* 74, 793–807
- İ.Ü. Veteriner Fakültesi Fizyoloji Abd. (2017). *Dolaşım Sistemi Fizyolojisi*
- Jabczyk, M., Nowak, J., Hudzik, B., Zubelewicz-Szkodzińska, B. (2021). *Curcumin in Metabolic Health and Disease*. *Nutrients* 2021, 13, 4440. <https://doi.org/10.3390/nu13124440>.
- Jafarinezhad, Z., Rafati, A., Ketabchi, F., Noorafshan, A., Karbalay-Doust, S. (2019). *Cardioprotective Effects Of Curcumin And Carvacrol In Doxorubicin-Treated Rats: Stereological Study*. *Food Sci Nutr.* 2019;7:3581–3588.DOI: 10.1002/fsn3.1210.
- Jarup, L. (2003). *Hazards Of Heavy Metal Contamination*. *British Medical Bulletin* 2003; 68: 167–182 DOI: 10.1093/bmb/ldg032
- Kalay, M., Canli, M. (2000). *Elimination Of Essential (Cu And Zn) And Non-Essential (Cd And Pb) Metals From Tissue Of A Freshwater Fish, Tilapia Zilli*. *Turk. J. Zool.* 24, 429–436.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Kamat, A. M., Sethi Gautam And Aggarwal Bharat B. (2007). *Curcumin Potentiates The Apoptotic Effects Of Chemotherapeutic Agents And Cytokines Through Down-Regulation Of Nuclear Factor-Kb And Nuclear Factor-Kb–Regulated Gene Products In Ifn-A–Sensitive And Ifn-A–Resistant Human Bladder Cancer Cells. Curcumin Induces Apoptosis And Suppresses Nf-Kb Molecular Cancer Therapeutics*. Mol Cancer Ther2007;6(3). March 2007 1022-1030
- Kandemir, C. (2019). *Bazı Sentetik Bileşiklerin Antioksidan Ve Antibakteriyal Özelliklerin İncelenmesi* [Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü] Yök Ulusal Tez Merkezi.
- Karabulut, H., Gülay, M. Ş. (2016a). *Antioksidanlar*. Mae Vet Fak Derg, 1 (1) Sayfa 65-76 . Makale Kodu: 5000185894
- Karabulut, H., Gülay, M. Ş. (2016b). *Serbest Radikaller*. Makü Sag. Bil. Enst. Derg., 4(1): 50-59
- Karasu Minareci Ve Öğütman (2011). *Kardiyovasküler Sistem Hastalıklarında Kullanılan Deneyisel Hayvan Modelleri*. Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2011;23(1):65-74
- Kasnak, C., Palamutoğlu, R. (2015). *Doğal Antioksidanların Sınıflandırılması Ve İnsan Sağlığına Etkileri*. Türk Tarım – Gıda Bilim Ve Teknoloji Dergisi, 3(5): 226-234.
- Kılınçarslan, G. (2019). *Fizyolojik özel dolaşım ve egzersiz*
- Kim, D. C., Ku, S. K., Bae, J. S. (2012). *Anticoagulant activities of curcumin and its derivative*. BMB Reports 2012 p:221-226
- Koz Mitat (2013). *Kardiyovasküler Sistem Anatomisi Sunum*. <http://80.251.40.59/sports.ankara.edu.tr/koz/ana-fiz/dolasim.anatomi.pdf>
- Kuhad, A., Chopra, K., (2007). *Curcumin attenuates diabetic encephalopathy in rats: behavioral and biochemical evidences*. Eur. J. Pharmacol. 576, 34–42.
- Kukongviriyapan, U., Pannangpetch, P., Kukongviriyapan, V., Donpunha, W., Sompamit, K. Ve Surawattanawan, P. (2014). *Curcumin protects against cadmium-induced vascular dysfunction, hypertension and tissue cadmium accumulation in mice. Nutrients*, 6, 1194-1208.
- Kunnumakkara, A. B., Bordoloi, D., Padmavathi, G., Monisha, J., Roy, N. K., Prasad, S., Aggarwal, B. B. (2017). *Curcumin, The Golden Nutraceutical: Multitargeting For Multiple Chronic Diseases*, Br. J. Pharmacol. 174 (11) (2017) 1325–1348
- Li, H., Sureda, A., Devkota, H. P., Pittala, V., Barreca, D., Silva, A. S., Tewari, D., Xu, S., Nabavi, S. M. (2020a). *Curcumin, the golden spice in treating cardiovascular diseases*. Biotechnol. Adv. 38, 107343

