

Karaciğerdeki Etil Alkol Metabolizmasına Karvakrol, Timol, Çinko ve Selenyum'un
Etkilerinin Teorik Olarak İncelenmesi

Faik Gökalp

DOKTORA TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Eylül, 2013

The Theoretical Investigation Of Carvacrol, Thymol, Zinc And Selenium To The
Ethanol Metabolism In Liver

Faik Gökalg

DOCTORAL DISSERTATION

Department of Chemistry

September, 2013

Karaciğerdeki Etil Alkol Metabolizmasına Karvakrol, Timol Çinko ve Selenyum'un
Etkilerinin Teorik Olarak İncelenmesi

Faik Gökarp

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Yönetmeliğı Uyarınca
Kimya Anabilim Dalı
Biyokimya Bilim Dalında
DOKTORA TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Temir Ali Demir

Eylül, 2013

ONAY

Kimya Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Faik Gökalp'ın DOKTORA tezi olarak hazırladığı “Karaciğerdeki Etil Alkol Metabolizmasına Karvakrol, Timol Çinko ve Selenyum’ un Etkilerinin Teorik Olarak İncelenmesi” başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Danışman : Yrd. Doç. Dr. Temir Ali Demir

İkinci Danışman : -

Doktora Tez Savunma Jürisi:

Üye: Yrd. Doç. Dr. Temir Ali DEMİR

Üye: Prof. Dr. Fatma KANDEMİRLİ

Üye: Doç. Dr. Taner ARSLAN

Üye: Doç. Dr. Mediha CANBEK

Üye: Yrd. Doç. Dr. Fahrettin AKYÜZ

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

Prof. Dr. Nimetullah BURNAK

Enstitü Müdürü

ÖZET

Bu çalışmada karvakrol, timol, çinko ve selenyum'un karaciğerde etil alkol metabolizmasına etkisi, teorik olarak incelenmiştir.

Metabolizmada yer alan moleküllerin gaz, sıvı ve kan fazında, fiziksel ve termodinamik özellikleri ile yapısal parametreleri Hartree-Fock (HF) metodu ve Yoğunluk Fonksiyonu Teorisi (DFT/B3LYP) hibrit yaklaşımı ile 6-31G(d,p) Temel Seti kullanılarak hesaplanmıştır.

Bu etken maddelerin (karvakrol, timol, çinko ve selenyum), etanol metabolizmasının hangi basamağında etkili olduğu serbest enerji değerleri hesaplanarak gösterilmeye çalışılmıştır. HOMO, LUMO, dipol moment değerlerine ve karvakrol ve timol'ün etanol metabolizmasında yer alan etanol, asetaldehit, asetat ile hidrojen bağı oluşumlarına bakıldı. Ayrıca bununla ilgili yapılan deneysel çalışmalarla, elde ettiğimiz teorik sonuçlar kıyaslanmıştır. Sonuç olarak karaciğerin mikrozom sitozol ve peroksizomunda gerçekleşen etanol metabolizmasında; karvakrol'ün timol den daha etkin olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca hesaplanan değerlerden çinkonun ekzotermik, selenyumun ise endotermik olarak olarak etkili olduğu yani selenyum etanol metabolizmasında doğrudan etkili olmadığı ancak glutatyon peroksidazın yapısında bulunması ve serbest radikalleri toplayarak etkili olduğu söylenebilir. Etkinliği bilinen bileşikler yardımıyla yeni bulunan veya etkinliği bilinmeyenler için zaman ve madde kaybını önlemek amacıyla, hesaplamalı yöntemler kullanılarak deneysel çalışmalara yol gösterebileceği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Karvakrol, Timol, Çinko, Selenyum, DFT, HF, Etil Alkol

SUMMARY

In this study, the effect of carvacrol, thymol, zinc and selenium on the metabolism of ethanol in the liver was investigated as theoretically

The molecules of ethanol metabolism in gas, liquid and blood phase, structural parameters along with physical and thermodynamic properties of the studied molecules were calculated using Hartree-Fock(HF), Density Function (DFT/B3LYP) methods with hybrid approach and 6-31G (d,p)Basic set.

These active ingredients (carvacrol, thymol, zinc and selenium), in which step of ethanol metabolism effective is illustrated by calculating the values of the free energy. We also compared with the related experimental studies. HOMO, LUMO, dipole moment values and hydrogen bond formation of carvacrol, thymol with ethanol, acetaldehyde and acetate in the ethanol metabolism were measured. We also compared the related experimental studies. Consequently, ethanol metabolism in the liver that occurs in microsome, cytosol and peroxisome carvacrol is more effective than thymol. In addition, as the caculted values, zinc is exothermic, selenium that is not a direct effect in the metabolism of ethanol is endothermic, but it is to be effective presence of the structure of glutathione peroxidase in collecting free radicals can be said to be effective. To prevent loss of time and material, antioxidant compounds with known activity or event in a new unknown antioxidants by using computational methods give direction to the experimental studies can be determined.

Keywords: Carvacrol, Thymol, Zinc, Selenium, DFT, HF, Ethanol

TEŞEKKÜR

Karaciğerdeki Etil Alkol Metabolizmasına Karvakrol, Timol Çinko ve Selenyum'un Etkilerinin Teorik Olarak İncelenmesi konulu çalışmalarında ve gerek derslerimde, bana danışmanlık ederek, beni yönlendiren ve her türlü olanağı sağlayan danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Temir Ali DEMİR'e ve çalışma süresince bana bilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Taner ASLAN, Doç. Dr. Mediha CANBEK ve Yrd. Doç. Dr. Halil BERBER'e, çalışmalarım esnasında bana her türlü maddi ve manevi desteği sağlayan aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xvi
1. GİRİŞ	1
2. ETANOL METABOLİZMASI	3
2.1 İnsanlarda Mekanizması	5
2.2 Asetaldehitin Olası Toksik Etkileri.....	7
2.3 Alkole Bağlı Karaciğer Hastalıkları	9
3. KARACİĞER VE YAĞ DOKUDA METABOLİK OLAYLAR	10
3.1 Karaciğerin Karbonhidrat Metabolizması İle İlgili Fonksiyonları	10
3.2 Karaciğerin Lipid Metabolizması İle İlgili Fonksiyonları	10
3.3 Karaciğer Yağlanması Neden Olan Besinsel Faktörler	11
3.4 Karaciğerin Detoksifikasyon Fonksiyonu	11
3.5 Alkole Bağlı Karaciğer Hastalığında Aminotransferazlar	12
4. SERBEST RADİKALLER	14
4.1 Serbest Oksijen Radikalleri Ve Reaktif Oksijen Türleri	15
4.2 Serbest Radikallerin Kaynakları	15
4.3 Serbest Radikallerin Etkileri	17
4.4 Vücudun Antioksidan Savunma Mekanizmaları	17
4.5 Lipit Peroksidasyonu	19

İÇİNDEKİLER (devam)

4.6 Glutasyon Peroksidaz	20
4.7 Selenyum ve Çinkonun Biyolojik Sistemlerdeki Önemi ve Yapılan Çalışmalar	21
4.8 Karvakrol ve Timol.....	23
4.9 Karvakrol ve Timol ile Yapılan Çalışmalar.....	24
5. MOLEKÜL MODELLEME VE YÖNTEM	27
5.1 Teorik Hesaplama Yöntemleri.....	27
5.2 Kuantum Kimyasal Yöntemler	28
5.3 Moleküler Mekanik Yöntem.....	28
5.4 Yarı Deneysel Moleküler Orbital Yöntemleri	29
5.5 Ab Initio Moleküler Orbital Yöntemleri.....	29
5.6 Gaussian03W programı	30
5.6.1 Gaussian03W programı hakkında genel bilgi.....	30
5.6.2 Moleküler geometrinin programa tanıtılması	31
5.6.3 Temel kümeler	32
5.6.4 Minimal temel kümeler.....	33
5.6.5 Split valance temel kümeler.....	33
5.6.6 Polarize temel kümeler	34
5.6.7 Diffuse fonksiyonlar	34
5.6.8 Açık ve kapalı kabuk seçimi.....	35
5.7 Teori Düzeyi (yöntem).....	36
5.7.1 Kısaltma metod	36
5.7.2 Hartree-Fock teori.....	36
5.7.3 Möller -Plesset pertürbasyon teori	37
5.7.4 Yoğunluk fonksiyon teorisi (Density functional theory).....	38
5.8 Periyodik Tablonun Üçüncü Sıra Atomlarından Sonraki Atomlar İçin Taban Kümeler	39
5.9 Bazı Kuantum Kimyasal Tanımlar	40
5.9.1 Atomik yükler	40

İÇİNDEKİLER (devam)

5.9.2 Moleküler orbital enerjileri	41
6. TARTIŞMA VE SONUÇ	43
6.1. Çalışmada Kullanılan Moleküllerin İsimleri Ve Şekilleri	43
6.2. HF Çalışmasına Ait Bulgular	44
6.3.DFT Çalışmasına Ait Bulgular	48
6.4. Etanol Metabolizmasındaki Moleküllere ait HF ile HOMO, LUMO, Dipol Moment, Hesaplamaları	52
6.5. Etanol Metabolizmasındaki Moleküllere ait DFT ile HOMO, LUMO, Dipol Moment, Hesaplamaları	56
6.6. Etanol Metabolizmasındaki Moleküllerin Gaz, Su ve Kan Fazında DFT ve HF ile Hesaplanmış Serbest Enerji Değerleri	63
6.7. HF ile Yapılan HOMO-LUMO ve Dipol moment Hesaplarının Yorumu	67
6.8. DFT ile Yapılan HOMO-LUMO ve Dipol moment Hesaplarının Yorumu	69
6.9. Etanol Metabolizmasının Gaz Fazında DFT ile Serbest Enerji Hesaplarının Sonuçlarının Değerlendirilmesi	71
6.10. Etanol Metabolizmasına Gaz Fazında Karvakrol, Timol, Zn^{2+} ve Selenyum eklenmesiyle DFT ile Serbest Enerji Hesaplarının Sonuçlarının Değerlendirilmesi	72
6.11. Etanol Metabolizmasına DFT ile Gaz Fazında Etanol-Karvakrol Oranlarının Serbest Enerji Değişimlerine Etkisinin İncelenmesi	80
6.12. Etanol Metabolizmasına DFT ile Gaz Fazında Sitozolda Gerçekleşen Reaksiyon Mekanizmasının İncelenmesi	83
6.13. Etanol Metabolizmasına DFT ile Gaz Fazında Sitozolda Gerçekleşen Reaksiyon Mekanizmasında Moleküller Arası Etkileşimler	84
7. KAYNAKLAR DİZİNİ	95
ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Karaciğer Hasarı ve Siroz (Altınışık, 2006)	9
Şekil 3.1 Etil Alkolün Oksidasyonu (Altınışık, 2006).	12
Şekil 4.1 Karvakrol ve Timol (Nedyalka V., 1999).....	25
Şekil 6.1. Karaciğer de gerçekleşen etanol metabolizmasına etkisi olduğu düşünülen moleküllerin isimleri ve şekilleri	43
Şekil 6.2. Karaciğer de gerçekleşen etanol metabolizmasının reaksiyon mekanizması.....	62
Şekil 6. 3. Karaciğerin sitozolünde gerçekleşen etanol metabolizmasının reaksiyon mekanizması	63
Şekil 6.4. Karaciğer de gerçekleşen etanol metabolizmasının reaksiyon mekanizmasındaki enzimlerin (koenzim) şekilleri	64
Şekil 6.5. Etanol Metabolizmasındaki moleküllerin gaz, su ve kan fazında DFT ve HF ile enzimsiz ve enzim eklenerek hesaplanmış serbest enerji değerleri	66
Şekil 6.6. Etanol Metabolizmasındaki moleküllerin gaz, su, kan fazında HF ile HOMO-LUMO ve dipol moment değerleri	68
Şekil 6.7. Etanol Metabolizmasındaki moleküllerin gaz, su, kan fazında DFT ile HOMO-LUMO ve dipol momentleri.....	70
Şekil 6.8. Etanol Metabolizmasına gaz fazında Karvakrol ve Timol eklenmesiyle DFT serbest enerji değerleri	73
Şekil 6.9. Etanol Metabolizmasına gaz fazında Zn^{2+} ve Selenyum eklenmesiyle DFT serbest enerji değerleri	75
Şekil 6.10. Etanol Metabolizmasında, Etanol-Karvakrol beraber ve ayrı fark oranlarının DFT ile hesaplanmış serbest enerji değerleri.....	81
Şekil 6.11. Karvakrol-Etanol Arasındaki H bağları.....	85

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

Şekil 6.12. Karvakrol-Asetaldehit Arasındaki H bağları	85
Şekil 6.13. Karvakrol-Asetat Arasındaki H bağları	856
Şekil 6.14. Timol-Etanol Arasındaki H bağları	86
Şekil 6.15. Timol-Asetaldehit Arasındaki H bağları	87
Şekil 6.16. Timol-Asetat Arasındaki H bağları	87
Şekil 6.17. Etanol, Asetaldehit ve Asetat'ın moleküler şekilleri	878
Şekil 6.18. Etanolün bağ uzunluklarındaki değişimler	89
Şekil 6.19. Asetaldehitin bağ uzunluklarındaki değişimler	90
Şekil 6.20. Asetatın bağ uzunluklarındaki değişimler	91
Şekil 6.21. Karvakrol ve Timol antioksidanlarının etanol, asetaldehit, asetat etkileşimlerinin dipol moment, $\Delta(\text{HOMO-LUMO})$ değerleri	93

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1 Oksijen Kaynaklı Radikaller.	15
Çizelge 4.2 Endojen ve Eksojen Kaynaklı Serbest Radikaller.	16
Çizelge 4.3 Enzimatik ve Nonenzimatik Antioksidanlar	18
Çizelge 6. 1. Etanolün gaz, su, kan fazında HF ile hesaplanmış enerji değerleri	44
Çizelge 6. 2. Asetaldehitin gaz, su, kan fazında HF ile hesaplanmış enerji değerleri	44
Çizelge 6. 3. Asetatın gaz, su, kan fazında HF ile hesaplanmış enerji değerleri	45
Çizelge 6. 4. Timolün gaz, su, kan fazında HF ile hesaplanmış enerji değerleri.....	45
Çizelge 6. 5. Karvakrolün gaz, su, kan fazında HF ile hesaplanmış enerji değerleri	46
Çizelge 6. 6. Hidrojenperoksitin gaz, su, kan fazında HF ile hesaplanmış enerji değerleri	46
Çizelge 6. 7. Suyun gaz, su, kan fazında HF ile hesaplanmış enerji değerleri	47
Çizelge 6. 8. Oksijenin gaz, su, kan fazında HF ile hesaplanmış enerji değerleri.....	47
Çizelge 6. 9. Etanolün gaz, su, kan fazında DFT ile hesaplanmış enerji değerleri	48
Çizelge 6. 10. Asetaldehitin gaz, su, kan fazında DFT ile hesaplanmış enerji değerleri...	489
Çizelge 6. 11. Asetatın gaz, su, kan fazında DFT ile hesaplanmış enerji değerleri.....	49
Çizelge 6. 12. Timolün gaz, su, kan fazında DFT ile hesaplanmış enerji değerleri	50
Çizelge 6. 13. Karvakrolün gaz, su, kan fazında DFT ile hesaplanmış enerji değerleri.....	50
Çizelge 6.14.Hidrojenperoksitin gaz, su, kan fazında DFT ile hesaplanmış enerji değerleri	501
Çizelge 6. 15. Suyun gaz, su, kan fazında DFT ile hesaplanmış enerji değerleri.....	51
Çizelge 6. 16. Oksijenin gaz, su, kan fazında DFT ile hesaplanmış enerji değerleri	512
Çizelge 6.17. Etanol'ün HF ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri ..	523
Çizelge 6.18. Asetaldehit'in HF ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri	53

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

Çizelge 6.19. Asetat'ın HF ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri	53
Çizelge 6.20. Timol'ün HF ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri	54
Çizelge 6.21. Karvakrol'ün HF ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri	545
Çizelge 6.22. Hidrojenperoksit'in HF ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri	55
Çizelge 6.23. Suyun HF ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri.....	55
Çizelge 6.24. Oksijen'in HF ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri...	56
Çizelge 6.25. Etanol'ün DFT ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri..	57
Çizelge 6.26. Asetaldehit'in DFT ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri	58
Çizelge 6.27. Asetat'ın DFT ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri...	58
Çizelge 6.28. Timol'ün DFT ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri ..	59
Çizelge 6.29. Karvakrol'ün DFT ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri	59
Çizelge 6.30. Hidrojenperoksit'in DFT ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri	60
Çizelge 6.31. Suyun DFT ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri	60
Çizelge 6.32. Oksijen'in DFT ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri	61
Çizelge 6.33. Etanol Metabolizmasındaki enzimlerin gaz, su ve kan fazında DFT ve HF ile hesaplanmış serbest enerji değerleri	65
Çizelge 6.34. Etanol Metabolizmasındaki moleküllerin gaz, su ve kan fazında DFT ve HF ile hesaplanmış serbest enerji değerleri	65
Çizelge 6.35. Etanol Metabolizmasındaki moleküllerin gaz, su, kan fazında HF ile HOMO- LUMO ve dipol moment değerleri.....	67

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam)

Çizelge 6.36. Etanol Metabolizmasındaki moleküllerin gaz, su, kan fazında DFT ile HOMO-LUMO ve dipol momentleri.....	69
Çizelge 6.37. Etanol metabolizmasının gaz fazında DFT ile serbest enerji değerleri	71
Çizelge 6.38. Etanol Metabolizmasının gaz fazında Karvakrol ve Timol eklenmesiyle DFT ile serbest enerji değerleri	72
Çizelge 6.39. Etanol Metabolizmasının gaz fazında Zn^{2+} ve Selenyum eklenmesiyle DFT ile serbest enerji değerleri	74
Çizelge 6.40. Etanol Metabolizmasının gaz fazında Karvakrol eklenmesiyle ile DFT serbest enerji değerleri	746
Çizelge 6.41. Etanol Metabolizmasının gaz fazında Timol eklenmesiyle DFT ile serbest enerji değerleri	77
Çizelge 6.42. Etanol Metabolizmasının gaz fazında Çinko eklenmesiyle DFT ile serbest enerji değerleri	78
Çizelge 6.43. Etanol Metabolizmasının gaz fazında Etanol-Karvakrol oranlarının DFT ile serbest enerji değerleri	80
Çizelge 6.44. Etanolün bağ açıları, uzunlukları ve yüklerindeki değişimler	89
Çizelge 6.45. Asetaldehitin bağ açıları, uzunlukları ve yüklerindeki değişimler	90
Çizelge 6.46. Asetatın bağ açıları, uzunlukları ve yüklerindeki değişimler	91
Çizelge 6.47. Karvakrol ve Timol antioksidanlarının etanol, asetaldehit, asetat etkileşimlerinin dipol moment, Δ (HOMO-LUMO) değerleri	92

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler	Açıklamalar
Å	Toplam elektronik enerji
ADH	Alkol dehidrogenaz
ALDH	Asetaldehit dehidrogenaz
ALT	Alanin amino transferaz
AST	Aspartat amino transferaz
CCl ₄	Karbon tetra klorür
CYP2E1	Sitokrom P4502E1
ETC	Isısal korelasyon enerjisi
GGT	Gama-glutamil transferaz
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
GSSG-R	Glutasyon redüktaz
GST	Glutasyon S-transferaz
KAT	Katalaz
MEOS	Mikrozomal etanol oksitleyici sistem
NAD ⁺	Nikotinamid adenin dinükleotid
NADP	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
PLGSH-Px	.. Fosfolipit hidroperoksit glutasyon peroksidaz
S	Entropi
SOD	Superoksit dismutaz
TCA	Trikarboksilik asit
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
XO	Ksantinoksidaz
ZPE	Sıfır nokta enerjisi

Kısaltmalar

DFT

Et al.

HF

HOMO

LUMO

 μ

ROS

Vd.

Açıklamalar

Yoğunluk fonksiyonel teori

Ve diğerleri

Ab initio

En yüksek dolu moleküler orbital

En düşük boş moleküler orbital

Dipol moment

Reaktif oksijen türleri

Ve diğerleri

1.GİRİŞ

Metabolizmamızda gerçekleşen birçok reaksiyona dışarıdan alınan maddelerin etkileri vardır. Özellikle besin yoluyla ve ilaçlarla bu gerçekleşmektedir. Dışarıdan alınan etil alkol, karaciğer hücrelerinde değişikliğe uğratılarak asetaldehite ve son olarak asetata oradan da TCA (trikarboksilik asit) döngüsüne girerek gerekli metabolitlere dönüştürülmekte, enerji üretilmektedir (Aşıcioğlu, 2005).

Bu metabolik yollarda her basamakta bir veya birkaç enzimin kontrolü altında bu işlem gerçekleşmektedir. Enzimlerin yetersizliği ve eksikliğinde çeşitli metabolitlerin birikimleri hastalıklara neden olmaktadır. İlaçlar veya bitkilerdeki çeşitli etken maddeler bunları önleyebilmektedir (Skrzydowska, 2002).

Bütün alkollü içkilerde değişik oranlarda bulunan etil alkol, çeşitli meyvelerin ve nişastanın mayalanma sonucu elde edilebildiği gibi, etilenden de kimyasal yollarla önemli miktarlarda üretilmektedir. (Yıldız, 2007).

Saf etil alkolün organizmada yıkımı sonucu enerji dışında herhangi bir besleyici özelliği olmadığı kaydedilmiştir. Organizma enerji ihtiyacını alkolden karşıladığı zaman vücutta yağların ve glikojenin depolanma olanağının arttığı açıklanmıştır (Skrzydowska, 2002).

Etanol % 85-98 karaciğerde, % 2-10 akciğer ve böbreklerde metabolize olur. Karaciğerde etanol metabolizmasında büyük oranda alkol dehidrogenaz (ADH) enzimi ile bununla birlikte fazla alkol tüketimine bağlı olarak yaklaşık % 10-20 etanol oksitleyici sistem (MEOS) ile mikrozom da ve % 2 oranında ise katalaz ile peroksizomda asetata metabolize olur. Asetatin toksik etkisi yoktur, karaciğerde asetil-KoA (asetil koenzim A) ya dönüştürülür sonra TCA döngüsüne girer gerekli metabolitlere dönüştürülür, enerji üretilir (Liber, 1997).

Alkol metabolizmasının gerçekleştiği tek organ olan karaciğerde, alkol kullanımına bağlı olarak erken dönemde yağlanma, daha ileri dönemlerde siroza kadar

varan önemli rahatsızlıkların şekillendiği rapor edilmiştir (Aşıcıoğlu, 2005).

Oral yolla alınan alkol, mide mukozası ve ince bağırsaktan tamamen emilir ve portal yolla karaciğere taşınır. Karaciğerde alkol metabolizmasında görevli enzimatik yollar; stoplazmada bulunan ADH yolu, endoplazmik retikulumda bulunan MEOS ve peroksizomlarda bulunan katalaz yoludur (Aşıcıoğlu, 2005).

Yüksek dozda alkol verilen ratların serum GGT (Gama-glutamil transferaz) ve ALT (Alanin amino transferaz) aktivitelerinin erken dönemlerde artmaya başladığı ve bunun da alkolizmin erken göstergesi olarak kullanılabileceği gözlenmiştir. Ayrıca enzim aktivitelerindeki artışın hücre harabiyetinden kaynaklandığı, kolesterol ve lipit düzeylerinin yükselmesinin ise karaciğer yağlanmasında önemli bir faktör olduğu kanısına varılmıştır (Aşıcıoğlu, 2005).

Alkol tüketen kişilerde beslenme düzenli değilse, siroza kadar giden karaciğer rahatsızlıkları daha hızlıdır. Vitamin A eksikliği kronik alkol tüketimi sonucu oluşur ve mitokondride hasara sebebiyet verir. Aşırı alkol tüketiminde hücrelerde asetaldehit birikimine neden olur bu da mitokondrilere de zarar vereceğinden asetaldehit yükseltgenmesi yavaşlar, ortamda biriken asetaldehit proteinleri tutarak hücrelerin şişmesine, fonksiyonlarını yerine getirememesine neden olur (Elik, 2006).

Etanolün inhibisyonu mitokondride olmaktadır. NADH: NAD oranlarından bu anlaşılmaktadır. Bu inhibisyonun süksinat ve sitrat arasında gerçekleştiği tespit edilmiştir. Bunun sonucunda uzun zincirli yağ asitleri artmakta, karaciğerde trigliserit toplanmasına neden olmaktadır (Joseph, 1973).

Bu çalışmada; karvakrol, timol, çinko ve selenyum'un etanol metabolizmasına etkisini teoriksel olarak inceledik. Bu antioksidanların, etanol metabolizmasının hangi basamağında etkili olduğunu serbest enerji değerlerini hesaplayarak göstermeye çalıştık. Ayrıca bununla ilgili yapılan deneysel çalışmalarla kıyaslayarak, hangi aşamada etkili olduğunu tespit etmeye çalıştık. Bu çalışmamız, diğer etken maddeler ve metabolizmalar içinde önceden hesaplama yaparak zaman ve madde kaybını önlemesi, deneysel çalışmalara yön vermesi açısından oldukça önemlidir.

2.ETANOL METABOLİZMASI

Karaciğer hücresinde alkol metabolizması için üç ana yol bulunur ve bunların her biri farklı alt bölümlerde yer alır. Alkol metabolizmasında rol oynayan enzimler;

1. Sitozolde yer alan alkol dehidrogenaz (ADH)
2. Endoplazmik retikulumda mikrozomal etanol okside edici sistem (MEOS)
3. Peroksizomlarda katalaz (Aksoy,2007).

Etil alkol, karaciğerde alkol dehidrogenaz etkisiyle asetaldehite oksitlenir. Reaksiyonda NAD^+ koenzim olarak görev alır ve NADH oluşur. Asetaldehit, asetaldehit dehidrogenaz veya ksantin oksidaz tarafından daha ileriye oksitlenerek asetik aside dönüştürülür. Asetaldehitin miktarı 0,4 mM civarlarında olduğunda asetata yükseltgenmesi mitokondrilerde, daha yüksek derişimlerde ise; sitozol de gerçekleşmektedir (Parrilla, et al., 1974).

Alkolün küçük bir kısmı, etanol tarafından indüklenen ve birçok ilacın da detoksifikasyonunda yer alan özel bir mikrozomal sitokrom P450 oksidazı da içeren sistemlerce okside edilebilir. Etil alkol, peroksizomlarda bulunan katalaz vasıtasıyla da okside edilebilir (Aşıcioğlu, 2005).

Etanolden üretilen asetat, büyük ölçüde karaciğerden kaçır ve karaciğer dışı dokularda asetil-KoA'ya ve Krebs döngüsünde de karbondioksit'e dönüştürülür. Karaciğerde kalan asetil-KoA, lipid ve steroid biyosentezi için öncül maddedir (Aşıcioğlu, 2005).

Etil alkolün alkol dehidrogenaz tarafından oksidasyonu ile oluşan NADH , organizmada NADH/NAD^+ oranının artmasına neden olur. NADH/NAD^+ oranının artması da çeşitli etkilere neden olur.

NADH/NAD⁺ oranının artmasıyla;

- 1) Yağ asidi oksidasyonu azalır. Yağlar oksidasyona uğrayarak asetil-KoA yoluyla TCA döngüsüne girmektedir. Oksidasyon azaldığında yağ asitleri trigliseritlere dönüşür ve karaciğerde yağlanma ve ileri düzeyde siroza neden olur.
- 2) TCA döngüsü azalır. Çünkü döngüde NAD, NADH lar görev yapmaktadır. Bunlar, etanol metabolizmasında kullanıldığından döngüyü yavaşlatmaktadır.
- 3) Pirüvatın TCA siklüsüne girmesi yavaşladığından laktata gider ve laktik asidoza neden olur. Laktatın böbreklerden atılımı; ürik asit atılımını yavaşlattığından, ürik asit kristalleşerek böbreklere zarar verir (Poli, 2000).
- 4) Prolil hidroksilazın aktive olmasıyla kollajen sentezi artar ve karaciğerde bağ dokusu artışı gözlenir.
- 5) Yağ asidi oksidasyonu azalır; kanda artan yağ asitleri trigliserit yapımında kullanılırlar ve karaciğerde yağlanma gözlenir.
- 6) Alkol tarafından indüklenmiş ketoz ve artmış purin yıkımı da hiperürisemiye arttırabilir.
- 7) Artan purin indirgenmesinin diğer bir olası sonucu, ksantin oksidaz (XO) tarafından aktif oksijen radikalleri (ROS)'ların üretimidir (Aşıcıoğlu, 2005).

İlaçlarda bulunan maddeler enzim NADH kompleksine bağlanarak etanol metabolizmasını inhibe ederler (Thulasiram,et al., 2003).

Stoplazmik bir enzim olan ADH, alkolün, asetaldehide çevrilmesini katalize eder ve alkolün parçalanmasında en etkin rolü oynar.

İlk defa at karaciğerinde izole edilen ADH, çinko içeren bir enzimdir. Etkin olduğu pH 10.8 civarında, 20 mmolar etanol (90 mg./ 100 ml.) geçtiğinde inhibe olabilen bir enzimdir (Schiffer, at al., 2006). LADH (karaciğer alkol dehidrogenazı), 1960 yılların ortasında Drosophila melanogaster ile çalışılırken keşfedildi. O zamandan

beri bu enzim üzerine birçok araştırma yapıldı (Sofer,etal., 1987).

Alkolik karaciğer hastalarında üç farklı alkol dehidrogenaz (ADH_1 , ADH_2 ve ADH_3) vardır. $ADH_3:ADH_1$ oranı yüksektir. ADH_3 enziminin düzenlenmesi, etil alkol metabolizmasını kontrol altına almada önemlidir (Haseba and Ohno, 2010).

2.1 İnsanlarda Mekanizması

1. NAD^+ koenziminin bağlanması

2. Bağlanan alkol substratının çinko ile koordinasyonu;

a.His-51 in deprotonasyonu

b.Nikotinamid riboz deprotonasyonu

c.Ser-48 deprotonasyonu

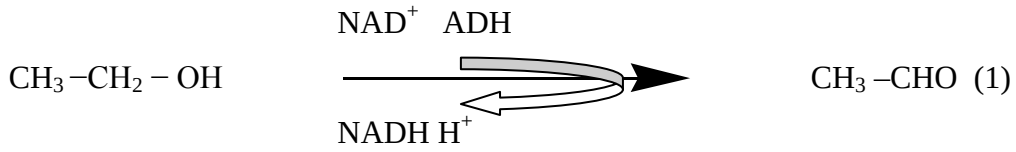
d.Alkolun deprotonasyonu

e.Alkoxide iyonundan NAD^+ ye Hidrojen transferi Zn bağı ile aldehit ve keton oluşumu (Sultatos,et al., 2004).

Bu enzim her alt ünitesinde 2 Zn içerir. Bir ucu katalizin gerçekleştiği aktif uç, bu uça bir su molekülünün üzerinde Cys-46, Cys-174, His-67 ligandları bulunmaktadır. Diğer alt ünite yapıyı içermektedir. Bu mekanizma, hidrojen molekülünün alkolden NAD^+ ye transferini içermektedir. Kristal yapı, Ser-48 deprotonasyonu, nikotinamide ribozun His-51 ile deprotone olmasını göstermektedir. Son olarak Ser-48 alkolü deprotone etmesi ile aldehit oluşmaktadır (Schiffer, at al., 2006).

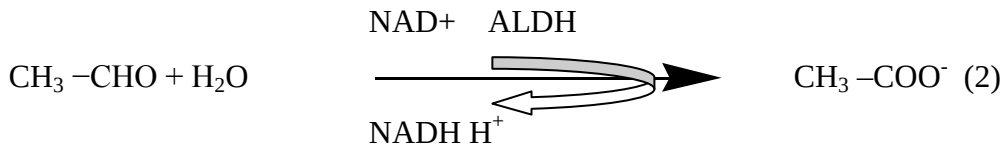
Alkol dehidrogenazın aktif ucu Zn atomu, His-67, Cys-174, Cys-46,Ser-48, His-51, Ile-269, Val-292, Ala-317, ve Phe-319 içerir. Çinko Cys-146, Cys-174, and His-67 ile koordine edilmektedir. Phe-319, Ala-317, His-51, Ile-269 ve Val-292 hidrojen bağı oluşturarak NAD^+ yi stabilize etmektedir. His-51 ve Ile-269 nikotinamid ribozda alkollerle hidrojen bağı oluşturmaktadır.

İnsanlarda, en az yedi gen tarafından oluşturulan dimer yapıları vardır. ADH_{1A} , ADH_{1B} ve ADH_{1C} bunlardan bazılarıdır. 1. reaksiyon mekanizmasında da görüldüğü gibi; karaciğer ve mide de bulunan bu enzimler etanolü asetaldehide okside etmektedir. Alkol dehidrogenaz diğer toksik alkol çeşitlerini de okside etmektedir. Metanolü formaldehite, etilen glikölü, glikolik asit ve okzalik aside okside etmektedir (Nelson, et al., 2005).

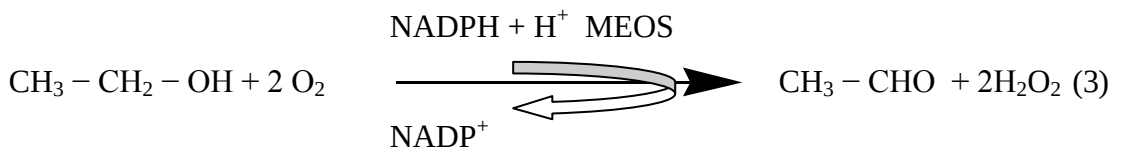


Etanol-asetaldehit, ADH aracılı oksidasyonda; NAD^+ redükte formu olan NADH'a çevrilir. Bunun sonucunda sitozolün redoks potansiyeli belirgin şekilde değişir.

2. reaksiyon mekanizmasında da görüldüğü gibi; asetaldehit de primer olarak mitokondriyal bir enzim olan asetaldehit dehidrogenaz (ALDH) tarafından oksidasyona uğratılarak asetata ve TCA döngüsü ile karbondioksit ve suya çevrilebildiği gibi; yağ asitleri gibi önemli biyokimyasal maddelere de dönüşebilir. Bu sistemde kofaktör olarak NAD^+ kullanılır ve ortamda NADH miktarında artış görülür (Aşıcıoğlu, 2005).



Alkol metabolizmasında rol alan diğer bir enzim sistemi MEOS, 3. reaksiyon mekanizmasında da görüldüğü gibi; etanolü mikrozomal sitokrom P450 2E1 enzimi tarafından oksidasyona uğratır (Aşıcıoğlu, 2005).



Reaksiyon sonucu bir aktif oksijen radikali olan H_2O_2 oluşur. Stokrom P-450 2E1 (CYP2E1) süperoksit hidrojenperoksit üretir (Reinke,1994). Bu molekül glutatyon ile nötralize edilmediğinde lipit peroksidasyonuna yol açar. Lipit peroksidasyonu sonucu hücre membranının kalsiyuma geçirgenliği artar, hücre içinde kalsiyum birikimi olur ve bu olaylar sonucu yağlanmış karaciğerde inflamasyon ve fibroz başlar, sonuç siroza kadar gidebilir (Aşıcıoğlu, 2005).

MEOS, alkolün oksidasyonunda rolü çok az olup, ancak yüksek kan ve doku etanol düzeyinde devreye girer. Kronik alkol tüketimi enzimin artmasına sebep olur. Bu nedenle kronik alkol tüketen hastalarda etanol oksidasyonu hızlanmıştır. Hücresel asetaldehit artışı sonucu bu yan ürünün albumin, kollajen ve lipoproteinlerce alkilasyonu hızlanır (Aşıcıoğlu, 2005).

Ayrıca 4. reaksiyon mekanizmasında da görüldüğü gibi; katalaz da alkolü okside eden ancak fizyolojik şartlarda alkol metabolizmasında önemli rolü olmayan peroksizomal bir enzimdir. Organizmada etanol metabolizması esnasında meydana gelen artmış lipit peroksidasyonu, ya karaciğerde oluşan peroksidatif sürece bağlı olarak indirek, ya da etanolün, dolaşan lipitler ve hücre membranları üzerine direk etkisinden ileri gelebilir. Enzimatik metotlarla ölçüm yapıldığında etanol alındığında normal zamandan 20 kat daha fazla asetat konsantrasyonu tespit edilmiştir (Landquist,et al., 1962).



2.2 Asetaldehitin Olası Toksik Etkileri

Asetaldehit, metabolik olarak son derece aktif ve toksiktir. Asetaldehit alkolik karaciğer hasarına neden olur ve birçok fonksiyonel gruba bağlanır. Oksijen radikallerinin oluşumuna neden olur, mitokondrilere zarar verir (Bouneva,et al., 2003). Proteinlere ve diğer makro moleküllere bağlanır ve bu bileşiklere karşı antikor oluşumuna neden olur. Dolayısıyla alkolik karaciğer hastalığı olanların serumlarında genellikle bu antikorlara rastlanır. Hücrelerdeki mikrotübüler sistem asetaldehit tesiriyle bozulur ve protein atılımı durur. Tutulan proteine eş miktarda su da tutulur ve bundan

dolayı karaciğer hücreleri şişer. Asetaldehit, glutatyonun 3 aminoasidinden biri olan L-sistein ile hemiasetal teşkil ederek, glutatyon kaybına yol açar. Ayrıca, asetaldehit oksidaz tarafından okside edilerek, demir varlığında serbest radikal oluşumuna neden olur (Aşıcioğlu, 2005).

Glutatyona bağlanarak, hidrojen peroksitin (fosfolipitlerin yapısını bozarak peroksidasyona neden olmaktadır) zararlı etkisini azaltan glutatyon peroksidazın fonksiyonunu etkileyerek, peroksidasyona neden olmaktadır.

Aşırı alkol tüketimine bağlı olarak karaciğer mikrozomlarında etkili olan MEOS(CY2E1) kandaki oksijeni kullanarak etanolün asetaldehite dönüşmesinde etkili olmaktadır. Ancak bu basamak sonucunda oksijen kaynaklı serbest radikaller oluşmaktadır. Bu radikaller hücre ve dokulara zarar vermektedir (Bosron et al., 1993; Tsukamodo and Xi 1989;1991).

Stoplazmada, etanolün asetaldehite dönüşmesinde NADH/NAD⁺ oranının artması; hücre yük dengesinin bozulmasına neden olduğundan, hücrenin fonksiyonel işlevlerini etkilemektedir. Ayrıca asetaldehitin asetata dönüşmesi esnasında proton dengesinin bozulması serbest radikal oluşumuna sebebiyet verir (Imai et al., 2000; Bordone and Guarrente, 2005).

Bu mekanizmada görevli enzimlerle ilgili genler toplumlarda farklılık gösterdiğinden, alkol tüketiminin sonucunda oluşan rahatsızlıklarda farklılık göstermektedir (Neumark et al.,2001; Wall et al.,1996; Thomassaon et al., 1995).

Oluşan asetaldehitin lizine bağlanması ile immün sistemi yabancı madde olarak algılar ve antikor üretir (Tuna and Casey, 2003).

Oksijen kaynaklı radikallerden bazıları hidrojen peroksit (H₂O₂), Hipoklorik iyon (OCI⁻) ve hidroksil (.OH) dır. Bu radikallerin zararlarını önleyebilecek antioksidanlar vücudumuzda üretilmektedir. Fakat radikallere karşılık üretilen antioksidanlar yetersiz olduğu durumlarda oksidatif stres oluşur (Wu and Cederbaum, 2003).

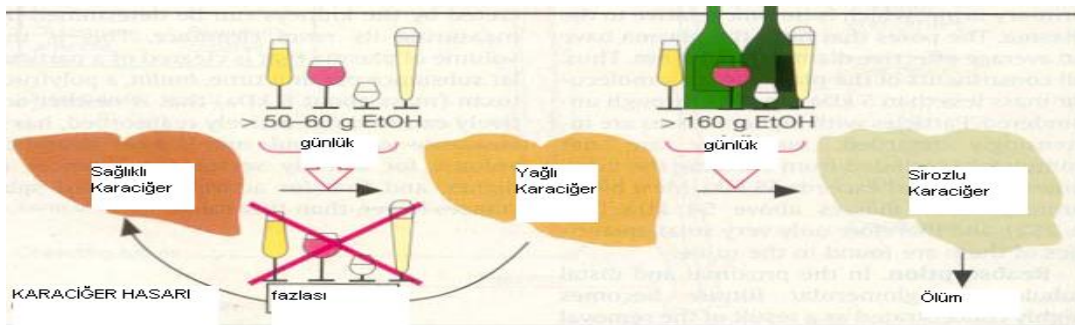
2.3 Alkole Bağlı Karaciğer Hastalıkları

Alkolik karaciğer hastalığı, uzun süreli fazla miktarda alkol tüketimine bağlı, şiddeti değişik derecede olan karaciğer hasarı ile karakterize bir tablodur. Aşırı miktarda alkol tüketimi, kişilerde karaciğer yağlanması, alkolik hepatit ve alkolik siroza kadar giden bir klinik spektrum meydana getirir. Ciddi karaciğer hastalığı alkol kullananların yaklaşık %20'sinde gelişir. Yatkınlığı olan şahıslardaki hazırlayıcı faktörler kesin belli olmamakla birlikte, içilen alkolün miktarı ve süresi en önemli sebeptir (Altınışik, 2006).

Etanol oksidasyonu, yağ oksidasyonunu azaltır. Karaciğer hücrelerinde ki etanol miktarı %20-30 bulunduğunda etanol TCA döngüsünü inhibe eder. İnhibisyon sonucunda serbest doymuş yağ asitlerinde artış olur ve karaciğerde trigliserit toplanması görülür (Ontko, 1973).

Alkole indüklenen oksidatif stres karaciğerde çok daha fazla etkindir, çünkü alkol metabolizması başlıca karaciğerdedir. Alkolün % 95 karaciğerde ADH ve CYP2E1 tarafından okside edilir. Aspirin alkolün oksidasyonunu engellemektedir (Norberg,et al., 2003).

Siroz, karaciğerde karaciğer hücrelerinin yerini bağ dokusu almasıyla karakterizedir. Kloroform, CCl_4 , fosfor, civa, kurşun, etil alkol gibi maddelere uzun süre maruz kalınması karaciğerde yağlanmaya ve siroza neden olur (Altınışik, 2006). Ayrıca, Şekil 2.1 de alınan etil alkol miktarının karaciğerde meydana getirdiği hasar şematize edilmiştir.