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Lim, G. P., Chu, T., Yang, F., Beech, W., Frautschy, S. A., Cole, G. M. (2001). *The Curry Spice Curcumin Reduces Oxidative Damage And Amyloid Pathology In An Alzheimer Transgenic Mouse*. J Neurosci, 21 (21), 8370-7
- Lin, X., Bai, D., Wei, Z., Zhang, Y., Huang, Y., Deng, H., Huang, X. (2019). *Curcumin attenuates oxidative stress in RAW264.7 cells by increasing the activity of antioxidant enzymes and activating the Nrf2-Keap1 pathway*. PLoS ONE 14(5): e0216711. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216711>
- Milli Eğitim Bakanlığı (M.E.B.) Sağlık Hizmetleri, (2015). *Dolaşım Sistemi*, Ankara.
- Monroy, A., Lithgow, G. J., Alavez, S. (2013). *Curcumin and neurodegenerative diseases*. Biofactors. 2014 January ; 39(1): 122–132 doi:10.1002/biof.1063
- Natarajan, C., Bright, J. J. (2002). *Curcumin Inhibits Experimental Allergic Encephalomyelitis By Blocking IL-12 Signaling Through Janus Kinase-Stat Pathway In T Lymphocytes*. J Immunol, 168 (12), 6506-6513
- Nordberg, G. F., Jin, T., Hong, F., Zhang, A., Buchet, J. P., & Bernard, A. (2005). Biomarkers of cadmium and arsenic interactions. Toxicology and Applied Pharmacology, 206(2), 191-197
- Oguzturk, H., Ciftci, O., Aydin, M., Timurkaan, N., Beytur, A., Yilmaz, F., (2012). Ameliorative effects of curcumin against acute cadmium toxicity on male reproductive system in rats. Andrologia 44, 243–249
- Oğuz, A. (2010). *Hepatik İskemi Reperfüzyon Hasarında Curcumin'in Karaciğer Ve Uzak Organ Üzerine Etkilerinin Araştırılması* [Uzmanlık Tezi, Diyarbakır Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi] Yök Ulusal Tez Merkezi. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=1nyfnjK0vbkKjr4UJOP0gA&no=J0hJ3n1gHX60Sg40ihhabg>
- Padmaja, S., Raju, T. N., (2004). *Antioxidant Effect Of Curcumin In Selenium Induced Cataract Of Wistar Rats*. Indian J Exp Biol., 42 (6), 601-3
- Park, W., Amin, A. R. , Chen, Z. G., Shin, D. M. (2013). *New Perspectives Of Curcumin In Cancer Prevention*. Cancer Prev. Res. (Phila., Pa.) 6 (5) (2013) 387–400
- Sandur, S. K., Pandey, M. K., Sung, B., Ahn, K. S., Murakami, A., Sethi, G., Limtrakul, P., Badmaev, V., Aggarwal, B. B. (2007). *Curcumin, Demethoxycurcumin, Bisdemethoxycurcumin, Tetrahydrocurcumin And Turmerones Differentially Regulate Anti-Inflammatory And Anti-Proliferative Responses Through A Ros-Independent Mechanism*. Carcinogenesis 28 (8) (2007) 1765–1773