Şekil 2.1 Karaciğer Hasarı ve Siroz (Altınışik, 2006)

3. KARACİĞER VE YAĞ DOKUDA METABOLİK OLAYLAR

Karaciğerin metabolik fonksiyonları, karbonhidrat, lipit, aminoasit, protein ve billirubin ve hormon metabolizmaları ile ilgili fonksiyonlarıdır (Altınışık, 2006).

3.1 Karaciğerin Karbonhidrat Metabolizması İle İlgili Fonksiyonları

Karaciğerin karbonhidrat metabolizması ile ilgili fonksiyonları, glikojenin depo edilmesi ve parçalanması, glukoneojenez, glukozun pentoz fosfat yolunda yıkılımı, galaktoz ve fruktozun glukozla dönüştürülmesi glukozun diğer monosakkaridlere ve yağla dönüştürülmesidir (Altınışık, 2006).

3.2 Karaciğerin Lipid Metabolizması İle İlgili Fonksiyonları

Karaciğerin lipit metabolizması ile ilgili fonksiyonları, yağ asitlerinin sentezi ve oksidasyonu, yağ asitlerinden trigliserit oluşumu, fosfolipit sentezi, lipoproteinlerin sentezi, keton cisimlerinin sentezi, kolesterol biyosentezi, safra asitlerinin ve safranin oluşturulmasıdır. Sağlıklı bir şahsın karaciğerindeki lipit miktarı %5 kadardır. Karaciğerde %5'ten fazla lipit veya %2'den fazla trigliserit olması durumunda karaciğer yağlanması söz edilir (Altınışık, 2006).

Karaciğer yağlanması; plazmada serbest yağ asitleri artışı ve lipoprotein sentezinde kusur sonucu oluşur. Plazmada serbest yağ asidi artışı, açlıkta ve diyabetes mellitusta olduğu gibi yağ dokuda lipolizin artıp trigliserit sentezinin azalışına ve aşırı yağlı diyetle beslenmede olduğu lipoprotein lipaz aktivitesinin artışına bağlıdır.

Plazmada artan yağ asitleri, kalp ve iskelet kası tarafından alınarak enerji oluşturmada kullanılırlar veya karaciğer tarafından alınarak endojen trigliseritleri ve bunlardan da VLDL(çok düşük yoğunluklu lipoprotein)'leri oluşturmada kullanılırlar. Karaciğerde VLDL üretimi trigliserit üretiminden az olduğunda trigliseritler karaciğerde birikirler ve karaciğer yağlanması olur.

3.3 Karaciğer Yağlanmasına Neden Olan Besinsel Faktörler

1) Kolesterolde zengin diyetle beslenmede esansiyel yağ asitleri kolesterolle esterleşir ve fosfolipitlerin sentezi bozulur.

2) Aşırı karbonhidratlı diyetle beslenmede aşırı trigliserit üretimi nedeniyle plazmada serbest yağ asitleri yükselmesinden karaciğer yağlanması olur.

3) Hipoglisemi, amonemi, hepatik ensefalopati ile karakterize Reyes sendromunda olduğu gibi karnitin eksikliğinde uzun zincirli yağ asitleri oksidasyon için mitokondri içine alınamaz ve karaciğer yağlanması olur.

4) Esansiyel yağ asitleri eksikliğinde fosfolipit sentezi ve dolayısıyla lipoprotein sentezi ile ilgili intrasellüler membranların yapısı bozulur.

5) Açlık ve düşük proteinli diyetle beslenme durumunda da karaciğer yağlanması olur.

6) Vitamin E eksikliğinde yağ asidi peroksidlerinin etkisizleştirilememesiyle intrasellüler membranların yapısı bozulur.

7) Vitamin B₆ ve pantotenik asit eksikliğinde inozitol içeren fosfolipitlerin sentezi ve intrasellüler membranların yapısı bozulur.

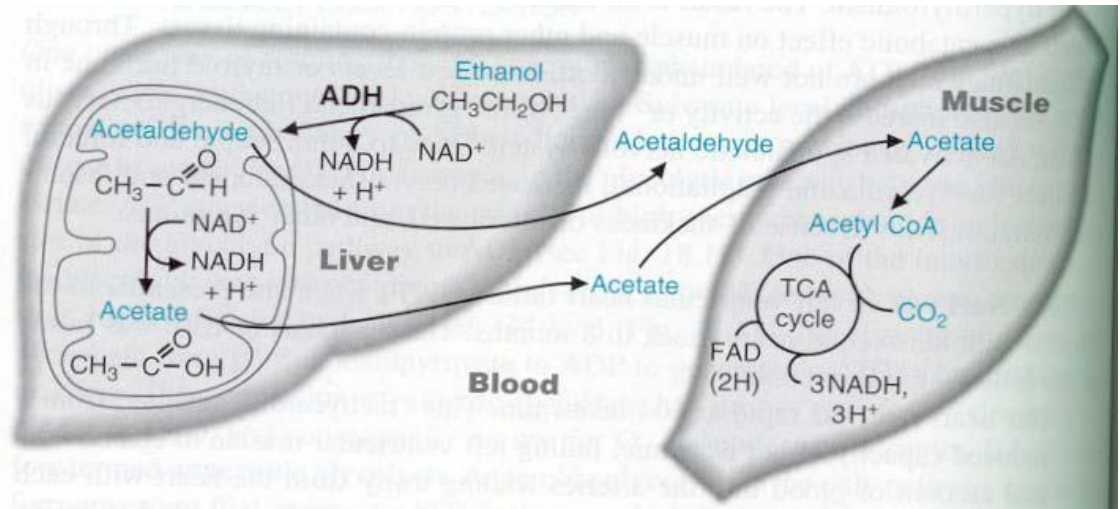
8) Nikotinik asit eksikliğinde yağ dokudan mobilize olan serbest yağ asitleri karaciğerde fazla miktarda trigliserit oluşumuna ve sonuçta karaciğer yağlanmasına neden olur.

9) Etil alkol kullanımı ile NADH/ NAD⁺ oranında artışa bağlı olarak sitrik asit döngüsü aktivitesinde ve yağ asidi oksidasyonunda azalma ile trigliserit sentezinde artma ve sonuçta karaciğer yağlanması olur (Altınışık, 2006).

3.4 Karaciğerin Detoksifikasyon Fonksiyonu

Karaciğer, biyotransformasyon reaksiyonları ile organizma için zararlı veya artık yararsız hale gelmiş maddeleri etkisizleştirerek atılmasını sağlar:

Vücut için yabancı maddeler oksidasyon, redüksiyon, hidroliz gibi kimyasal değişiklikler yoluyla da zehirsizleştirilebilirler. Organizmaya keyif maddesi olarak alınan etil alkol, ADH etkisiyle asetaldehide oksitlenir, asetaldehid de asetata oksitlenir. Aşırı etil alkol alınması durumunda mikrozomal MEOS de etil alkolün oksidasyonunda rol oynar. Metanolün oksidasyonuyla önce formaldehit oluşur ki bu da metanolün toksik etkisinden sorumludur (Altınışik, 2006).



Şekil 3.1 Etil Alkolün Oksidasyonu (Altınışik, 2006).

3.5 Alkole Bağlı Karaciğer Hastalığında Aminotransferazlar

Karaciğer hasarının belirlenmesinde iki önemli enzim yer alır. Alanin amino transferaz ALT (serum glutamat – piruvat amino transferaz) ve aspartat amino transferaz AST (serum glutamat – oksaloasetat amino transferaz). Adlarından da anlaşılacağı üzere alanin ve aspartik asidin amino gruplarını α - keto glutarata taşırlar. Böylece glutamat ve ALT ile piruvat ve AST ile oksaloasetat oluşur. B6 vitamini her iki enzimin de kofaktörüdür (Wallach, 2000).

AST ve ALT karaciğer hasarını saptamada rutinde sık kullanılan belirleyicilerdir. AST karaciğerde olduğu kadar kalp, kas, beyin, pankreas, böbrek, akciğer, beyaz küre ve kırmızı kürelerde de yoğun olarak bulunmaktadır. Buna karşılık ALT yoğun olarak yalnızca karaciğerde bulunur. ALT ve AST seviyesindeki artış,

kronik aşırı içme belirleyicisi olarak kullanılmaktadır. Yaklaşık olarak hepatositte bulunan AST'nin %80'i mitokondridedir. Oysa ALT'nin predominant formu non mitokondrial olanıdır. Bu nedenle hafif hepatosellüler hasarda, hepatosit membranı hasara uğramış ancak mitokondriyal membranı sağlam ise sitoplazmik AST ve ALT seruma salınır (Fickert and Zatloukal, 2000).

Her ne kadar bu enzimler karaciğer hücre harabiyeti için duyarlı belirteçler ise de, tek başlarına ideal marker özelliği taşımazlar (sensitivitesi yüksek ancak spesifitesi düşüktür). Alkolik olmayan karaciğer hastalıklarında AST ve ALT seviyeleri sağlıklı bireylere göre birçok kat artış gösterir. Orta şiddette ve ağır alkolik karaciğer harabiyetinde de bu enzim miktarlarında artış olur ancak bu artış alkolik olmayan hastalıklara nisbeten oldukça azdır. Serum aminotransferazları kronik hepatitlerde ve akut viral hepatitlerinin hafif vakalarında ve ilaca bağlı hepatitlerde orta derecede artar. Sirozda, nonalkolik hepatosteatozda kolestatik karaciğer hastalıklarında karaciğer yağlanması ve karaciğer tümörlerinde serum aminotransferazları hafifçe artar. Daha ciddi hepatosellüler hasarlarda mitokondri membranında da hasar olur ve mitokondriyal AST salınımı ile sonuçlanır. Böylece AST/ALT oranı yükselir (Fickert and Zatloukal, 2000).

AST/ALT oranı bazı karaciğer hastalıklarında tanıya yardımcı olabilir. Alkolik olmayan karaciğer hastalıklarında bu oranın azaldığı gözlenirken alkolik karaciğer hasarında AST/ALT oranı artar. Alkole bağlı karaciğer hastalıklarında genellikle AST' nin ALT' ye göre biraz daha arttığı ileri sürülmüştür. Bu oran (AST/ALT) 1.5' tan büyük ise hasarın alkole bağlı olduğu, 1' den küçük ise alkol kullanımına bağlı olmadığı düşünülmelidir (Wallach, 2000).

Mitokondriyal AST / Total AST oranı alkolik hepatiti diğer karaciğer hastalarından ayırmada kullanılabilir. AST nin ALT ye oranına DeRitis oranı denir. Normalde AST/ALT=1 dir. Bazen hafifçe yüksek olabilir. Alkolik karaciğer hastalığında tanı amaçlı kullanılabilir. ALT normal veya normale yakın iken oranın 3 ile 1 arasında olması diagnostiktir. Alkolik hepatitte AST ve ALT'de ılımlı bir artış görülür. GGT seviyesinin yükselmesi de alkolik hasarın göstergesidir. Ayrıca oksidatif stresle glutatyon ve askorbik asit seviyesi azalmaktadır (Kumar, 2005).

4. SERBEST RADİKALLER

Atomlar, nötron ve protondan oluşan bir çekirdekle, bu çekirdeğin çevresinde dönen elektronlardan oluşurlar. Atom çekirdeğinin çevresindeki, elektronların bulunduğu boşluğa da orbital denir. Her bir orbitalde spinleri birbirine zıt ($\uparrow\downarrow$) olan iki elektron bulunur. Bu elektronlara eşlenmiş veya ortaklanmış elektronlar denir. Atom veya moleküller, yörüngelerindeki elektronlar eşleşmiş ve ters pozisyonda yer aldıklarında kararlı bir yapı gösterirler. Bu kararlı yapı eşleşmemiş elektron bulundurdıklarında bozulur. Serbest radikaller; bu şekilde atomik veya moleküler yörüngesinde bir veya daha fazla sayıda eşleşmemiş “elektron” bulunduran basit bir molekül, atom veya iyonudur. Başka bir ifadeyle serbest radikaller, negatif yüklü elektron sayısının, pozitif yüklü proton sayısı ile eşit olmadığı moleküllerdir. Serbest radikaller ise ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça aktif olup, çevrelerindeki atom ve moleküllere adeta saldırırlar. Radikaller aerobik hücrelerin tüm fraksiyonlarında, metabolizma sırasında veya patolojik durumlarda birer yan ürün olarak meydana gelebilir ve hücrelerde çeşitli değişikliklere neden olabilirler. Bunun sonucunda ciddi hücre, doku ve/veya organ hasarı meydana gelebilir (Yanbeyi, 1999).

Etil Alkolün asetata kadar oksidasyonunda serbest radikaller oluşmaktadır. Alkol alımında vücuttaki antioksidan savunma sistemleri yeterli olmamaktadır. Dışarıdan alınan antioksidan maddeler bu gibi durumlarda yararlı olmaktadır. Bunlardan suda çözülebilen antioksidan bir madde olan yeşil çayla ilgili yapılan çalışmalarda; Alkol karaciğerde süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz aktivitelerinin artmasına, glutatyon redüktaz aktivitesinin azalmasına neden olarak lipid peroksidasyonunu sonuçta azaltmaktadır. Yeşil çaydaki polifenollerin bu değişimlere engel olduğu ve hücre fosfolipitlerini serbest radikallerden koruyarak yararlı etkisi olduğu tespit edilmiştir (Skrzydowska, et al., 2002).

4.1 Serbest Oksijen Radikalleri Ve Reaktif Oksijen Türleri

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşmuş radikallerdir. Çizelge 4.1 de, Oksijen Kaynaklı Radikaller verilmiştir.

Çizelge 4.1 Oksijen Kaynaklı Radikaller (Aşıcıoğlu, 2005).

Süperoksit radikal ($O_2^{\cdot-}$)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Hidroksil radikal ($\cdot OH$)	Lipit hidroperoksit ($LOOH$)
Peroksil radikal ($LOO^{\cdot}$)	Singlet Oksijen ($^1O_2$)
Alkoksil radikal ($LO^{\cdot}$)	Ozon (O_3)
Nitrik oksit ($NO^{\cdot}$)	Peroksinitrit ($ONOO^-$)

4.2 Serbest Radikallerin Kaynakları

Biyolojik sistemlerde serbest radikal oluşumu, normal metabolik olayların seyri sırasında gelebildiği gibi, organizmada bazı yabancı maddelerin (ksenobiyotikler) metabolize edilmesi sırasında ve organizmanın radyasyon gibi dış etkenlere maruz bırakılmasıyla da meydana gelebilir. Bu nedenle serbest radikal oluşturan kaynaklar endojen ve ekzojen olarak ikiye ayrılmaktadır. Çizelge 4.2 de, Endojen ve Eksojen Kaynaklı Serbest Radikaller verilmiştir.

Çizelge 4.2 Endojen ve Eksojen Kaynaklı Serbest Radikaller (Cross, 1987).

Endojen Kaynaklar	Eksojen Kaynaklar
Mitokondriyal elektron transport zinciri	İlaç oksidasyonları
Kloroplast elektron transport zinciri	(Parasetamol, CCl ₄)
Oksidan enzimler: Ksantin oksidaz	İyonize radyasyon
İndolamin dioksijenaz	Güneş ışığı
Triptofan dioksijenaz	X- ışınları
Galaktoz oksidaz	UV- ışınları
Siklooksijenaz	Isı şoku
Lipooksijenaz	Glutasyonu okside eden maddeler
Mono aminooksidaz	Ortam havası
Fagositik hücreler	Sigara dumanı
Notrofiller	Ozon
Monosit ve makrofajlar	Kükürtdioksit
Eozinofiller	Egsoz gazları
Endotelyal hücreler	

4.3 Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller vücutta antioksidan savunma mekanizmasının kapasitesini aştıkları zaman çeşitli bozukluklara yol açarlar. Karbonhidrat, lipit, protein ve DNA gibi biyomoleküllerin tüm sınıfları ve tüm hücre bileşenleri ile etkileşme özelliği göstererek hücrede yapısal ve metabolik değişikliklere neden olurlar (Yanbeyi, 1999).

Oksidatif stresle oluşan serbest radikallerin hücre zarlarını zarar vermesini Vitamin E gibi antioksidan bileşikler önlemektedir (Sergent, 2005).

4.4 Vücudun Antioksidan Savunma Mekanizmaları

Serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı organizmada koruyucu mekanizmalar vardır. Bu mekanizmalardan bir kısmı serbest radikal oluşumunu, bir kısmı ise oluşmuş serbest radikallerin zararlı etkilerini önler. Bu işlevleri yapan maddelerin tümüne birden genel olarak antioksidanlar denir. Antioksidanlar, hücresel lokalizasyonların yanında fonksiyonlarına görede sınıflandırılmaktadır. Genelde, radikal oluşumunu önleyen (metal şelatörler, SOD, katalaz glutatyon peroksidaz) ve oluşan radikallerin dokudaki etkilerini önleyen (E vitamini, ubikinon, retinoik asit, betakaroten, glutatyon, ürat) antioksidanlar olarak iki kategoride incelenirler. Ayrıca enzim ve enzim olmayanlar şeklinde de sınıflandırılırlar. Hücrelerin hem sıvı hem de membran kısımlarında bulunabilirler. Yiyeceklere katılan antioksidanların, hem yiyecekleri koruduğu hem de antioksidan olarak metabolizmada rol oynadığı tespit edilmiştir (Gülçin, 2012).

Çizelge 4.3 Enzimatik ve Nonenzimatik Antioksidanlar (Yanbeyi S., 1999).

Enzimatik	Nonenzimatik
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutasyon (GSH)
Katalaz (KAT)	α -Tokoferol (vit E)
Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)	Askorbat (vit C)
Fosfolipid hidroperoksit glutasyon	β -Karoten
Fosfolipit hidroperoksit glutasyon peroksidaz (PLGSH-Px)	Flavonoidler
Glutasyon S-transferaz (GST)	Ürat
Glutasyon reduktaz (GSSG-R)	Bilirubin
	Albumin
	Ferritin
	Sistein

Antioksidanlar etkilerini, şimdiye kadar tespit edilebilen altı değişik mekanizma ile gösterirler. Bu mekanizmalar, birbirinden bağımsız veya bir arada işleyebilmektedirler.

1. Oksijen ile reaksiyona girerek ya da onun yerini alarak lokal oksijen konsantrasyonunu azaltabilirler.

2. Hidroksil ($\cdot\text{OH}$) radikali yapısında yer alan hidrojen atomları bağ oluşturabilecek

yapıdaki ürünleri temizleyerek peroksidasyonun başlamasını önleyebilirler.

3. Membran lipitlerine direkt etkiyerek peroksit oluşturabilen singlet oksijeni ($1O_2$) baskılayabilir ya da temizleyebilirler (Yanbeyi, 1999).

4. Metal iyonlarını bağlamak yoluyla reaktif grupların (OH, ferril ya da $Fe^{+2}/Fe^{+3}/O_2$ kompleksleri gibi) ve/veya lipit peroksitlerden peroksil ve alkoksil radikallerinin oluşumunu önleyebilirler.

5. Peroksitleri, alkol gibi nonradikal ürünlere çevirebilirler. Örneğin; GSH-Px, peroksitleri bu yolla temizleyen bir antioksidandır.

6. Zinciri kırabilirler yani; zincir oluşumuna neden olabilen serbest radikallerle reaksiyona girebilirler ve yağ asidi zincirlerinden sürekli hidrojen iyonu salınımını önleyebilirler. Zincir kırıcı antioksidanlar için de fenoller, aromatik aminler ve en yaygın olanı α -tokoferol yer almakla birlikte başka lipit içinde çözünür zincir kırıcı antioksidanlar da vardır. Antioksidanların oksidatif hasarlara karşı dokuları veya hücreleri koruyucu özellikleri göz önüne alındığında, yaşlanmaya, doku hasarlarına ve toksik ajanlar ile zehirlenmeye karşı koruyucu ajanlar olarak gösterilmektedir (Günaldı, 2009).

4.5 Lipit Peroksidasyonu

Lipit peroksidasyonu, serbest radikaller tarafından başlatılan, membran fosfolipitlerindeki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan ve böylece membran lipit yapısını değiştirerek hücre yapı ve fonksiyonlarını bozan kimyasal bir olaydır.

Lipit peroksidasyonu, organizmada oluşan kuvvetli bir radikal etkisi ile membran yapısında bulunan doymamış yağ asidi zincirindeki metilen gruplarından, bir hidrojen atomunun uzaklaşması ile başlamaktadır. Bu olay, yağ asidi zincirinin radikalleşmesine neden olur. Oluşan lipit radikali ($L\bullet$) dayanıksızdır ve bir dizi değişikliğe uğrar. Lipit radikalinin moleküler oksijen ile reaksiyona girmesi sonucu lipit peroksit radikali ($LOO\bullet$) meydana gelmektedir. Bu radikaller de membran

yapısındaki diğer doymamış yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumunu sağlamakta, kendileri de açığa çıkan H_2 atomlarını alarak lipid hidroperoksitler'ine (LOOH) dönüşmektedir. Lipit hidroperoksitlerden, aldehit ve alkanlar oluşur. Üretilen hidroperoksitler daha fazla radikali yıkararak, lipid peroksit, etan ve pentan gibi uçucu gazlar oluşur. Aldehitler en toksik ürünlerdir (Sofer, et al., 1987).

4.6 Glutasyon Peroksidaz

Hücrelerde oluşan hidroperoksitlerin uzaklaştırılmasından sorumlu olan bir enzimdir. Tiyol grupları, enzimatik reaksiyonlar aracılığıyla ve serbest radikalleri yakalamak suretiyle görev yapan hücresel antioksidanlardır. Tiyol grubu taşıyan bir tripeptid olan glutasyon, serbest radikallerin yıkıcı etkilerini önleyen veya azaltan transferazlar, peroksidazlar gibi birçok enzimin substratı olarak görev yapmaktadır. Suda çözünebilen bir tiyol olan ve birçok hücrede çok yüksek konsantrasyonlarda bulunan glutasyon, biyolojik membranları lipid peroksidasyonuna karşı korumaktadır. Bu koruma, enzimatik olarak gerçekleşmektedir. Aktivitesi için Se mineraline ihtiyaç duyan GSHPx enzimi, glutasyon'un indirgenmiş formunu (GSH), oksitlenmiş hale (GSSG) dönüştürmektedir (Mascio,et al., 1991).

Molekül ağırlığı ise yaklaşık olarak 85000 Dalton'dur. Birbirinin aynı dört alt birimden oluşan tetramerik bir enzimdir. Her birim bir selenyum atomu içerir. Bu nedenle hücreleri çeşitli hasarlara karşı koruyan bir selenoenzim olduğu düşünülür. Bu enzimin varlığı ilk defa Mills tarafından 1957 yılında memeli eritrositlerinde saptanmıştır. Endotel hücrelerinde özellikle akciğerde en etkili enzimdir. Enzim aktivitesinin % 60-75'i ökaryot hücrelerin stoplazmasında bulunur. % 25-40'ı ise mitokondridedir. Enzim aktivitesinin en fazla olduğu dokular ise eritrositler ve karaciğerdir (Santokhs,et al., 1983). GSH-Px, intrasellüler mesafede lipidleri peroksidasyondan koruyan en önemli enzimdir. Bu nedenle hücrenin özellikle sitozolik kompartmanında yer alan bu enzim hücrenin yapısını ve fonksiyonunu korur (Yanbeyi, 1999).

Glutasyon aynı zamanda hücre içinde tekli oksijen, süperoksit anyonu, hidroksi ($\cdot\text{OH}$) radikalleri gibi birçok zararlı oksidanla enzim katalizi olmaksızın da reaksiyona girmektedir (Larson, 1988).

4.7 Selenyum ve Çinkonun Biyolojik Sistemlerdeki Önemi ve Yapılan Çalışmalar

Selenyum (Se), periyodik tabloda VI A alt grubunda yer alan bir elementtir ve aynı grupta yer alan sülfür ile kimyasal özellikleri büyük benzerlik gösterir. Selenyum havada ve suda erimiş olarak, ayrıca toprak ve kayalarda katı halde bulunur. Böylece buralardan bitkilere, mantarlara, bakterilere ve insanlara geçer, sonra tekrar doğaya döner. Doğadaki ortalama konsantrasyonu 0,09 ppm olarak bulunmuştur. Kandaki selenyum konsantrasyonu 60-100 $\mu\text{g/l}$ dır. Başta karaciğer ve böbrek olmak üzere insanın tüm dokularında bulunmaktadır. Selenyum yiyeceklerde esas olarak selenometionin, metilselenometiyonin, selenosistin ve selenosistein gibi organik bileşikler halinde bulunur ve selenyumun dışarıdan alındığı durumlarda, kullanılan bileşiğinin sodyum selenit (Na_2SeO_3) olması nedeniyle, özellikle deneysel selenyum çalışmaları selenit metabolizması üzerinde yoğunlaşmıştır (Foster L. H., 1997). Buradan selenyumun değerliğinin +4 olduğu anlaşılmaktadır. Önceleri toksik ve karsinojen özelliğiyle bilinen selenyum, yapılan son çalışmalar sonucunda biyolojik sistemler için önemli ve faydalı bir element olarak değerlendirilmiştir. 1957 yılında selenyumun hayvanlar için önemli bir eser element olduğunun bulunmasının ardından, deneysel olarak oluşturulan karaciğer tümörlerinin Se verilmesiyle tümör insidansında % 50 oranında bir azalma olduğu tespit edilmiştir (Vernie, 1984).

Selenyum, sıçanlarda E vitamini eksikliğinde görülen karaciğer nekrozunu da önlemektedir. Selenyum düşük konsantrasyonda insan ve hayvanların büyümesi için gerekli olan esansiyel bir elementtir; fakat yüksek konsantrasyonlarda toksik özelliklere sahiptir. Selenyum bazı metabolik hastalıkların ve kanser türlerinin önlenmesinde rol oynayan antioksidan özellikteki glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enziminin yapısında bulunur. GSH ve Selenyum alkolle birlikte verilmesiyle serumda bulunan enzimlerin işlevselliğini koruduğu ratlarla yapılan deneylerden tespit edilmiştir (Kumar, 2007).

Selenyumun biyolojik önemi bu enzimin bir kofaktörü olmasından kaynaklanmaktadır. Her alt biriminde selenosistein şeklinde bir adet selenyum atomu içeren GSH-Px, hücre içinde hidrojen peroksitin (H_2O_2) suya indirgenmesinde rol oynamaktadır. Selenyum, E vitamini ile etkileşerek lipid metabolizması sonucu, oluşan peroksitlerin neden olduğu oksidatif hasarlardan hücre membranını korumaktadır (Canoruç ve ark., 2006).

Organizma reaktif oksijen türlerinin etkilerini antagonize eden çeşitli antioksidanlara sahiptir. Selenyum antioksidan olarak vücutta önemli görevler üstlenmiştir. Selenyum eksikliğinde doku hasarları oluşabilmektedir. Nitekim selenyum eksikliği oluşturulan ratlarda önemli karaciğer değişikliklerinin olduğu görülmüştür (Yıldız, 2007). Hayvan ile yapılan çalışmalarında selenyumun hepatik fibrozisi geriletmediği gözlenmiştir (Bouneva,et al., 2003).

Burk ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kronik hepatit ve sirozlularda homosistein düzeyinin arttığını saptamışlar. Yine çalışmalarında bulgularla siroz ve kronik hepatitte selenyum düzeylerinin düştüğünü teyit etmişlerdir (Canoruç ve ark., 2006).

Çinko insan vücudunda en çok bulunan ikinci eser elementtir ve gen ekspresyonu, DNA sentezi, enzimatik kataliz, hormonların depolanması ve salınımı, nörotransmisyon, hafıza ve görme, büyüme ve gelişme gibi pek çok metabolik olaya katılmaktadır.

Çinkonun vücuttaki rolü şimdi daha iyi bilinmektedir. Pek çok immün ve hormonal olaylar ve 300'den fazla enzimin aktivitesi çinkoya bağlıdır. Bu nedenle çinko eksikliğinde, hücre çoğalması, yara iyileşmesi, kemik oluşumu, membran stabilitesi, büyüme ve gelişme, gebelik, fertilité, beyin fonksiyonları, tat ve iştah gibi pek çok fizyolojik işlevlerde aksamalar ortaya çıkmaktadır. Alkolizm, malabsorpsiyon, orak hücreli anemi, kronik renal hastalıklar ve kronik yatalak hastalıklar için çinko eksikliği önemli faktördür. 70 kg ağırlığındaki bir insanda bulunan yaklaşık 1.4-2.5 gr çinkonun başlıca eritrositler, prostat, semen, karaciğer, böbrek, hipokampus, retina, kemik ve kas dokusunda dağıldığı bildirilmektedir. Eritrositlerde çinko miktarı,

plazmanın yaklaşık 10 katıdır. Çünkü eritrositler, çinko içeren karbonik anhidraz gibi enzimler yönünden zengindir. Biyolojik sistemlerde sadece $2+$ değerlikli olarak bulunan çinko, demir ve bakırdan farklı olarak oksidasyon veya redüksiyona uğramaz (Ülger ve Coşkun, 2003).

Hepatik sirozda (viral veya alkolik nedenlerle vs) idrarla çinko atılımı artar ve serum ve karaciğer çinko konsantrasyonu düşer. Alkoliklerde, siroz olmadan da serum çinko düzeyinin düşük olduğu ve idrarla çinko atılımının arttığı bildirilmiştir (Ülger ve Coşkun, 2003).

4.8 Karvakrol ve Timol

Bitki ekstraktlarından olan kekik uçucu yağı, antimikrobiyal özelliği sebebiyle en çok kullanılan ve bilinen bitki ekstraktları arasındadır. Kekik uçucu yağı fenolik yapıda olup karvakrol ve timol içermektedir. Bu bileşikler antimikrobiyal özelliklerini, fonksiyonel hidroksil grupları ve yüksek redoks potansiyelleri sayesinde göstermektedirler.

Karvakrol kekikte bulunan 150 g/mol ($C_{10}H_{14}O$) moleküler ağırlıklı renksizden soluk sarıya değişen, sıvı timolün kokusuna benzer kokuda, antimikrobiyal, antioksidan antispasmodik, antifungal, tat verici özellikli esansiyel yağ bileşenidir.

Karvakrol enfeksiyonlara karşı ve antihelmintik olarak kullanılır. Ayrıca ilaçların yapısında bulunarak pek çok hastalıkları tedavi edici olarak kullanılmaktadır. Soğuk algınlığı, grip, boğaz ve kulak ağrılarında, akciğer enfeksiyonlarında, bulaşıcı hastalıklarda, yaralanmalarda ağrıyı azaltıcı ve enfeksiyon riskine karşı, artirit, kas ve baş ağrılarında, hepatit, viral zatürre, menenjit, allerji, bronşit, ishal, diş ve diş eti hastalıklarında, sinüzit, astım, aft ağrılarında, ekzema, sinirlere bağlı ağrılarda, kas burkulması, yorgunluk giderici olarak, prostat, parazitlerde, sırt ağrılarında, sedef hastalığında, döküntülerde, kolit, böcek ısırmasında, gastrit, mantar hastalığında ve et ürünlerinde bakterilere karşı koruyucu olarak kullanılmaktadır (Azırac, 2007).

Karvakrol tat verici ve iştah açıcı özelliklerinin yanı sıra, protonların hücre dışı sıvısına geçişini sağlayarak, patojen mikroorganizmaların stoplazmik zarlarını parçalayıp ölmelerine neden olmaktadır (Çetin ve Yıldız,2004). Timol ise kekikte bulunan 150 g/mol ($C_{10}H_{14}O$) moleküler ağırlıklı beyaz kristal renkli, tadı acı ve yakıcı, antimikrobiyal, antioksidan, antiseptik bir esansiyel yağ bileşenidir.

4.9 Karvakrol ve Timol ile Yapılan Çalışmalar

Bitkilerin tedavi amaçla kullanılmaları çok eski yıllardan beri süregelmektedir. Dünya ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de deneme yanılma yöntemiyle bulunmuş halk arasında şıfalı bitkiler olarak anılan birçok bitki hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Dünya sağlık teşkilatı (WHO)'nın 91 ülke üzerinde yaptığı araştırmaya göre tedavi amaçlı kullanılan tıbbi bitkilerin toplam miktarı 20.000 civarındadır. Bunlardan 500 kadarının üretiminin yapıldığı kaydedilmektedir. Ayrıca değişik amaçlarla kullanılan bitkilerin çok azı farmokopilerde (Kodeks) kayıtlıdır. Örneğin Türk kodeksinde kayıtlı bitki sayısı 140 civarındadır. Halbuki halk arasında tıbbi amaçla kullanılan bitki sayısı çok fazladır (Benli ve Yiğit, 2005).

Kekikten elde edilen karvakrol ve timol gıda ve ilaç endüstrisinde kullanılan önemli esansiyel yağlardandır. Özellikle ilaç alanında antimikrobiyal, antikanser, antioksidan gibi birçok etkileri vardır (Başer, 2008).

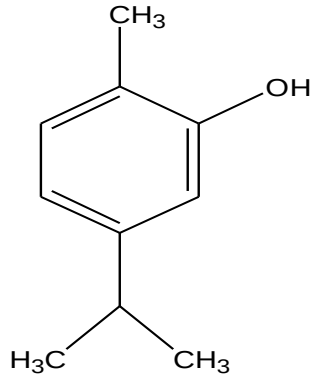
Ayçiçeğinden elde edilen timol ve karvakrolün lipit sistemlerini inhibe ettiği görülmüştür. Timolün karvakrolden daha antioksidan etki gösterdiği anlaşılmıştır (Yanishlieva, 1999).

Karvakrolün ischemia-reperfusion un sebep olduğu karaciğer hastalıklarına karşı koruduğu ve uygulanan dozda toksik olmadığı anlaşılmıştır (Yıldız, 2007).

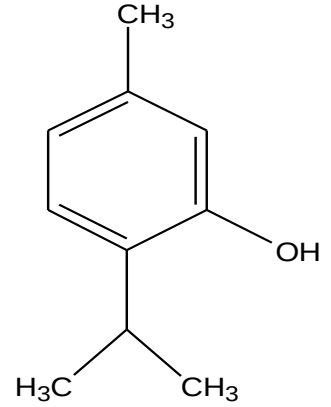
Thymus species türünde bulunan karvakrolün iskemi-reperfüzyonun sebep olduğu karaciğer hasarlarını uygulanan dozda koruduğu ve toksik olmadığı tespit edilmiştir (Canbek ve ark., 2008).

Karvakrol ve timolün in vivo sistemlerdeki (kobay, rat, fare vb.) biyotransformasyonu ve metabolizasyonu çalışılmıştır. Bu çalışmalar neticesinde hidroksil ve karboksilik asit türevi metabolitlerin oluşumu çeşitli analitik tekniklerin yardımıyla gösterilmiştir (Lee, et al., 2008).

Hidroksimetil grubu içeren karvakrol, timolün radikal grublara OH bağıyla bağlanması OH ın =O ya dönüşerek radikal grubun R-H ile protonlanarak ortamdan ayrılması şeklindedir (Mastelic, 2008). Şekil 4.1 de Karvakrol ve Timol'ün moleküler şekilleri verilmiştir.



KARVAKROL



TIMOL

Şekil 4.1 Karvakrol ve Timol (Nedyalka, 1999).

Karaciğer sirozunda ratlarda ischemia-reperfusion durumunda serumda AST, ALT ve ALP seviyelerinin arttığı, kekikten elde edilen karvakrolün bu durumda belirtilen enzim seviyelerini istenilen düzeyde tutarak koruyucu etkisinin olduğu tespit edildi (Canbek ve ark., 2008).

Sitokrom P450 (CYP450) monooksijenaz enzim sistemleri, genelde tüm memeli hücre tiplerinde - özellikle ökaryotlarda ve bazı prokaryotlarda – bulunan, hem-protein ailesindendir. Genel olarak bu grup enzimler, kimyasal farklılıklar barındıran birçok bileşiğin oksidasyonunu katalize ederler. Sitokrom P450 enzimleri ve enzim sistemleri, özellikle ilaç biyotransformasyonu ve metabolizması için önem taşır, doğal madde araştırmalarında da kullanılmaktadır (Demirci, 2008).

Aksoy'un yaptığı bir çalışmada; sıçanlarda oluşturulan alkolik karaciğer hasarında antioksidan özellikleri bilinen karvakrolün, kısmen koruyucu özellik göstererek hepatositlerde yağlı dejenerasyonu azalttığı gözlenmiştir. Karvakrol grupları alkol grubuyla karşılaştırıldığında, sentral ve periferik zondaki hasarın değişmediği tespit edilmiş ve bu hasarın serum AST ve ALT değerlerine yansıdığı görülmüştür. Karvakrol gruplarında AST ve ALT değerlerinin alkol grubuna göre de artmış olduğu gözlenmiştir (Aksoy, 2007).

5. MOLEKÜL MODELLEME VE YÖNTEM

5.1 Teorik Hesaplama Yöntemleri

Günümüzde kullanılan teorik hesaplama yöntemleri ile moleküllerin birçok özellikleri deney yapmaya gerek kalmadan hesaplanmaya başlanmıştır. Hatta bu hesaplamalar ile şimdiye kadar elde edilmemiş veya edilememiş ve gerçek koşullarda var olamayacak bileşikler için kolayca uygulanabilmekte ve istenen sonuçlar alınabilmektedir.

Bazı çalışmalarda deneysel yöntemden daha hassas ve güvenilir sonuçlar elde edilebilmektedir. Bir tek deneyle moleküler yapı, oluşum ısısı, dipol moment, iyonlaşma potansiyeli, elektron yükleri, elektron yoğunlukları, bağ uzunlukları, vb. birçok bilgiyi verebilecek bir yöntem yoktur. Bu tür verilerin deneysel yöntem ile hesaplanmasında sonuçların güvenilirliği göz önünde bulundurulursa, yaygınlaşmakta olan birçok hesaplama yöntemi sonuçlarının, deneysel sonuçlara göre ne kadar güvenilir olduğu görülebilir. Bilgisayarla yapılan teorik hesaplamalarda istenilen sonuçları almak oldukça kolaydır. Fakat hiçbir zaman teorik hesaplama deneysel hesaplamanın yerini alamaz. Zira önemli olan sonuçların güncel yaşamda kullanılabilirliği olduğundan, her araştırmacı için gerçek ve güvenilir sonuç deneysel veri olacaktır.

Teorik veri her zaman deneysel çalışmayı yönlendirici ve aydınlatıcı olmakta ve birkaç istisna dışında teorik çalışma ile deneysel çalışma kıyaslamalı olarak kullanılmaktadır. İki sonuç yorumlanarak deneysel çalışmaların veya bulguların güvenilirliği artmakta veya yöntem desteklenmektedir. Ayrıca deneysel çalışmada açıklanamayan veya soru işareti halinde bulunan bir sonuç teorik çalışma ile rahatlıkla yorumlanıp aydınlatılmaktadır

Son yıllarda gaz fazında çok duyarlı incelemelerin yapılmasını sağlayan deneysel yöntemlerin, tatmin edici Moleküler Orbital hesaplama yöntemleri geliştirmek mümkün olmuştur. Gaz fazı reaktivliğinin çalışmasında iki yönlü yarar vardır. Birincisi, reaksiyonun hız sabitleri ve denge sabitlerinin gaz fazı değerleri ile sıvı fazdaki

sabitlerinin direkt karşılaştırılması sonucu iyon çözeltisinin bulunabilmesi, ikincisi ise, gaz fazı reaktivite verileri molekülün temel ve gerçek özelliklerinin elde edilmesine olanak sağlaması ve yeni moleküllerin yapıları ile diğer özelliklerinin önceden belirlenmesini sağlamasıdır.

5.2 Kuantum Kimyasal Yöntemler

Kuantum kimyasal hesaplama yöntemleri aşağıda verilen, Schrödinger denkleminin çözümüne dayanır.

$$H\psi = E\psi$$

Ancak, en küçük sistemlerin dışında Schrödinger denkleminin tam çözümü mümkün değildir. Dolayısıyla problemler çeşitli yaklaşımlar ile çözülmeye çalışılır. Elektronik yapı yöntemleri, denklemin çözümü için kullanılan değişik matematiksel yaklaşımlarla tanımlanırlar (Foresman and Frisch, 1999).

5.3 Moleküler Mekanik Yöntem

Bir molekül yarı deneysel metotlar kullanılamayacak kadar büyük ise çözüm için Moleküler Mekanik Yöntemi kullanılabilir. Bu metotta, bir bileşiğin toplam enerjisinin bulunması için, dalga fonksiyonunun bilgisayarla hesaplanmasına gerek kalmadan, basit cebirsel açılımlar kullanılır. Enerji açılımı, bağ gerilmesi, açılma, hidrojen bağı gibi moleküller arası kuvvetlerle ilgili enerjiyi tanımlamak için harmonik osilatör denklemleri gibi klasik basit denklemlerden oluşur. Bu denklemlerdeki sabitlerin tümü deneysel verilerden veya *ab initio* hesaplamalarından elde edilmelidir.

Moleküler mekaniğin avantajı, çok büyük moleküllerin modelleştirilmesine olanak sağlayabilmesidir. Dezavantajı ise bazı kimyasal özellikleri örneğin uyarılmış elektronik durumlarla ilgili hesaplamaları içermemesidir (Foresman and Frisch, 1999).

5.4 Yarı Deneysel Moleküler Orbital Yöntemleri

MOPAC, HyperChem ve Gaussian gibi programların içinde yer alan AM1, MNDO, MINDO, PM3 gibi, "Yarı deneysel Yöntemler" de hesaplamaları basitleştirmek için deneysel bilgilerden elde edilen parametreler kullanılır. İncelenen sistem tipi için uygun parametreler bulunduğunda, Schrödinger denkleminin yaklaşık bir çözümü yapılır.

Hesaplamalarda yapılan yaklaşımlar sonucu doğacak hataları düzeltmek ve elde edilen sonucun deneysel sonuçlarla mümkün olabildiğince uyuşması için, hesaplama değerleri parametrize edilir.

Yarı deneysel Moleküler Orbital (MO) yöntemlerinde *ab initio* yöntemlerden farklı olarak, Fock matriksini oluşturan iki elektron integrallerinin büyük bir kısmı ihmal edilir. Hesaplamalarda sadece valans elektronları dikkate alınır ve temel fonksiyonlar Slater tipi orbitallerle tanımlanır. Bu metodlar çok büyük moleküllere uygulanır, genellikle büyük sistemlerde *ab initio* veya DFT (Yoğunluk Fonksiyonel Teori) optimizasyonları için başlangıç yapıyı oluşturmada kullanılır. Bir molekülün, moleküler orbitalleri, atomik yükleri ve titreşim modları gibi kalitatif bilgilerini elde etmekte ve ayrıca konformasyon ve süstitüent etkilerinde enerjinin öngörülmesinde kullanılabilir (Foresman and Frisch, 1999).