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Sankar, P.; Gopal Telang, A.; Kalaivanan, R.; Karunakaran, V.; Manikam, K.; Sarkar, S.N. (2015). Effects of nanoparticle-encapsulated curcumin on arsenic-induced liver toxicity in rats. *Environ. Toxicol.* 30, 628–637
- Singh, L., Sharma, S., Xu, S., Tewari, D., Fang, J. (2021). *Curcumin as a Natural Remedy for Atherosclerosis: A Pharmacological Review*. *Molecules* 2021, 26, 4036. <https://doi.org/10.3390/molecules26134036>
- Singh, S., Aggarwal, B. B. (1995). *Activation Of Transcription Factor Nf-Kappa B Is Suppressed By Curcumin (Diferuloylmethane) [Corrected]*. *J Biol Chem*; 270: 24995- 25000
- Swamy, A. V., Gulliaya, S., Thippeswamy, A., Koti, B. C., Manjula, D. V. (2012). *Cardioprotective Effect Of Curcumin Against Doxorubicin-Induced Myocardial Toxicity In Albino Rats*. *Indian J harmacol.* 2012 Jan-Feb, 44(1): 73–77 doi: 10.4103/0253-7613.91871
- Tanrıverdi, D. T. (2019). *Sıçanlarda Siklofosfamid Nedenli Mesane Hasarı Üzerine Borik Asidin Koruyucu Etkisi*[Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri
- Taşçi, T. (2022). *Embriyonik Fibroblast Hücrelerinde Arsenikle İndüklenmiş Genotoksik Ve Apoptotik Mekanizmalar Üzerine N-Asetilsisteinin Etkileri* [Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü]. Yök Ulusal Tez Merkezi. <https://tez.yok.gov.tr/Ulusaltezmerkezi/Tezsorgusonucyeni.jsp>
- Trujillo, J.; Chirino, Y.I.; Molina-Jijón, E.; Andérica-Romero, A.C.; Tapia, E.; Pedraza-Chaverri, J. (2013). *Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings*. *Redox Biol.* 1, 448–456
- Tubsakul, A., Sangartit, W., Pakdeechote, P., Kukongviriyapan, V., Apaijit, K., Kukongviriyapan, U. (2021). *Curcumin Mitigates Hypertension, Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress in Rats with Chronic Exposure to Lead and Cadmium*. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2021, 253, 69-76
- Türker, C. (2018). *Erişkin Ratlarda Kurkumin Takviyesinin Karaciğer Dokusunun Oksidan/Antioksidan Durumu Üzerine Etkilerinin İncelenmesi*[Yüksek Lisans Tezi, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü] Yök Ulusal Tez Merkezi. <https://tez.yok.gov.tr/Ulusaltezmerkezi/Tezdetay.jsp?Id=Njgvnxtqwvb5flkvzddlg&No=Nyouubreabkustjcl0andw>
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44-84