5.5 Ab İnitio Moleküler Orbital Yöntemleri

Ab initio terimi latin kökenli olup "*Başlangıçtan Beri*" anlamındadır. Schrödinger denkleminin yazılarak çözülmesine dayanır. Bu hesaplamalar, deneysel parametre içermeyen doğrudan teorik prensiplerden türetilmiştir. *Ab initio* hesaplamaların en yaygın tipi, Hartree Fock hesaplamaları diye adlandırılan merkezi alan yaklaşıklığıdır. Bu yaklaşıtırmada, Coulomb elektron-elektron itmesi başlangıçta hesaplamalara özellikle alınmaz. Bu itmenin net etkisi daha sonra düzeltme olarak hesaba katılmaktadır. *Ab initio* hesaplamaları varyasyonel bir hesaplama türüdür. Bu nedenle hesaplanan yaklaşık enerji değeri, gerçek enerji değerine eşit veya gerçek enerji

değerinden daha büyüktür. HF hesaplamalarında ikinci yaklaştırma, dalga fonksiyonun, tek elektronlu sistemler için hesaplanmış fonksiyonlarla, tanımlanma zorunluluğudur.

En sık kullanılan fonksiyonlar, Slater tipi orbitaller veya Gaussian tipi orbitallerin lineer kombinasyonudur (doğrusal toplamı). Dalga fonksiyonu, atomik orbitallerin lineer kombinasyonlarından (doğrusal toplamı) veya daha sık olarak kullanılan temel fonksiyonların lineer kombinasyonlarından (doğrusal toplamı) oluşturulmuştur. Bu yaklaşımlar nedeniyle çoğu HF hesaplamaları HF limitinden daha büyük bir enerji değeri verir. Ab initio hesaplamalarında kullanılan temel fonksiyonlar STO-3G veya 6-31G** gibi kısaltmalarla gösterilir.

Birçok ab initio hesaplamaları, HF hesaplamalarıyla başlar, daha sonra korelasyon olarak adlandırılan elektron-elektron itmesini hesaba katan düzeltmelerle devam eder. Bu korelasyon metotlarının bazıları, Møller-Plesset Pertürbasyon Teori (MPn, n burada düzeltme derecesidir), Genelleştirilmiş Valans Bağ (GVB) metodu, Coupled Cluster Teorisi (CC) dir. Bu metotların hepsi düzeltme hesaplarını içerir. Yarı deneysel ve ab initio yöntemler, hesaplama süresi ve sonucun kesinliği ölçütleri ile birbirlerinden farklıdır. Yarı-deneysel hesaplar göreceli olarak daha ucuzdur ve iyi parametre kümelerinin olduğu sistemler için yeterli yaklaşıklıkla enerji değerini hesaplarlar. Ab initio hesaplamalar ise birçok sistem için yüksek kalitede sayısal sonuçlar sağlar (Yenikaya ve diğ., 2005).

5.6 Gaussian03W programı

5.6.1 Gaussian03W programı hakkında genel bilgi

Gaussian03W, Gaussian XY serisinin bir versiyonudur. (XY, programın oluşturulma tarihidir). Programın önceki versiyonları sadece büyük moleküller için kullanılırken, sonraları küçük sistemler üzerinde çalışan araştırmacıların da dikkatini çekmiş ve günümüzde tüm sistemler için yaygın olarak kullanılan bir paket program haline gelmiştir.

Gaussian03W programı içinde pek çok farklı model bulunmaktadır. Modeller, teori düzeyi veya metodu ile temel kümelerinin bir kombinasyonudur. Gaussian

programı ile yapılan her hesaplama için model oluşturulurken, seçilen modelin incelenen moleküler sistemi iyi bir şekilde tanımlamasına dikkat edilmelidir. Gaussian03W paket programı moleküler geometri, kuvvet alanları gibi değerleri hesaplama yöntemleri içermektedir. *Ab initio* metodlar dışında, programla deneysel ve yarı-deneysel hesaplamalar da yapılabilmektedir. Grafik açısından oldukça zayıf olan programın bu açığı Gaussian'98 View ek programı ile kapatılmıştır.

Program kullanılırken, *ab initio* hesap yöntemi ile hesap yapılacaksa, öncelikle bir teori düzeyi belirlemek gerekmektedir (HF veya DFT gibi). Bir sonraki adım ise bir baz kümesi belirlemek olmalıdır (Foresman and Frisch, 1999).

5.6.2 Moleküler geometrinin programa tanıtılması

Moleküler yapı hesaplarının çoğu Born-Oppenheimer yaklaşımı altında yapıldığından, öncelikle moleküler geometrinin tam olarak programa tanıtılması gerekir. Geometri tanıtımı Z-matriks yöntemiyle yapılmaktadır. Z-matriks yöntemi aslında geometriyi, bağ uzunlukları ve çeşitli bağ ve düzlem açıları (yani iç koordinatlar) cinsinden tanımlamadır.

Z-matriks oluşturma tekniğini geometrisi en basit moleküllerden biri olan su molekülü üzerinde tartışalım. Su molekülünün Z-matriks tekniği ile bilgisayara tanıtılması aşağıda gösterildiği gibidir:

O

H1 O ROH

H2 O ROH H1 AÇI

ROH 0,956

AÇI 104,5

Birinci satırdaki O, tanımlanan ilk atomun Oksijen olduğunu göstermektedir. Bir sonraki satır, H1'in (Hidrojen atomlarından birincisi) Oksijene ROH bağ uzunluğuyla bağlı olduğunu göstermektedir. Üçüncü satır, H2'nin (Hidrojen atomlarından ikincisi; Oksijen atomuna ROH bağ uzunluğu ile bağlı olduğunu ve H2OH1 açısının da AÇI 53 değerinde olduğunu göstermektedir. Son iki satırda ise ROH ve AÇI'nın değerlerinin, neler olduğu belirtilmektedir. Eğer çalışılan molekülün 3' ten fazla atomu bulunuyorsa, Z-matriksinin ek satırlara ihtiyacı olacaktır: E N1 U N2 A N3 D genel formatında olacak bu satırlarda E; yeni tanımlanacak atomun sembolünü, N1; daha önce tanımlanmış bir atomu, U; ikisi arasındaki bağın uzunluğunu, N2 ve N3-; tanımlı başka atomları, A; E, N1 ve N2 arasındaki açıyı, D; EN1N2 ve N1N2N3 düzlemleri arasındaki dihedral açıyı tanımlamaktadırlar (Foresman and Frisch, 1999).

5.6.3 Temel kümeler

Moleküler orbitallerin yaklaşık olarak oluşturulabilmesi için moleküldeki her atoma bir grup temel fonksiyonu karşılık getirilerek temel kümeleri oluşturulur. Teorik bir hesaplama, bir teorik model ve bir temel küme kombinasyonundan oluşur. Kullanılan her bir model ve temel küme çifti Schrödinger eşitliğine farklı bir yaklaşımı temsil eder.

Elektronik yapı hesaplamalarında temel kümeler bir moleküldeki moleküler orbitalleri oluşturmak için gaussian fonksiyonlarının lineer kombinasyonlarını kullanır. Gaussian programı, içerdikleri fonksiyonların tipi ve sayısına göre sınıflandırılabilen temel kümelerin geniş bir yelpazesini sunar. Temel kümeler, bir molekül içindeki her bir atom için bir grup temel fonksiyonu tanımlar. Bu temel fonksiyonlar, gaussian fonksiyonlarının lineer kombinasyonundan oluşmuşlardır ve sıkıştırılmış (contracted) fonksiyonlar, bileşen gaussian fonksiyonları ise ilkel (primitiv) fonksiyonlar olarak adlandırılır.

5.6.4 Minimal temel kümeler

Minimal temel kümeler sabit büyüklükte atomik tipi orbitaller kullanır. STO-3G temel kümesi minimal bir temel kümedir. Temel fonksiyon başına üç gaussian primitif fonksiyonu kullanır. Onun için adında "3G" bulunur. "STO" ise slater tipi orbital demektir. STO-3G temel kümesi her bir slater orbitalinin 3 gaussian fonksiyonunun lineer kombinasyonundan oluştuğunu belirtir. Slater tipi orbitaller moleküler orbital hesaplamalarında kullanmak için matematiksel olarak uygun olmadıklarından daha fazla sayıda fonksiyon gerektirse de gaussian tipi fonksiyonlar tercih edilir. Minimal temel kümelerin pek çok eksiklikleri vardır. Minimal temel kümelerin kullanımı özellikle oksijen ve flor gibi periyodun sonundaki atomları içeren bileşikler için problemler yaratır. Böyle atomlar daha çok elektron taşıdıkları halde periyotun başlarındaki atomlarla aynı sayıda temel fonksiyonları ile tanımlanırlar. Minimal temel kümelerin diğer bir dezavantajı da elektron dağılımının küresel olmayan yönlerini tanımlayamamasıdır. Minimal bir temel kümede karbon gibi ikinci sıra bir element için $2p_x$, $2p_y$ ve $2p_z$ fonksiyonlarının eşdeğer olması zorunludur.

5.6.5 Split valance temel kümeler

Çift zeta temel yaklaşımına bir alternatif, iç kabuk orbitallerini tek bir fonksiyon ile valans orbitallerini ise fonksiyon sayısının iki katı ile tanımlamaktır. Bu yaklaşımın temel mantığı, iç orbitallerin bir molekülden diğerine pek az değişmesi ve kimyasal özelliklere etki etmemesidir. Böyle temel kümelere split valance double zeta temel kümeler (3-21G ve 6-31G gibi) denir. Örneğin 3-21G temel kümesi, iç kabuk orbitallerinin üç ilkel gaussian fonksiyonunun kombinasyonundan oluştuğunu, valans orbitallerinin her biri için iki temel fonksiyonunun ve bu temel fonksiyonlarından birinin 2 diğerinin 1 ilkel gaussian fonksiyonundan oluştuğunu ifade eder. Benzer şekilde triple split valance temel kümeler (6-311G gibi) de valans orbitallerinin her biri için üç temel fonksiyonun tanımlandığını ifade eder. Böyle temel kümeler elektron korelasyon metotlarında, elektronlar arasındaki etkileşimlerin tanımlanmasında yararlıdır. Bu temel kümelere Hartree-Fock hesaplamalarında genellikle gerek

duyulmaz. Bazı büyük temel kümeler de atomların periyodik tabloda bulundukları yerlere bağlı olarak farklı polarizasyon fonksiyonları kullanır. Örneğin 6-311G (3df, 2df, p) temel kümesi, periyodik tabloda ikinci ve daha yüksek sıradaki ağır atomlara 3d fonksiyonu ve 1f fonksiyonu, ilk sıradaki ağır atomlara 1f ve 2d fonksiyonları, hidrojen atomlarına ise 1p fonksiyonu ekler (periyodik tablonun sıralarını numaralarken, kuantum kimyacılar H ve He atomlarını göz ardı ederler).

5.6.6 Polarize temel kümeler

Polarizasyon fonksiyonları baz kümelerine katılarak molekül orbitalleri, atom orbitallerinin melezleşmesinden elde edilen melez orbitallerden oluşturulabilir. Polarizasyon fonksiyonları, karbon atomları için "d", hidrojen atomları için "p" ve geçiş metalleri için "f" isimlerini alırlar. Örnek olarak 6-31G(d) ve 6-31G(d, p) temel kümelerini gösterebiliriz. Bu temel küme ağır atomlara "d" fonksiyonlarını hidrojen atomlarına "p" fonksiyonlarını ekler. Çoklu polarizasyon fonksiyonları içeren temel kümeler (High annular momentum temel kümeler) de vardır. Örneğin 6-31G(2d) temel kümesi her bir ağır atom başına bir yerine iki "d" fonksiyonu ekler. 6-311++G(3df, 3pd) temel kümesi valans bölge fonksiyonlarının üç kümesini, hidrojen ve ağır atomlar üzerine diffuse fonksiyonlarını ve çoklu polarizasyon fonksiyonlarını (ağır atomlara 3d, 1f fonksiyonu ve hidrojen atomlarına 1d, 3p fonksiyonu) ekler.

5.6.7 Diffuse fonksiyonlar

6-31+G(d) temel kümesi, 6-31G(d) temel kümesinin ağır atomlarına diffuse fonksiyonların eklenmiş halidir. 6-31++G(d) ise hidrojen atomlarına da diffuse fonksiyonların eklendiğini gösterir. Hidrojen atomlarına diffuse fonksiyonların eklenmesi sonuçlarda önemli bir fark oluşturmaz.

Farklı temel fonksiyonların kullanılması ile farklı enerji değerlerinin bulunacağı açıktır. Örneğin bir minimal temel kümesi kullanılarak E_1 toplam elektronik enerji olsun. Eğer çift zeta temel kümesi ile SCF (Self Consistent Field) hesaplaması tekrarlanırsa bulunan E_2 enerjisi, E_1 den daha düşük olacaktır. Çift-zeta temel kümesine

polarizasyon fonksiyonları eklenerek SCF (Self Consistent Field) tekrarlanırsa E2 den daha düşük bir enerji bulunur. Bu enerji elde edilmiş şekilde temel kümeleri büyütür her defasında toplam elektronik enerji daha iyileştirilebilir. Temel fonksiyonları matematik tamlığı ulaşınca ardışık iki temel küme için hesaplanan enerji değerleri birbirinin aynısı olur. Temel kümesinin daha fazla iyileştirilmesi enerjiyi değiştirmez. Moleküler bağa iştirak etmemiş elektron çiftleri içeren moleküller, anyonlar, uyarılmış seviyedeki sistemler gibi durumlarda diffuse fonksiyonların dahil edilmesi, yörüngelerin uzayda daha geniş bir bölge işgal etmelerini sağlar. Baz kümelerine "diffuse" fonksiyonların dahil edilmesi "+" veya "++" işaretleriyle temsil edilir. "+" işareti hidrojen atomu dışında kalan ağır atomlar için diffuse fonksiyonlarının kümeye dahil edildiğini, "++" işareti ise hem ağır atomlar için hem de hidrojen atomu için diffuse fonksiyonlarının kümeye dahil edildiğini gösterir. Örnek olarak 6-31+G ve 6- 31++G temel kümelerini verebiliriz. Atomik yörüngelerin oluşturulmasında hem diffuse hem de polarizasyon fonksiyonlarının yer alması istendiğinde çeşitlilik oldukça artar (6-31+G(d), 6- 31++G(d, p) vb gibi).

5.6.8 Açık ve kapalı kabuk seçimi

Gaussian03W hesaplamalarında teori düzeyi ve baz kümesi belirlendikten sonra, elektron spininin nasıl ele alınacağını gösteren closed/open shell modellerinden birisinin seçilmesi gerekmektedir. Bu iki seçenek sırasıyla, sınırlandırılmamış ve sınırlandırılmış hesaplamalar olarak da bilinirler. "Kapalı kabuk molekülleri" modelinde molekülün elektron sayısının çift olması ve bunların zıt spinli çiftler olarak bulunması koşulu söz konusudur. Elektron yerleşimi bu koşulla sınırlandırılmıştır.

Kapalı kabuk orbitalleri, tek bir sıkıştırılmış gaussian fonksiyonu ile temsil edilirken, açık kabuk orbitalleri iki sıkıştırılmış gaussian fonksiyonu ile temsil edilmektedir. Bu tip baz kümelerine 3-21G ve 6-31G baz kümelerini örnek verebiliriz. Açık kabuk sistemleri için ise -örneğin, spin yukarıda ve spin aşağıda elektron sayılarının eşit olmadığı moleküllerde- sınırlandırılmamış model kullanılmalıdır.

Sınırlandırılmış kapalı kabuk hesaplarında, her elektron çifti tek bir yörüngede yer almaya zorlanırlarken açık kabuk hesapları, spin yukarı ve spin aşağı (α ve β)

durumundaki elektronlar için farklı yörüngeler kullanır. Sınırlandırılmamış hesaplar; uyarılmış seviyeler veya tek sayıda elektronu olan moleküller (örneğin iyonlar) için gereklidir.

Gaussian programında açık kabuk hesapları U anahtar sözcüğüyle ve kapalı kabuk hesapları da R anahtar sözcüğüyle belirlenir. Örneğin Hartree Fock teori düzeyi kullanılan bir hesapta UHF (Unrestricted Hartree Fock) veya RHF (Restricted Hartree Fock) anahtar sözcükleri kabuk seçimini belirler (Foresman and Frisch, 1999).

5.7 Teori Düzeyi (yöntem)

Gaussian03W programında pek çok değişik teori düzeyi yer almaktadır. Bunlardan en çok kullanılanları kısaltmaları ile birlikte aşağıdaki gibidir:

5.7.1 Kısaltma metod

HF Hartree-Fock Öz Uyumlu Alan Teorisi

B3LYP Becke tipi 3-parametrelili Yoğunluk Fonksiyon Teorisi

(Lee-Yang-Parr korelasyon modelini kullanır)

MP2 2. derece Moller-Plesset Pertürbasyon Teorisi

MP4 4. derece Moller-Plesset Pertürbasyon Teorisi

QCISD(T) 2. derece Konfigürasyon Etkileşmesi (tekli, ikili, üçlü)

5.7.2 Hartree-Fock teori

Ab initio yöntemlerinin ve yarı deneysel kuantum mekaniksel yöntemlerin çoğunun başlangıç noktası Hartree-Fock teorisidir. Bazı geçiş yapılarının ve kararlı moleküllerin yapılarını ve titreşim frekanslarını hesaplamada oldukça iyidir. Hartree-

Fock teorisinin dayandığı yaklaşım, moleküldeki bir elektronun, diğer elektronların ve çekirdeklerin etkilerinden doğan enerjinin ortalaması kadar enerjili küresel bir alan içinde hareket ettiğidir. Bu yaklaşım kullanılarak Schrödinger denklemi sadece bu elektron ve ortalama potansiyel enerji için çözülür.

Hartree-Fock teorisinin en önemli problemi, moleküler bir sistem içindeki özellikle karşıt spinli elektronlar arasındaki korelasyonları tanımlamada yetersiz oluşudur. Elektron korelasyonu, elektronların birbiriyle etkileşmesinden gelen enerji katkıları olarak tanımlanır. HF dalga fonksiyonu, elektron korelasyonunu antisimetri nedeniyle kısmen göz önüne alır. SCF (self consistend field) metodunda elektronların, diğer elektronların ortalama bir potansiyeli içinde hareket ettiği kabul edilir ve bir elektronun anlık konumu bir komşu elektronun varlığından etkilenmez. Gerçekte HF enerjisi, en düşük enerji ya da en doğru enerji değildir. Sistemin non-rölativistik enerjisi (deneysel enerji) ile HF enerjisi arasındaki fark korelasyon enerjisi olarak tanımlanır. Elektron korelasyonun ihmal bu teoriyi bazı amaçlar için uygunsuz yapar. Örneğin, korelasyonun ihmal edildiği bir hesaplama, H_2 tamamıyla ayrılmış olsa da, H_2 molekülündeki elektronların her iki çekirdek etrafında eşit zaman geçirdiğini öngörür.

Denge yapıları için HF geometrileri ve enerjileri genellikle deneysel sonuçlarla uyum içindedir. Dengedeki türlerle ilgilenildiğinde korelasyon etkileri çok önemli değildir. Fakat yine de kantitatif sonuçlar gerektiğinde elektron korelasyon etkilerini hesaba katmak gerekir. Elektron korelasyon metotları post-SCF (variasyon teorisi) metotları olarak adlandırılır. Çünkü onlar, temel HF modeline korelasyon düzeltmeleri ekler. Hartree-Fock yaklaşımı, N elektronun ortalama potansiyelinde elektronun enerji seviyeleri hesabıdır. Bir *ab initio* moleküler orbital hesaplamasına elektron korelasyon etkileri dahil edilebilir. Bunun pek çok yolu vardır. Bunlardan biri Møller-Plesset Pertürbasyon Teorisidir.

5.7.3 Møller -Plesset pertürbasyon teori

Møller ve Plesset, 1934 yılında elektron korelasyon probleminin çözümü için alternatif bir yol önermişlerdir. Møller-Plesset hesaplamaları oldukça uzun zaman aldığından kullanımı genellikle daha düşük teori kullanılarak elde edilen bir geometri ile

'single-point' hesaplamalarla sınırlandırılır. Møller–Plesset hesaplamaları, moleküler kuantum mekaniksel hesaplamalarına elektron korelasyonunu dahil etmenin en popüler yoludur (özellikle de MP2 düzeyi). Bir Møller–Plesset hesaplaması temel küme ve teori düzeyi kullanılarak sınıflandırılır (MP2, MP3 gibi). Böylece MP2/6-31G*, 6-31 G* basis kümesi ile bir ikinci derece Møller–Plesset hesaplamasını belirtir. Bu metot, Rayleigh - Schrödinger pertürbasyon teori üzerine dayanır. Pertürbasyon teoriye göre bir sistemin hamiltonianı H için Schrödinger eşitliğinin çözümü yapılamıyorsa bu hamiltonian, çözümü bilinen bir H_0 hamiltonianı ile bir V pertürbasyon teriminin toplamı olarak yazılarak yaklaşık bir çözüm bulunabilir.

Yakın zamanda, elektronik yapı metotlarının bir üçüncü sınıfı çok yaygın olarak kullanıma girmiştir; Yoğunluk Fonksiyon Teorisi (Density Functional Theory, DFT). Bu metot ab initio metotlarla birçok yönden benzerlik gösterir. DFT hesapları, bir ab initio metot olan Hartree-Fock teorisi ile yaklaşık aynı miktarda hesaplama kaynakları gerektirir.

5.7.4 Yoğunluk fonksiyon teorisi (Density functional theory)

Son yıllarda, yoğunluk fonksiyonel teori (Density Functional Theory, DFT) üzerine dayanan metotlar oldukça popüler olmuştur. En iyi DFT metotları, HF teoriden çok daha doğru sonuçlar verir. Alışılmış korelasyon yöntemlerinden daha az bilgisayar gücü gerektirir. Bu metot diğer ab initio yöntemlere kıyasla daha kısa sürede hesaplama yaptığından çok fazla atoma sahip sistemlerde yaygın olarak tercih edilmektedir (Foresman and Frisch, 1999). DFT metodu çekicidir, çünkü modellerinde, elektron korelasyonunun –bir moleküler sistemdeki elektronların birbirlerinin hareketlerine reaksiyon verme ve birbirlerinin yönünden uzak durma çabalarının olması- etkilerini içerir. Hartree-Fock hesapları sadece ortalama olarak bu etkiyi ele alırken -her elektron ortalama bir elektron yoğunluğunu görür ve reaksiyon verir- elektron korelasyonunu da içeren metotlar, zıt spinli elektron çiftlerinin anlık etkileşmelerini hesaplar.

Yoğunluk fonksiyonel teori, atom ve moleküllerin elektronik yapılarını belirlemek için yapılan bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım 1964 yılında Hohenberg ve Kohn

tarafından ileri sürülen bir teoriye dayanır. Bu teoriye göre bir sistemin temel halinin tüm özellikleri yük yoğunluğunun fonksiyonlarıdır. Böylece Hohenberg-Kohn teoremi toplam elektronik enerjiyi, elektron yoğunluğunun (ρ) bir fonksiyonu olarak yazma imkanı verir. $EKE(\rho)$ kinetik enerji terimi (elektron hareketlerinden doğan), $Ev(\rho)$ çekirdek çiftleri arasında itme ve çekirdek- elektron arasındaki çekmenin potansiyel enerjisini tanımlayan terimler içerir. $EJ(\rho)$ elektron-elektron itme terimidir ve elektron yoğunluğunun karşılıklı Coulomb etkileşimleri olarak tanımlanır. $Exc(\rho)$ ise elektron-elektron etkileşimlerinin geriye kalan kısmını içerir, ve değiş tokuş-korelasyon terimidir.

Çekirdek – çekirdek itmesi hariç tüm terimler elektron yoğunluğunun, ρ , bir fonksiyonudur. $EJ(\rho)$ ve $Exc(\rho)$ terimleri tüm elektron-elektron etkileşimlerini içine alır. Enerjiye katkı yapan bu bileşenler yoğunluğa bağlı olarak yazılmalıdır.

Daha önce de bahsedildiği gibi paralel spinli elektronlar arasındaki korelasyon, zıt spinli elektronlar arasındakinden farklıdır. Değiş-tokuş enerjisi α ve β spin yoğunluklarından gelen katkıların toplamı olarak verilir.

Toplam yoğunluk α ve β katkılarının toplamıdır, $\rho = \rho\alpha + \rho\beta$. Kapalı kabuk sistemlerde $\rho\alpha = \rho\beta$ dir. Değiş - tokuş ve korelasyon enerjilerinin fonksiyonelleri spin yoğunlukları ile ifade edilir. Bununla birlikte sık sık yoğunluk yerine spin polarizasyonu (ζ) fonksiyonu olarak verilir.

DFT çok elektronlu büyük moleküllerde elektron korelasyonlarını iyi hesaplayan bir yöntem olarak, son zamanlarda kullanılan neredeyse tek yöntem haline gelmiştir (Tiftikçi ve Yurtsever, 2009).

5.8 Periyodik Tablonun Üçüncü Sıra Atomlarından Sonraki Atomlar İçin Taban Kümeler

Periyodik tablonun üçüncü sırasından sonraki atomlar için taban kümeler oldukça farklıdır. Çok büyük çekirdeklerde çekirdeğe yakın elektronlara, yaklaşık olarak etkili çekirdek potansiyeli (ECPs) gibi muamele edilir. Bu muamele, bu atomlar

için önemli olan bazı görelî etkileri içerir. LANL2DZ taban kümesi bunların en iyi bilinenidir. LANL2DZ üçüncü sıra atomlarından sonraki atomlar için çekirdeğe yakın elektronları gösteren etkili çekirdek potansiyelini içeren bir double zeta taban kümesidir.

5.9 Bazı Kuantum Kimyasal Tanımlar

Kuantum kimyasal metotlar ve moleküler modelleme teknikleri makalelerinde belirttiği gibi, reaktiviteyi karakterize eden lokal miktarları ve moleköl şeklinin, moleköl parçalarının ve süstitüentlerin bağlanma özelliklerinin tanımlanmasını sağlar. Birçok teorik çalışmada, çok iyi tanımlanmış fiziksel parametrelerin kodlanmış olması nedeniyle;

- a) Bileşikler çeşitli parçaları ve süstitüentleriyle çok iyi karakterize edilebilir.
- b) Çalışılan bileşiklerin kimyasal reaktiviteleri bakımından amaçlanan mekanizma direkt olarak hesaplanabilir.

QSAR (Nicel Yapı Etki İlişkileri) modelleri, bileşiklerin biyolojik yada diğer aktivitelerinin tayin edilmesine katılan intermoleküler güçlerin doğasıyla ilgili bilgiler içerecektir (Karelson, et al.,1996).

5.9.1 Atomik yükler

Klasik kimyasal teoriye göre, elektrostatik (polar) veya orbital (kovalent) tüm kimyasal etkileşimlerdir. Moleküldeki elektrikselle yükler kesinlikle elektrostatik etkileşimlerin sürücü gücüdür. Gerçekte, bileşiklerin fizikokimyasal yapıları ve birçok kimyasal reaksiyonda lokal elektron yoğunlukları ve yüklerin önemli olduğu kanıtlanmıştır. Böylece yüke bağlı tanımlar genel anlamda zayıf intermoleküler etkileşimlerin ölçümü olarak ya da kimyasal reaktivite indisleri olarak kullanılır. Birçok kuantum kimyasal tanımlar, bir molekülde kısmi yük dağılımını ya da belirli atomlardaki elektron yoğunluklarından türetilir.

Bir molekülde yük dağılımının hesaplanması için çoğu semi-empirik metod Mullikan popülasyon analizini kullanır. Dahası, semi-empirik metodlar oluşum ısısını, iyonizasyon potansiyelini ve moleküllerin geometrik karakteristiklerini üretmek için parametrize edilmiştir. Bu nedenle, hesaplanan yükler az güvenilir olabilir. Bu nedenlerden dolayı, farklı semi-empirik metodlarla hesaplanmış yük değerleri bazen birbiriyle çok uyum içerisinde olmaz. Yinede, böyle birçok niceliğin elde edilmesi kolaydır ve yük dağılımının nicel bir analizini verir.

Atomik kısmi yükler, statik kimyasal reaktivite indisleri olarak kullanılır. Tek bir atomda hesaplanan σ ve π elektron yoğunlukları, kimyasal etkileşimlerin mümkün yönelmelerini de karakterize eder ve böylece sıklıkla reaktivite indisleri olarak dikkate alınır. Daha sonra atomdaki toplam elektron yoğunluğundan klasik valans kavramına göre, atoma bağlı valans elektronlarının sayıları çıkartılarak elde edilir. Böyle hesaplanan net atomik yükler, klasik nokta yük elektrostatik modeline göre etkileşimlerin karakterize edilmesi için uygundur. Çeşitli kısmi yüklerin değerleri katı çözücü arasındaki intermoleküler etkileşimleri tanımlamakta kullanılır. Diğer genel yük dayanaklı tanımlar en pozitif ve en negatif net yüklerdir. Atomik yükler ayrıca moleküllerin moleküler polarlıklarının tanımı için kullanılır (Taşal,2008).

5.9.2 Moleküler orbital enerjileri

HOMO enerjisi direkt olarak iyonizasyon potansiyeliyle bağlantılıdır ve elektrofiller tarafından moleküle yapılan atağın hassaslığını karakterize eder. LUMO enerjisi, elektron affinitesi ile direkt bağlantılıdır ve nükleofiller tarafından moleküle yapılan atağın hassaslığını karakterize eder. HOMO ve LUMO enerjileri radikalik reaksiyonlarda da önemlidir. Yumuşak ve sert nükleofil ve elektrofil kavramı HOMO/LUMO orbitallerinin relatif enerjileriyle bağlantılıdır. Sert nükleofiller düşük enerjili HOMO, yumuşak nükleofiller yüksek enerjili HOMO, Sert elektrofiller yüksek enerjili LUMO ve yumuşak elektrofiller düşük enerjili LUMO'ya sahiptir. HOMO ve LUMO aralığı (enerjileri arasındaki fark) kararlılık dizinidir. Yüksek HOMO LUMO aralığı, kimyasal reaksiyonlarda molekülün reaktivite bakımından yüksek kararlılığını belirtir. HOMO LUMO aralığı aynı zamanda molekülün en düşük uyarılma enerjisinin tahmini olarak kullanılır. Aktivasyon sertlik kavramı da HOMO-LUMO enerji aralığı

temelleriyle tanımlanabilir. Aktivasyon sertlik, molekülün farklı konumları arasındaki reaksiyon oranlarını ayırır ve böylece tahmini yönelme etkileri için ayırt edicidir (Taşal, 2008).

Bu çalışmada, karaciğerde etanol metabolizmasına karvakrol, timol, çinko ve selenyumun etkisine ait hesaplamaların tümü gaz, su, kan fazında yapıldı. Dielektrik sabiti gaz ve su için programa tanımlaması yapıldığı için sadece çözücü olarak tanımlama yapıldı ve kan için tanımlı olmadığı için Miscellaneous dielektrik sabitlerinden kan için EPS=58 değeri girildi. Hesaplama yöntemi olarak DFT yöntemini içeren RB3LYP ve HF kullanıldı. Polarize fonksiyonları içeren 6-31G (d,p) temel kümesi kullanıldı. Bu yöntemler ve temel küme kullanılarak bileşiklerin tam optimize geometrik yapıları belirlendi. Geometrik yapıların doğruluğu frekans hesaplamaları ile saptandı. Elde edilen sonuçlar değerlendirildi. Hesaplamalarda GAUSSIAN 03W paket programından yararlanılmıştır.

Frekans hesaplamaları sonucu, bileşiklerin her biri için E_0 , EZPE(sıfır nokta enerjisi), E_T , H_{corr} , G_{corr} , $E_0 + EZPE$, $E_0 + H_{corr}$, $E_0 + G_{corr}$, μ (dipol moment), HOMO ve LUMO değerleri elde edilmiştir.

Elde edilen bu değerlerden yararlanılarak her bileşiğe ait serbest enerji değişimleri (ΔG) hesaplanmıştır.

Reaksiyon A: Mikrozom $\Delta G_{TOPLAM} = \Delta G1 + \Delta G2$

Reaksiyon B: Sitozol $\Delta G_{TOPLAM} = \Delta G1 + \Delta G2$

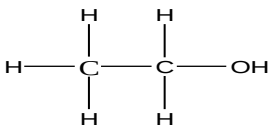
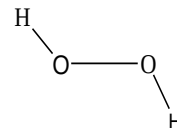
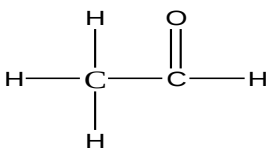
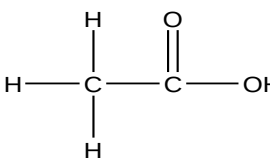
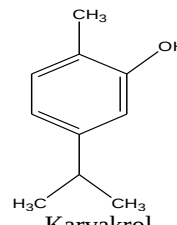
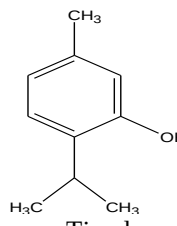
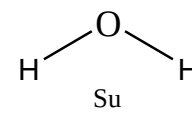
Reaksiyon C: Peroksizom $\Delta G_{TOPLAM} = \Delta G1 + \Delta G2$

eşitlikleri kullanılmış ve 298. 15 K sıcaklık ve 1 Atm 'e göre yapılmıştır.

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

6.1. Çalışmada Kullanılan Moleküllerin İsimleri ve Şekilleri

Şekil 6.1 de Etanol Metabolizmasında yer alan moleküllerin şekilleri ve isimleri verilmiştir. Bu moleküllerle ilgili teorik hesaplamalar, deneysel verilerle yapılan kıyaslamalar ileride bahsedilecektir.

Molekülün Şekli ve İsmi	Molekülün Şekli ve İsmi
 Etanol	 Hidrojenperoksit
 Asetaldehit	Zn^{2+} Çinko İyonu
 Asetat	 Karvakrol
$O=O$ Oksijen	 Timol
 Su	Se^{2-} Selenyum İyonu

Şekil 6.1. Karaciğer de gerçekleşen etanol metabolizmasına etkisi olduğu düşünülen moleküllerin isimleri ve şekilleri

6.2. HF Çalışmasına Ait Bulgular

Çizelge 6.1 de etanol metabolizmasında yer alan etanol'e ait gaz, su, kan fazında HF metodu ile hesaplanan E_0 , EZPE, E_T , H_{corr} , G_{corr} , $E_0 + EZPE$, $E_0 + E_T$, $E_0 + H_{corr}$, $E_0 + G_{corr}$ değerleri Hartree biriminde verilmiştir (1 Hartree:=627,5095 kcal. mol⁻¹).

Çizelge 6. 1. Etanol'ün gaz, su, kan fazında HF ile hesaplanmış enerji değerleri

	Etanol (Gaz)	Etanol (Su)	Etanol (Kan)
E_0	-154,090161	-154,103673	-154,106809
EZPE	0,085653	0,082673	0,084426
E_T	0,089792	0,086144	0,088631
H_{corr}	0,090736	0,087088	0,089575
G_{corr}	0,060394	0,057835	0,059088
$E_0 + EZPE$	-154,004509	-154,021000	-154,022384
$E_0 + E_T$	-154,000369	-154,017529	-154,018178
$E_0 + H_{corr}$	-153,999425	-154,016584	-154,017234
$E_0 + G_{corr}$	-154,029767	-154,045838	-154,047721

Çizelge 6.2 de etanol metabolizmasında yer alan asetaldehit'e ait gaz, su, kan fazında HF metodu ile hesaplanan E_0 , EZPE, E_T , H_{corr} , G_{corr} , $E_0 + EZPE$, $E_0 + E_T$, $E_0 + H_{corr}$, $E_0 + G_{corr}$ değerleri Hartree biriminde verilmiştir (1 Hartree:=627,5095 kcal. mol⁻¹).

Çizelge 6. 2. Asetaldehit'in gaz, su, kan fazında HF ile hesaplanmış enerji değerleri

	Asetaldehit(Gaz)	Asetaldehit(Su)	Asetaldehit(Kan)
E_0	-152,922587	-152,937962	-152,937759
EZPE	0,059552	0,059218	0,059219
E_T	0,063364	0,063028	0,063031
H_{corr}	0,064308	0,063972	0,063975
G_{corr}	0,034650	0,034315	0,034314
$E_0 + EZPE$	-152,863035	-152,878744	-152,878539
$E_0 + E_T$	-152,859223	-152,874934	-152,874728
$E_0 + H_{corr}$	-152,858279	-152,873990	-152,873784
$E_0 + G_{corr}$	-152,887938	-152,903646	-152,903445

Çizelge 6.3 de etanol metabolizmasında yer alan asetat'a ait gaz, su, kan fazında HF metodu ile hesaplanan E_0 , EZPE, E_T , H_{corr} , G_{corr} , $E_0 + EZPE$, $E_0 + E_T$, $E_0 + H_{corr}$, $E_0 + G_{corr}$ değerleri Hartree biriminde verilmiştir (1 Hartree= $627,5095 \text{ kcal. mol}^{-1}$).

Çizelge 6. 3. Asetat'ın gaz, su, kan fazında HF ile hesaplanmış enerji değerleri

	Asetat(Gaz)	Asetat(Su)	Asetat(Kan)
E_0	-227,822172	-227,842706	-227,846320
EZPE	0,066729	0,064334	0,064970
E_T	0,071079	0,068138	0,069377
H_{corr}	0,072023	0,069082	0,070321
G_{corr}	0,039911	0,038295	0,038001
$E_0 + EZPE$	-227,755443	-227,778372	-227,781350
$E_0 + E_T$	-227,751092	-227,774568	-227,776943
$E_0 + H_{corr}$	-227,750148	-227,773624	-227,775999
$E_0 + G_{corr}$	-227,782261	-227,804410	-227,808319

Çizelge 6.4 de etanol metabolizmasında yer alan timol'e ait gaz, su, kan fazında HF metodu ile hesaplanan E_0 , EZPE, E_T , H_{corr} , G_{corr} , $E_0 + EZPE$, $E_0 + E_T$, $E_0 + H_{corr}$, $E_0 + G_{corr}$ değerleri Hartree biriminde verilmiştir (1 Hartree= $627,5095 \text{ kcal. mol}^{-1}$).

Çizelge 6. 4. Timol'ün gaz, su, kan fazında HF ile hesaplanmış enerji değerleri

	Timol(Gaz)	Timol(Su)	Timol(Kan)
E_0	-464,028421	-464,037762	-464,046607
EZPE	0,281603	0,280061	0,279350
E_T	0,293157	0,291704	0,291019
H_{corr}	0,294101	0,292648	0,291963
G_{corr}	0,244898	0,243208	0,242500
$E_0 + EZPE$	-463,746817	-463,757700	-463,767256
$E_0 + E_T$	-463,735264	-463,746057	-463,755588
$E_0 + H_{corr}$	-463,734320	-463,745113	-463,754644
$E_0 + G_{corr}$	-463,783523	-463,794553	-463,804107

Çizelge 6.5 de etanol metabolizmasında yer alan karvakrol'e ait gaz, su, kan fazında HF metodu ile hesaplanan E_0 , EZPE, E_T , H_{corr} , G_{corr} , $E_0 + EZPE$, $E_0 + E_T$, $E_0 + H_{corr}$, $E_0 + G_{corr}$ değerleri Hartree biriminde verilmiştir (1 Hartree:=627,5095 kcal. mol⁻¹).

Çizelge 6. 5. Karvakrol'ün gaz, su, kan fazında HF ile hesaplanmış enerji değerleri

	Karvakrol(Gaz)	Karvakrol(Su)	Karvakrol(Kan)
E_0	-461,728498	-461,741896	-461,753272
EZPE	0,231313	0,227601	0,229253
E_T	0,242242	0,236729	0,240159
H_{corr}	0,243187	0,237673	0,241103
G_{corr}	0,194711	0,193548	0,192787
$E_0 + EZPE$	-461,497185	-461,514295	-461,524019
$E_0 + E_T$	-461,486256	-461,505167	-461,513114
$E_0 + H_{corr}$	-461,485312	-461,504223	-461,512170
$E_0 + G_{corr}$	-461,533788	-461,548348	-461,560485

Çizelge 6.6 da etanol metabolizmasında yer alan hidrojenperoksit'e ait gaz, su, kan fazında HF metodu ile hesaplanan E_0 , EZPE, E_T , H_{corr} , G_{corr} , $E_0 + EZPE$, $E_0 + E_T$, $E_0 + H_{corr}$, $E_0 + G_{corr}$ değerleri Hartree biriminde verilmiştir (1 Hartree:=627,5095 kcal. mol⁻¹).

Çizelge 6. 6. Hidrojenperoksit'in gaz, su, kan fazında HF ile hesaplanmış enerji değerleri

	Hidrojenperoksit(Gaz)	Hidrojenperoksit (Su)	Hidrojenperoksit (Kan)
E_0	-151,542107	-150,794221	-150,802313
EZPE	0,028663	0,026869	0,026709
E_T	0,031526	0,029733	0,029575
H_{corr}	0,032471	0,030678	0,030519
G_{corr}	0,007281	0,005469	0,005313
$E_0 + EZPE$	-150,746913	-150,767352	-150,775603
$E_0 + E_T$	-150,744049	-150,764487	-150,772738
$E_0 + H_{corr}$	-150,743105	-150,763543	-150,771794
$E_0 + G_{corr}$	-150,768295	-150,788752	-150,797000

Çizelge 6.7 de etanol metabolizmasında yer alan suya ait gaz, su, kan fazında HF metodu ile hesaplanan E_0 , EZPE, E_T , H_{corr} , G_{corr} , $E_0 + EZPE$, $E_0 + E_T$, $E_0 + H_{corr}$, $E_0 + G_{corr}$ değerleri Hartree biriminde verilmiştir (1 Hartree:=627,5095 kcal. mol⁻¹).