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Varghese, M. V., Abhilash, M., Paul, M. V. S., Alex, M., Nair, R. H. (2017). *Omega-3 Fatty Acid Protects Against Arsenic Trioxide-Induced Cardiotoxicity In Vitro and In Vivo*. *Cardiovasc Toxicol* (2017) 17:109–119 DOI 10.1007/s12012-016-9361-3
- WHO (2001). World Health Organization *Arsenic and Arsenic Compounds*. Second edition. Environmental Health Criteria, vol. 224. Geneva 2001
- WHO (2011). World Health Organization *Guidelines For Drinking-Water Quality*. Vol. 216. Geneva, Switzerland 2011:303–304
- Wronski, P., Wronskistanisław, S., Kurant, M., Malinowski, B., Wicinski, M. (2022). *Curcumin May Prevent Basement Membrane Disassembly By Matrix Metalloproteinases And Progression Of The Bladder Cancer*. *Nutrients* 2022, 14, 32. <https://doi.org/10.3390/Nu14010032>
- Xie, L., Ji, X., Zhang, Q., Wei, Y. (2022). *Curcumin Combined With Photodynamic Therapy, Promising Therapies For The Treatment Of Cancer*. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 146 112567. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112567>
- Xu, Y., Zeng, Q., Sun, B., Wei, S., Wang, Q., Zhang, A. (2022). *Assessing The Role Of Nrf2/GPX4-Mediated Oxidative Stress In Arsenic-Induced Liver Damage And The Potential Application Value Of Rosa Roxburghii Tratt [Rosaceae]*. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity* Volume 2022, Article ID 9865606, 15 Pages <https://doi.org/10.1155/2022/9865606>
- Yashin, A., Yashin, Y., Xia, X. Ve Nemzer, B. (2017). *Antioxidant Activity Of Spices And Their Impact On Human Health: A Review*. *Antioxidants* 6(70) : 2-18
- Yatkin, K. (2021). *Sucul Ekosistemlerde Arsenik Kirlenmesi ve Transformasyonu*. *Mediterranean Fisheries and Aquaculture Research* 4(2) : 52-57
- Yu, W., Qin, X., Zhang, Y., Qiu, P., Wang, L., Zha, W., Ren, J. (2020). *Curcumin suppresses doxorubicin-induced cardiomyocyte pyroptosis via a PI3K/Akt/mTOR-dependent manner*. *Cardiovasc Diagn Ther* 2020,10(4):752-769 <http://dx.doi.org/10.21037/cdt-19-707>
- Yıldırım, S., (2022). *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi fizyoloji pdf*.
- Zabka, A., Winnicki, K., Polit, J. T., Wróblewski, M., Maszewski, J. (2021). *Cadmium (II)-Induced Oxidative Stress Results in Replication Stress and Epigenetic Modifications in Root Meristem Cell Nuclei of Vicia faba*. *Cells* 2021, 10, 640. <https://doi.org/10.3390/cells10030640>
- Zhang, Q., Wu, L. (2022). *In Vitro and In Vivo Cardioprotective Effects of Curcumin against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review*. Volume 2022, Article ID 7277562, 16 pages <https://doi.org/10.1155/2022/7277562>

KAYNAKLAR DİZİNİ

Zhao, Z., Li, J., Zheng, B., Liang, Y., Shi, J., Zhang, J., Han, X., Chu, L., Chu, X., Gao, Y. (2020). *Ameliorative Effects And Mechanism Of Crocetin In Arsenic Trioxide-Induced Cardiotoxicity In Rats*. *Molecular Medicine Re Por Ts* 22: 5271-5281, 2020Doi : 10.3892/Mmr.2020.11587.



EK AÇIKLAMALAR

Ek Açıklama-A: Etik Karar



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

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ	: 14.10. 2022
TOPLANTI SAYISI	: 167
DOSYA KAYIT NUMARASI	: 872-2
KARAR NUMARASI	: 872-2
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ	: Prof. Dr. Adnan AYHANCI
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	: Doç. Dr. Mustafa CENGİZ Dr. Betül Peker CENGİZ Doç. Dr. Bahri GÜR
HAYVAN TÜRÜ ve SAYISI	: Sprague Dawley (30 adet erkek)

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü / Genel Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi **Prof. Dr. Adnan AYHANCI**'nin araştırma yürütücüsü olduğu 872 - 2 /2022 kayıt numaralı ve "Curcumin'in, Sıçanlarda Metal Karışımı Nedenli Lipid peroksidasyonu, İnflamasyon, Oksidatif Stres, ve Karaciğer Hasarına Karşı Koruyucu Etkileri" konulu çalışma; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne göre değerlendirilmiş ve gerekçede belirtildiği şekilde yapılması uygun bulunmuştur.

Adres: Meşelik Kampüsü PK.26480 Odunpazarı/Eskişehir
Telefon: 0 222 239 2979 / (45 63)
E-posta: <http://hadyek.ogu.edu.tr>