Çizelge 6. 7. Suyun gaz, su, kan fazında HF ile hesaplanmış enerji değerleri

	Su(Gaz)	Su(Su)	Su(Kan)
E_0	-76,419737	-76,44852	-76,448363
EZPE	0,021366	0,020114	0,020137
E_T	0,024201	0,022950	0,022974
H_{corr}	0,025146	0,023894	0,023918
G_{corr}	0,003055	0,001775	0,001799
$E_0 + EZPE$	-76,398370	-76,428410	-76,428226
$E_0 + E_T$	-76,395535	-76,425574	-76,425390
$E_0 + H_{corr}$	-76,394591	-76,424630	-76,424445
$E_0 + G_{corr}$	-76,416682	-76,446749	-76,446564

Çizelge 6.8 de etanol metabolizmasında yer alan oksijen'e ait gaz, su, kan fazında HF metodu ile hesaplanan E_0 , EZPE, E_T , H_{corr} , G_{corr} , $E_0 + EZPE$, $E_0 + E_T$, $E_0 + H_{corr}$, $E_0 + G_{corr}$ değerleri Hartree biriminde verilmiştir (1 Hartree:=627,5095 kcal. mol⁻¹).

Çizelge 6. 8. Oksijen'in gaz, su, kan fazında HF ile hesaplanmış enerji değerleri

	Oksijen(Gaz)	Oksijen(Su)	Oksijen(Kan)
E_0	-149,532997	-149,534133	-149,538192
EZPE	0,004551	0,004553	0,004531
E_T	0,006912	0,006914	0,006892
H_{corr}	0,007856	0,007858	0,007836
G_{corr}	-0,014313	-0,014310	-0,014331
$E_0 + EZPE$	-149,528446	-149,529580	-149,533661
$E_0 + E_T$	-149,526085	-149,527219	-149,531300
$E_0 + H_{corr}$	-149,525141	-149,526274	-149,530356
$E_0 + G_{corr}$	-149,547310	-149,548443	-149,552523

Çizelge 6. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 de serbest enerji değerlerine baktığımızda: su ve kan fazında gaz fazına göre artış gözlenmiştir; bunun sebebi dielekrik sabitlerinin farklılığından olabilir.

6.3. DFT Çalışmasına Ait Bulgular

Çizelge 6.9 da etanol metabolizmasında yer alan etanol'e ait gaz, su, kan fazında DFT metodu ile hesaplanan E_0 , EZPE, E_T , H_{corr} , G_{corr} , $E_0 + EZPE$, $E_0 + E_T$, $E_0 + H_{corr}$, $E_0 + G_{corr}$ değerleri Hartree biriminde verilmiştir (1 Hartree:=627,5095 kcal. mol⁻¹).

Çizelge 6. 9. Etanol'ün gaz, su, kan fazında DFT ile hesaplanmış enerji değerleri

	Etanol(Gaz)	Etanol(Su)	Etanol(Kan)
E_0	-155,046213	- 155,066269	-155,068763
EZPE	0,080161	0,078421	0,078760
E_T	0,084443	0,082114	0,083142
H_{corr}	0,085387	0,083058	0,084086
G_{corr}	0,054782	0,053466	0,053251
$E_0 + EZPE$	-154,966052	-154,987849	-154,990003
$E_0 + E_T$	-154,961770	-154,984156	-154,985621
$E_0 + H_{corr}$	-154,960826	-154,983212	-154,984677
$E_0 + G_{corr}$	-154,991431	-155,012804	-155,015511

Çizelge 6.10 da etanol metabolizmasında yer alan asetaldehit'e ait gaz, su, kan fazında DFT metodu ile hesaplanan E_0 , EZPE, E_T , H_{corr} , G_{corr} , $E_0 + EZPE$, $E_0 + E_T$, $E_0 + H_{corr}$, $E_0 + G_{corr}$ değerleri Hartree biriminde verilmiştir (1 Hartree:=627,5095 kcal. mol⁻¹).

Çizelge 6. 10. Asetaldehit'in gaz, su, kan fazında DFT ile hesaplanmış enerji değerleri

	Asetaldehit(Gaz)	Asetaldehit(Su)	Asetaldehit(Kan)
E₀	- 153,835729	-153,853686	-153,853552
EZPE	0,055597	0,055223	0,055228
E_T	0,059494	0,059118	0,059125
H_{corr}	0,060439	0,060062	0,060069
G_{corr}	0,030641	0,030267	0,030268
E₀ + EZPE	-153,780133	-153,798463	-153,798324
E₀ + E_T	-153,776235	-153,794568	-153,794427
E₀ + H_{corr}	-153,775291	-153,793624	-153,793483
E₀ + G_{corr}	-153,805089	-153,823418	-153,823284

Çizelge 6.11 de etanol metabolizmasında yer alan asetat'a ait gaz, su, kan fazında DFT metodu ile hesaplanan E₀, EZPE, E_T, H_{corr}, G_{corr}, E₀ + EZPE, E₀ + E_T, E₀ + H_{corr}, E₀ + G_{corr} değerleri Hartree biriminde verilmiştir (1 Hartree:=627,5095 kcal. mol⁻¹).

Çizelge 6. 11. Asetat'ın gaz, su, kan fazında DFT ile hesaplanmış enerji değerleri

	Asetat(Gaz)	Asetat(Su)	Asetat(Kan)
E₀	-229,091480	-229,119731	-229,121656
EZPE	0,061962	0,060177	0,060125
E_T	0,066537	0,064573	0,064739
H_{corr}	0,067481	0,065518	0,065683
G_{corr}	0,034717	0,033719	0,032729
E₀ + EZPE	-229,029518	-229,059554	-229,061531
E₀ + E_T	-229,024943	-229,055157	-229,056917
E₀ + H_{corr}	-229,023999	-229,054213	-229,055973
E₀ + G_{corr}	-229,056764	-229,086012	-229,088927

Çizelge 6.12 de etanol metabolizmasında yer alan timol'e ait gaz, su, kan fazında DFT metodu ile hesaplanan E₀, EZPE, E_T, H_{corr}, G_{corr}, E₀ + EZPE, E₀ + E_T, E₀ + H_{corr}, E₀ + G_{corr} değerleri Hartree biriminde verilmiştir (1 Hartree:=627,5095 kcal. mol⁻¹).

Çizelge 6. 12. Timol'ün gaz, su, kan fazında DFT ile hesaplanmış enerji değerleri

	Timol(Gaz)	Timol(Su)	Timol(Kan)
E₀	-467,133916	-467,142223	-467,160619
EZPE	0,263522	0,261828	0,260847
E_T	0,275811	0,274289	0,273320
H_{corr}	0,276755	0,275233	0,274264
G_{corr}	0,226073	0,223976	0,223122
E₀ + EZPE	-466,870394	-466,880395	-466,899772
E₀ + E_T	-466,858105	-466,867933	-466,887300
E₀ + H_{corr}	-466,857161	-466,866989	-466,886355
E₀ + G_{corr}	-466,907843	-466,918246	-466,937498

Çizelge 6.13 de etanol metabolizmasında yer alan karvakrol'e ait gaz, su, kan fazında DFT metodu ile hesaplanan E₀, EZPE, E_T, H_{corr}, G_{corr}, E₀ + EZPE, E₀ + E_T, E₀ + H_{corr}, E₀ + G_{corr} değerleri Hartree biriminde verilmiştir (1 Hartree=627,5095 kcal. mol⁻¹).

Çizelge 6. 13. Karvakrol'ün gaz, su, kan fazında DFT ile hesaplanmış enerji değerleri

	Karvakrol (Gaz)	Karvakrol (Su)	Karvakrol (Kan)
E₀	-464,752464	-464,77808	-464,784152
EZPE	0,216968	0,214162	0,214611
E_T	0,228540	0,224102	0,226167
H_{corr}	0,229484	0,225046	0,227111
G_{corr}	0,179847	0,178908	0,177601
E₀ + EZPE	-464,535496	-464,563916	-464,569541
E₀ + E_T	-464,523924	-464,553976	-464,557985
E₀ + H_{corr}	-464,522980	-464,553032	-464,557041
E₀ + G_{corr}	-464,572617	-464,599170	-464,606551

Çizelge 6.14 de etanol metabolizmasında yer alan hidrojenperoksit'e ait gaz, su, kan fazında DFT metodu ile hesaplanan E₀, EZPE, E_T, H_{corr}, G_{corr}, E₀ + EZPE, E₀ + E_T, E₀ + H_{corr}, E₀ + G_{corr} değerleri Hartree biriminde verilmiştir (1 Hartree=627,5095 kcal. mol⁻¹).

Çizelge 6.14. Hidrojenperoksit'in gaz, su, kan fazında DFT ile hesaplanmış enerji değerleri

	Hidrojenperoksit(Gaz)	Hidrojenperoksit (Su)	Hidrojenperoksit (Kan)
E_0	-151,542107	-151,559971	-151,577519
EZPE	0,025827	0,023973	0,023614
E_T	0,028721	0,026868	0,026513
H_{corr}	0,029665	0,027812	0,027458
G_{corr}	0,003675	0,002458	0,002096
$E_0 + EZPE$	-151,516280	-151,535998	-151,553906
$E_0 + E_T$	-151,513386	-151,533103	-151,551006
$E_0 + H_{corr}$	-151,512441	-151,532159	-151,550062
$E_0 + G_{corr}$	-151,538432	-151,557514	-151,575424

Çizelge 6.15 de etanol metabolizmasında yer alan suya ait gaz, su, kan fazında DFT metodu ile hesaplanan E_0 , EZPE, E_T , H_{corr} , G_{corr} , $E_0 + EZPE$, $E_0 + E_T$, $E_0 + H_{corr}$, $E_0 + G_{corr}$ değerleri Hartree biriminde verilmiştir (1 Hartree:=627,5095 kcal. mol⁻¹).

Çizelge 6. 15. Suyun gaz, su, kan fazında DFT ile hesaplanmış enerji değerleri

	Su(Gaz)	Su(Su)	Su(Kan)
E_0	-76,419737	-76,431664	-76,448321
EZPE	0,021366	0,020444	0,020148
E_T	0,024201	0,023280	0,022984
H_{corr}	0,025146	0,024224	0,023929
G_{corr}	0,003055	0,002105	0,002465
$E_0 + EZPE$	-76,398370	-76,411219	-76,428173
$E_0 + E_T$	-76,395535	-76,408384	-76,425336
$E_0 + H_{corr}$	-76,394591	-76,407440	-76,424392
$E_0 + G_{corr}$	-76,416682	-76,429558	-76,445856

Çizelge 6.16 da etanol metabolizmasında yer alan oksijen'e ait gaz, su, kan fazında DFT metodu ile hesaplanan E_0 , EZPE, E_T , H_{corr} , G_{corr} , $E_0 + EZPE$, $E_0 + E_T$, $E_0 + H_{corr}$, $E_0 + G_{corr}$ değerleri Hartree biriminde verilmiştir (1 Hartree:=627,5095 kcal. mol⁻¹).

Çizelge 6. 16. Oksijen'in gaz, su, kan fazında DFT ile hesaplanmış enerji değerleri

	Oksijen(Gaz)	Oksijen(Su)	Oksijen(Kan)
E_0	-150,257427	-150,258612	-150,267443
EZPE	0,003744	0,003745	0,003715
E_T	0,006107	0,006108	0,006079
H_{corr}	0,007052	0,007052	0,007023
G_{corr}	-0,015200	-0,015198	-0,015226
$E_0 + EZPE$	-150,253682	-150,254867	-150,263728
$E_0 + E_T$	-150,251319	-150,252504	-150,261364
$E_0 + H_{corr}$	-150,250375	-150,251560	-150,260420
$E_0 + G_{corr}$	-150,272626	-150,273810	-150,282669

Çizelge 6. 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 da serbest enerji değerlerine baktığımızda: su ve kan fazında gaz fazına göre artış gözükmemektedir; bunun sebebi dielektrik sabitlerinin farklılığından olabilir.

6.4. Etanol Metabolizmasındaki Moleküllere ait HF ile HOMO, LUMO, Dipol Moment, Hesaplamaları

Çizelge 6.17 de etanol metabolizmasında yer alan etanol'e ait gaz, su, kan fazında HF metodu ile HOMO (eV), LUMO (eV), dipol moment (μ) değerleri verilmiştir.

Çizelge 6.17. Etanol'ün HF ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri

	Etanol(Gaz)	Etanol(Su)	Etanol(Kan)
HOMO	-0,43428	-0,43769	-0,43869
LUMO	0,22801	0,04686	0,08822
Dipol Moment	1,7036	2,4034	2,3456
$\Delta(HOMO-LUMO)$	-0,66229	-0,48455	-0,52691

Çizelge 6.17' de: etanol için HOMO-LUMO farkının gaz fazında en büyük, su fazında en küçük, karşılaştırıldığında; en kararlı durumu gaz fazında, en kararsız durumu su fazında olduğu gözlenmiştir. Kararlılığın bir ölçüsü de HOMO-LUMO enerji

farkı olduğundan ve enerji farkı büyüdükçe reaksiyona girme isteğinin azaldığı göz önüne alındığında en kararlı durumun etanol için su fazında gözleendiği söylenebilir. Dipol moment değerlerinde ise; su fazında en büyük, sırasıyla kan ve gaz şeklindedir. Dipol momentin büyük olması polaritesi yani çözünürlüğünün yüksek olması anlamına gelmektedir. Su ve kan fazında çözünürlüğü daha yüksektir.

Çizelge 6.18 de etanol metabolizmasında yer alan asetaldehit'e ait gaz, su, kan fazında HF metodu ile HOMO (eV), LUMO (eV), dipol moment (μ) değerleri verilmiştir.

Çizelge 6.18. Asetaldehit'in HF ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri

	Asetaldehit(Gaz)	Asetaldehit(Su)	Asetaldehit(Kan)
HOMO	-0,41903	-0,43258	-0,43260
LUMO	0,16289	0,04889	0,08368
Dipol Moment	2,9948	4,1893	4,1908
Δ(HOMO-LUMO)	-0,58192	-0,48147	-0,51628

Çizelge 6.18'de gaz, sıvı ve kan fazında HF metodu ile hesaplanmış HOMO, LUMO ve HOMO-LUMO enerji değerleri verilmiştir. HOMO-LUMO enerji farkı gaz fazında en küçük, su fazında ise en büyük olarak gözlenmiştir. En kararlı durumun asetaldehit için gaz fazında gözleendiği söylenebilir. Dipol moment değerlerinde ise; kan fazında en büyük, sırasıyla su ve gaz şeklindedir. Dipol momentin büyük olması polaritesi yani çözünürlüğünün yüksek olması anlamına gelmektedir. Su ve kan fazında çözünürlüğü daha yüksektir.

Çizelge 6.19 da etanol metabolizmasında yer alan asetat'a ait gaz, su, kan fazında HF metodu ile HOMO (eV), LUMO (eV), dipol moment (μ) değerleri verilmiştir.

Çizelge 6.19. Asetat'ın HF ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri

	Asetat(Gaz)	Asetat(Su)	Asetat(Kan)
HOMO	-0,44832	-0,46494	-0,46193
LUMO	0,19373	0,04576	0,07652
Dipol Moment	1,8294	2,4417	2,6527
Δ(HOMO-LUMO)	-0,64205	-0,5107	-0,53845

Çizelge 6.19’ da: asetat için HOMO-LUMO farkının gaz fazında en büyük, su fazında en küçük, karşılaştırıldığında; en kararlı durumu gaz fazında, en kararsız durumu su fazında olduğu gözlenmiştir. Dipol moment değerlerinde ise; kan fazında en büyük, sırasıyla su ve gaz şeklindedir. Dipol momentin büyük olması polaritesi yani çözünürlüğünün yüksek olması anlamına gelmektedir. Su ve kan fazında çözünürlüğü daha yüksektir.

Çizelge 6.20 de etanol metabolizmasında yer alan timol’e ait gaz, su, kan fazında HF metodu ile HOMO (eV), LUMO (eV), dipol moment (μ) değerleri verilmiştir.

Çizelge 6.20. Timol’ün HF ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri

	Timol(Gaz)	Timol (Su)	Timol (Kan)
HOMO	-0,33268	-0,32841	-0,33143
LUMO	0,17866	0,18338	0,07442
Dipol Moment	1,8923	2,2002	2,4140
Δ(HOMO-LUMO)	-0,51134	-0,51179	-0,40585

Çizelge 6.20 de: timol için HOMO-LUMO farkının su fazında en büyük, kan fazında en küçük, karşılaştırıldığında; en kararlı durumu su fazında, en kararsız durumun kan fazında olduğu gözlenmiştir. Dipol moment değerlerinde ise; kan fazında en büyük, sırasıyla su ve gaz şeklindedir. Dipol momentin büyük olması polaritesi yani çözünürlüğünün yüksek olması anlamına gelmektedir. Su ve kan fazında çözünürlüğü daha yüksektir.

Çizelge 6.21 de etanol metabolizmasında yer alan karvakrol’e ait gaz, su, kan fazında HF metodu ile HOMO (eV), LUMO (eV), dipol moment (μ) değerleri verilmiştir.

Çizelge 6.21. Karvakrol'ün HF ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri

	Karvakrol(Gaz)	Karvakrol (Su)	Karvakrol (Kan)
HOMO	-0,29648	-0,30183	-0,30353
LUMO	0,15258	0,04197	0,07287
Dipol Moment	1,4190	2,2524	2,1943
$\Delta(\text{HOMO-LUMO})$	-0,44906	-0,3438	-0,3764

Çizelge 6.21'e göre: karvakrol için HOMO-LUMO farkının gaz fazında en büyük, su fazında en küçük, karşılaştırıldığında; en kararlı durumu gaz fazında, en kararsız durumu su fazında olduğu gözlenmiştir. Dipol moment değerlerinde ise; su fazında en büyük, sırasıyla kan ve gaz şeklindedir. Dipol momentin büyük olması polaritesi yani çözünürlüğünün yüksek olması anlamına gelmektedir. Su ve kan fazında çözünürlüğü daha yüksektir.

Çizelge 6.22 de etanol metabolizmasında yer alan hidrojenperoksit'e ait gaz, su, kan fazında HF metodu ile HOMO (eV), LUMO (eV), dipol moment (μ) değerleri verilmiştir.

Çizelge 6.22. Hidrojenperoksit'e HF ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri

	Hidrojenperoksit (Gaz)	Hidrojenperoksit (Su)	Hidrojenperoksit (Kan)
HOMO	-0.24696	-0.44294	-0.44302
LUMO	0.02082	0.05846	0.15638
Dipol Moment	0.0000	0.0000	0.0000
$\Delta(\text{HOMO-LUMO})$	-0,26778	-0,5014	-0,5994

Çizelge 6.22 ye göre: hidrojenperoksit için HOMO-LUMO farkının kan fazında en büyük, gaz fazında en küçük, karşılaştırıldığında; en kararlı durumu kan fazında, en kararsız durumu gaz fazında olduğu gözlenmiştir. Dipol moment değerlerinde ise; hepsinde sıfırdır yani apolar bir moleküldür.

Çizelge 6.23 de etanol metabolizmasında yer alan suya ait gaz, su, kan fazında HF metodu ile HOMO (eV), LUMO (eV), dipol moment (μ) değerleri verilmiştir.

Çizelge 6.23. Suyun HF ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri

	Su(Gaz)	Su(Su)	Su(Kan)
HOMO	-0,49761	-0,50235	-0,50245
LUMO	0,21533	0,05320	0,16040
Dipol Moment	2,1476	2,5849	2,5875
$\Delta(\text{HOMO-LUMO})$	-0,71294	-0,55555	-0,66285

Çizelge 6.23'e göre: su için HOMO-LUMO farkının gaz fazında en büyük, su fazında en küçük, karşılaştırıldığında; en kararlı durumu gaz fazında, en kararsız durumu su fazında olduğu gözlenmiştir. Dipol moment değerlerinde ise; kan fazında en büyük, sırasıyla su ve gaz şeklindedir. Dipol momentin büyük olması polaritesi yani çözünürlüğünün yüksek olması anlamına gelmektedir. Su ve kan fazında çözünürlüğü daha yüksektir.

Çizelge 6.24 de etanol metabolizmasında yer alan oksijen'e ait gaz, su, kan fazında HF metodu ile HOMO (eV), LUMO (eV), dipol moment (μ) değerleri verilmiştir.

Çizelge 6.24. Oksijenin HF ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri

	Oksijen(Gaz)	Oksijen(Su)	Oksijen(Kan)
HOMO	-0.44992	-0.42999	-0.45463
LUMO	0.05019	0.06012	0.03605
Dipol Moment	0.0000	0.0000	0.0000
$\Delta(\text{HOMO-LUMO})$	-0,50011	-0,49011	-0,49068

Çizelge 6.24'e göre: oksijen için HOMO-LUMO farkının gaz fazında en büyük, su fazında en küçük, karşılaştırıldığında; en kararlı durumu gaz fazında, en kararsız durumu su fazında olduğu gözlenmiştir. Dipol moment değerlerinde ise; hepsinde sıfırdır yani apolar bir moleküldür.

Genel olarak; vücudumuzda bu tür maddelerin daha çok kan yoluyla dolaştığını düşündüğümüzde ise kan fazında hesapladığımız HOMO-LUMO enerji farkının gaz ve su fazından yüksek olmasının yani kan fazında molekülün su fazına göre daha kararlı bir yapıda olmasının molekülünün metabolizmada dolaşması yönünde tercih edilen bir

yol olacağı söylenebilir. Bununla birlikte gaz, su ve kan fazında HOMO enerji düzeyleri hidrojenperoksit dışında birbirine yakın olarak hesaplanmışken, LUMO enerji düzeyleri ise kan fazında hidrojenperoksit, su ve oksijen dışında yüksek enerjili olarak bulunmuştur. Bu durum reaksiyona girme isteği düşünüldüğünde LUMO orbitalinin etkili olduğu durumlarda tercih yönünün kan olarak seçilmesinde etkili olur. LUMO enerji düzeyi ve HOMO-LUMO enerji farkının yüksek oluşu kandaki oksijenle gerçekleşen etanolün asetaldehit ve asetata dönüşmesi reaksiyonun neden kan fazında olduğunu da açıklamaktadır.

6.5. Etanol Metabolizmasındaki Moleküllere ait DFT ile HOMO, LUMO, Dipol Moment, Hesaplamaları

Çizelge 6.25 de etanol metabolizmasında yer alan etanol'e ait gaz, su, kan fazında DFT metodu ile HOMO (eV), LUMO (eV), dipol moment (μ) değerleri verilmiştir.

Çizelge 6.25. Etanol'ün DFT ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri

	Etanol(Gaz)	Etanol(Su)	Etanol(Kan)
HOMO	-0,26181	-0,00480	-0,27663
LUMO	0,07834	0,01402	0,01171
Dipol Moment	1,5312	2,2829	2,3115
Δ(HOMO-LUMO)	-0,34015	-0,01882	-0,28834

Çizelge 6.25'e göre: etanol için HOMO-LUMO farkının gaz fazında en büyük su fazında en küçük, karşılaştırıldığında; en kararlı durumu gaz fazında en kararsız durumu su fazında olduğu gözlenmiştir. Dipol moment değerlerinde ise; kan fazında en büyük, sırasıyla su ve gaz şeklindedir. Dipol momentin büyük olması polaritesi yani çözünürlüğünün yüksek olması anlamına gelmektedir. Su ve kan fazında çözünürlüğü daha yüksektir.

Çizelge 6.26 da etanol metabolizmasında yer alan asetaldehit'e ait gaz, su, kan fazında DFT metodu ile HOMO (eV), LUMO (eV), dipol moment (μ) değerleri verilmiştir.

Çizelge 6.26. Asetaldehit'in DFT ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri

	Asetaldehit(Gaz)	Asetaldehit(Su)	Asetaldehit(Kan)
HOMO	-0,02222	-0,00043	-0,04366
LUMO	0,10724	0,02020	0,01567
Dipol Moment	2,6490	3,9282	3,9304
Δ(HOMO-LUMO)	-0,12946	-0,02063	-0,05933

Çizelge 6.26'ya göre: asetaldehit için HOMO-LUMO farkının gaz fazında en büyük su fazında en küçük, karşılaştırıldığında; en kararlı durumu gaz fazında en kararsız durumu su fazında olduğu gözlenmiştir. Dipol moment değerlerinde ise; kan fazında en büyük, sırasıyla su ve gaz şeklindedir. Dipol momentin büyük olması polaritesi yani çözünürlüğünün yüksek olması anlamına gelmektedir. Su ve kan fazında çözünürlüğü daha yüksektir.

Çizelge 6.27 de etanol metabolizmasında yer alan asetat'a ait gaz, su, kan fazında DFT metodu ile HOMO (eV), LUMO (eV), dipol moment (μ) değerleri verilmiştir.

Çizelge 6.27. Asetat'ın DFT ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri

	Asetat(Gaz)	Asetat(Su)	Asetat(Kan)
HOMO	-0,27500	-0,00772	-0,01011
LUMO	0,01000	0,02134	0,00385
Dipol Moment	1,6052	2,2239	2,4614
Δ(HOMO-LUMO)	-0,28500	-0,02906	-0,01396

Çizelge 6.27'ye göre: asetat için HOMO-LUMO farkının gaz fazında en büyük kan fazında en küçük, karşılaştırıldığında; en kararlı durumu gaz fazında en kararsız durumu kan fazında olduğu gözlenmiştir. Dipol moment değerlerinde ise; kan fazında

en büyük, sırasıyla su ve gaz şeklindedir. Dipol momentin büyük olması polaritesi yani çözünürlüğünün yüksek olması anlamına gelmektedir. Su ve kan fazında çözünürlüğü daha yüksektir.

Çizelge 6.28 de etanol metabolizmasında yer alan timol'e ait gaz, su, kan fazında DFT metodu ile HOMO (eV), LUMO (eV), dipol moment (μ) değerleri verilmiştir.

Çizelge 6.28. Timol'ün DFT ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri

	Timol (Gaz)	Timol (Su)	Timol (Kan)
HOMO	-0,22863	-0,22323	-0,23164
LUMO	0,02098	0,02588	0,00314
Dipol Moment	1,7833	2,1435	2,3936
Δ(HOMO-LUMO)	-0,24961	-0,24911	-0,23478

Çizelge 6.28'e göre: timol için HOMO-LUMO farkının su fazında en büyük kan fazında en küçük, karşılaştırıldığında; en kararlı durumu gaz fazında en kararsız durumu kan fazında olduğu gözlenmiştir. Dipol moment değerlerinde ise; kan fazında en büyük, sırasıyla su ve gaz şeklindedir. Dipol momentin büyük olması polaritesi yani çözünürlüğünün yüksek olması anlamına gelmektedir. Su ve kan fazında çözünürlüğü daha yüksektir.

Çizelge 6.29 da etanol metabolizmasında yer alan karvakrol'e ait gaz, su, kan fazında DFT metodu ile HOMO (eV), LUMO (eV), dipol moment (μ) değerleri verilmiştir.

Çizelge 6.29. Karvakrol'ün DFT ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri

	Karvakrol(Gaz)	Karvakrol (Su)	Karvakrol (Kan)
HOMO	-0,20946	-0,00770	-0,00853
LUMO	0,00942	0,00133	0,00181
Dipol Moment	1,2937	2,1231	2,1483
Δ(HOMO-LUMO)	-0,21888	-0,00903	-0,01034

Çizelge 6.29'a göre: karvakrol için HOMO-LUMO farkının gaz fazında en büyük su fazında en küçük, karşılaştırıldığında; en kararlı durumu gaz fazında en kararsız durumu su fazında olduğu gözlenmiştir. Dipol moment değerlerinde ise; kan fazında en büyük, sırasıyla su ve gaz şeklindedir. Dipol momentin büyük olması polaritesi yani çözünürlüğünün yüksek olması anlamına gelmektedir. Su ve kan fazında çözünürlüğü daha yüksektir.

Çizelge 6.30 da etanol metabolizmasında yer alan hidrojenperoksit'e ait gaz, su, kan fazında DFT metodu ile HOMO (eV), LUMO (eV), dipol moment (μ) değerleri verilmiştir.

Çizelge 6.30.Hidrojenperoksit'in DFT ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri

	Hidrojenperoksit (Gaz)	Hidrojenperoksit (Su)	Hidrojenperoksit (Kan)
HOMO	-0,24696	-0,00315	-0,00866
LUMO	0,02082	0,04385	0,05367
Dipol Moment	0,0000	0,0000	0,0000
Δ(HOMO-LUMO)	-0,26778	-0,04700	-0,06233

Çizelge 6.30'a göre: hidrojenperoksit için HOMO-LUMO farkının gaz fazında en büyük su fazında en küçük, karşılaştırıldığında; en kararlı durumu gaz fazında, en kararsız durumu su fazında olduğu gözlenmiştir. Dipol moment değerlerinde ise; hepsinde sıfırdır yani apolar bir moleküldür.

Çizelge 6.31 de etanol metabolizmasında yer alan hidrojenperoksit'e ait gaz, su, kan fazında DFT metodu ile HOMO (eV), LUMO (eV), dipol moment (μ) değerleri verilmiştir.

Çizelge 6.31. Suyun DFT ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri

	Su(Gaz)	Su(Su)	Su(Kan)
HOMO	-0,29196	-0,00917	-0,31440
LUMO	0,06536	0,04298	0,04306
Dipol Moment	2,0429	2,5926	2,5942
Δ(HOMO-LUMO)	-0,35732	-0,05215	-0,35746

Çizelge 6.31'e göre: su için HOMO-LUMO farkının gaz fazında en büyük kan fazında en küçük, karşılaştırıldığında; en kararlı durumu gaz fazında en kararsız durumu kan fazında olduğu gözlenmiştir. Dipol moment değerlerinde ise; kan fazında en büyük, sırasıyla su ve gaz şeklindedir. Dipol momentin büyük olması polaritesi yani çözünürlüğünün yüksek olması anlamına gelmektedir. Su ve kan fazında çözünürlüğü daha yüksektir.

Çizelge 6.32 de etanol metabolizmasında yer alan oksijen'e ait gaz, su, kan fazında DFT metodu ile HOMO (eV), LUMO (eV), dipol moment (μ) değerleri verilmiştir.

Çizelge 6.32. Oksijen'in DFT ile hesaplanmış HOMO, LUMO, dipol moment değerleri

	Oksijen(Gaz)	Oksijen(Su)	Oksijen(Kan)
HOMO	-0,17925	-0,15577	-0,19339
LUMO	0,21212	0,08429	0,08235
Dipol Moment	0,0000	0,0000	0,0000
Δ(HOMO-LUMO)	-0,39137	-0,24006	-0,27574

Çizelge 6.32'ye göre: oksijen için HOMO-LUMO farkının gaz fazında en büyük su fazında en küçük, karşılaştırıldığında; en kararlı durumu gaz fazında, en kararsız durumu su fazında olduğu gözlenmiştir. Dipol moment değerlerinde ise; hepsinde sıfırdır yani apolar bir moleküldür.

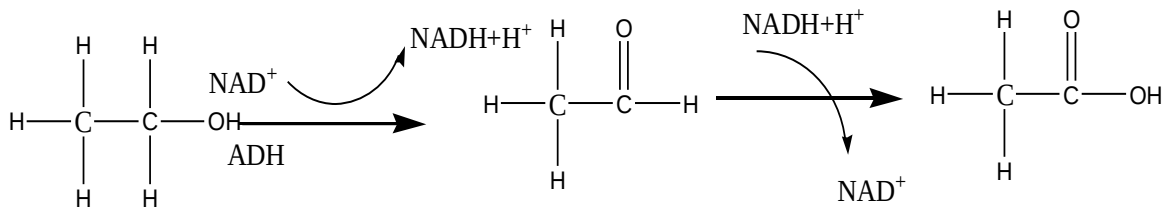
Genelde ise; HF ile hesaplanan sonuçlarla paralellik göstermektedir. DFT ile elde edilen sonuçlar içinde, kan fazında etanolün asetaldehit, asetat yoluyla diğer metabolitlere dönüşmeye yatkın olduğunu söyleyebiliriz.

Aşağıda Şekil 6.2 de karaciğerde gerçekleşen etanol metabolizmasının reaksiyon mekanizması verilmiştir.

6.6. Etanol Metabolizmasındaki Moleküllerin Gaz, Su ve Kan Fazında DFT ve HF ile Hesaplanmış Serbest Enerji Değerleri

Çizelge 6.34 ve Şekil 6.5 de karaciğerin mikrozom, sitozol ve peroksizomunda gerçekleşen etanol metabolizmasının serbest enerji değerlerinin sonuçları verildi. Hesaplamalar aşağıdaki formül kullanılarak yapıldı.

$$\Delta G(298K) = \sum(E0 + G_{corr})_{\text{ürünler}} - \sum(E0 + G_{corr})_{\text{girenler}} \quad (1)$$



Şekil 6. 3. Karaciğerin sitozolünde gerçekleşen etanol metabolizmasının reaksiyon mekanizması

Karaciğerin sitozolünde gaz fazında Şekil 6.3. deki mekanizmanın birinci basamağı, örnekte gösterildiği gibi hesaplanmıştır.

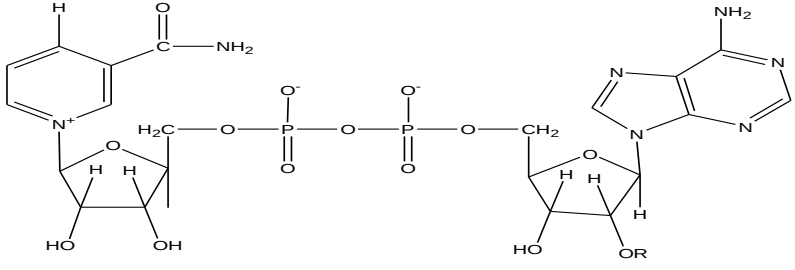
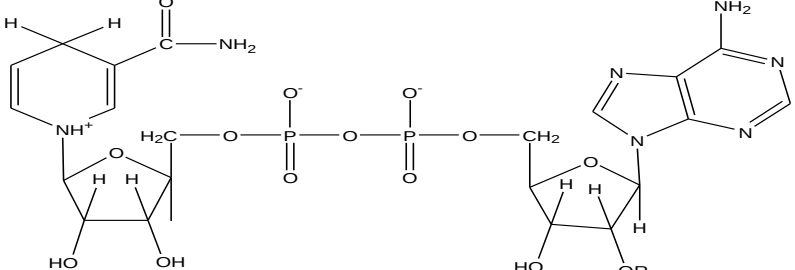
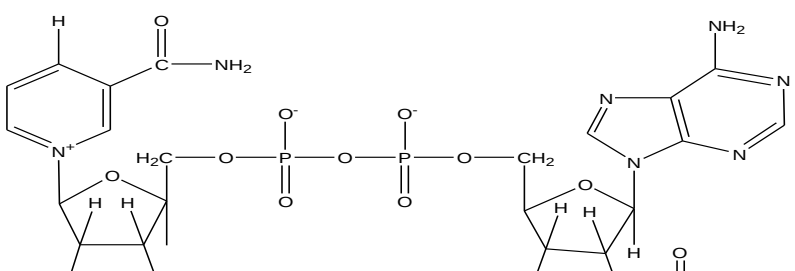
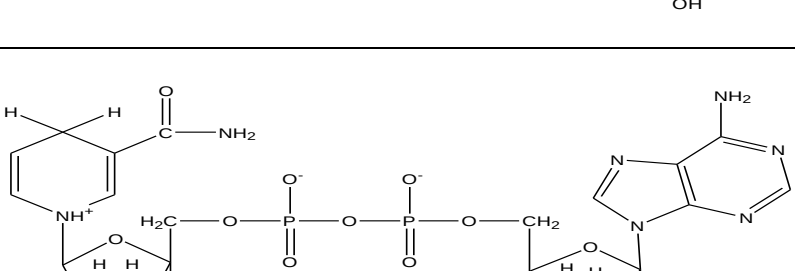
$$\Delta G(\text{GAZ}(\text{Sitozol}) \text{ 1}) = [-153,805089] - [-154,991431]$$

$$\Delta G(\text{GAZ}(\text{Sitozol}) \text{ 1}) = -1,141829 \text{ Hartree}$$

$$\Delta G(\text{GAZ}(\text{Sitozol}) \text{ 2}) = [-229,056764] - [-153,805089]$$

$$\Delta G(\text{GAZ}(\text{Sitozol}) \text{ 2}) = -74,894323 \text{ Hartree}$$

Şekil 6.4 de karaciğerde gerçekleşen etanol metabolizmasının reaksiyon mekanizmasındaki enzimlerin kofaktörleri ve şekilleri, Çizelge 6.33 de Etanol metabolizmasındaki enzimlerin gaz, su ve kan fazında DFT ve HF ile hesaplanmış serbest enerji değerleri ve Çizelge 6.34 de Etanol metabolizmasındaki moleküllerin gaz, su ve kan fazında DFT ve HF ile hesaplanmış serbest enerji değerleri verilmiştir.

Enzimler(Koenzim)	Molekül Şekilleri
NAD^+	
$\text{NADH} + \text{H}^+$	
NADP^+	
$\text{NADP} + \text{H}^+$	

Şekil 6.4. Karaciğer de gerçekleşen etanol metabolizmasının reaksiyon mekanizmasındaki enzimlerin(koenzim) moleküler şekilleri

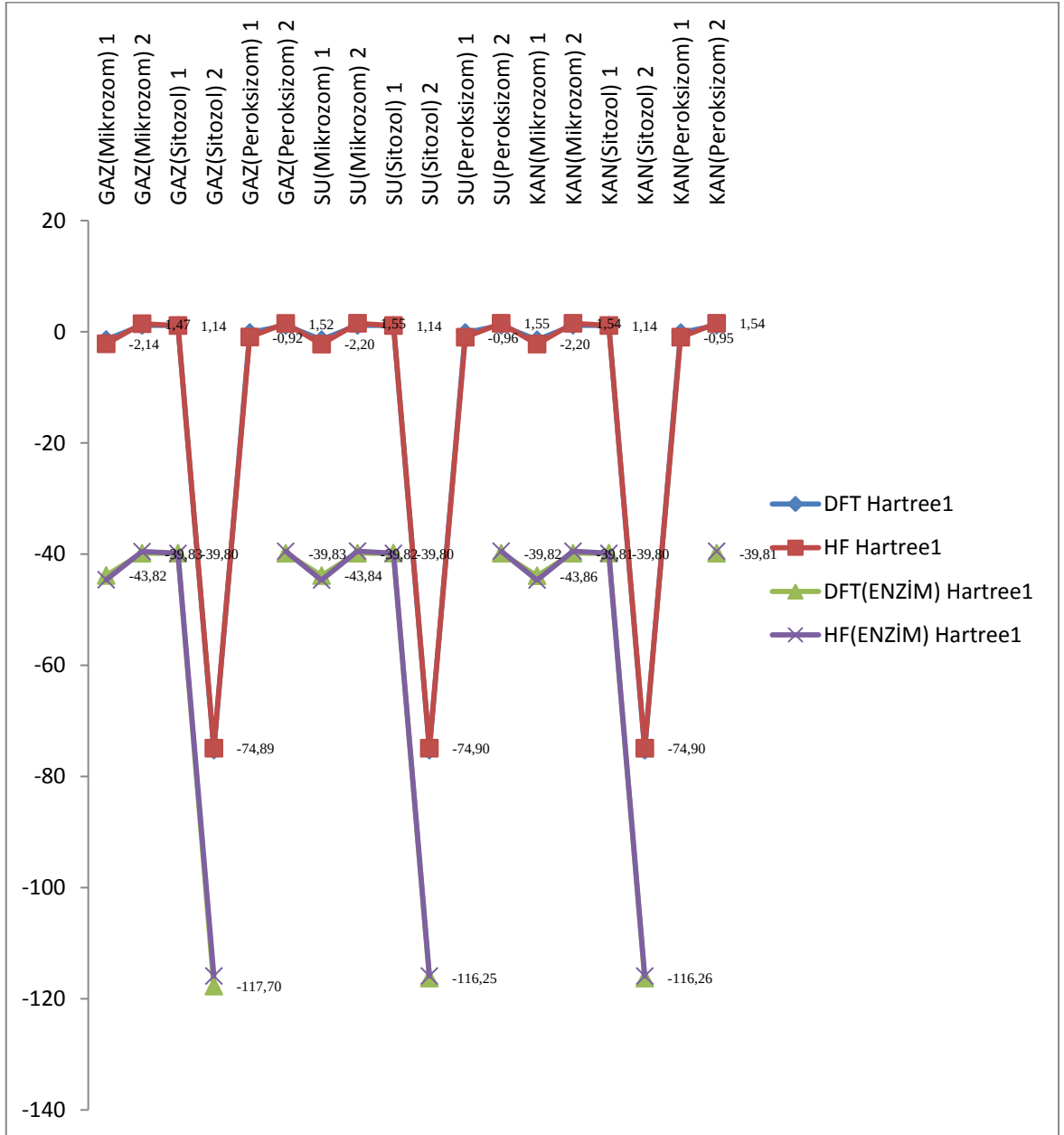
Çizelge 6.33. Etanol metabolizmasındaki enzimlerin gaz, su ve kan fazında DFT ve HF ile hesaplanmış serbest enerji değerleri

	HF(GAZ)	HF(SU)	HF(KAN)	DFT(GAZ)	DFT(SU)	DFT(KAN)
NAD	-2920,599965	2920,888414	2920,946103	-2938,829918	2939,233746	-2939,262591
NADH	-2961,585339	2961,877836	2961,936335	-2980,071116	2980,480612	-2980,509861
NADP	-3485,006693	3485,350884	3485,419723	-3506,759589	3507,241457	-3507,275876
NADPH	-3527,448374	3527,796757	3527,866434	-3549,466185	3549,953921	-3549,988760

Çizelge 6.34. Etanol metabolizmasındaki moleküllerin gaz, su ve kan fazında DFT ve HF ile enzim eklenerek hesaplanmış serbest enerji değerleri

ΔG	DFT Hartree ¹	HF Hartree ¹	DFT(ENZİM) Hartree ¹	HF(ENZİM) Hartree ¹
GAZ(Mikrozom) 1	-1,374396	-2,144225	-43,821107	-44,590936
GAZ(Mikrozom) 2	1,165007	1,466234	-39,825225	-39,523998
GAZ(Sitozol) 1	1,186342	1,141829	-39,803890	-39,848403
GAZ(Sitozol) 2	-75,251675	-74,894323	-117,69839	-115,88455
GAZ(Peroxisom) 1	-0,108590	-0,923240	-	-
GAZ(Peroxisom) 2	1,165007	1,522359	-39,825225	-39,467873
SU(Mikrozom) 1	-1,395920	-2,202863	-43,842631	-44,649574
SU(Mikrozom) 2	1,166964	1,546170	-39,823268	-39,444062
SU(Sitozol) 1	1,189386	1,142192	-39,800846	-39,848040
SU(Sitozol) 2	-75,262594	-74,900764	-116,25283	-115,891000
SU(Peroxisom) 1	-0,112216	-0,962554	-	-
SU(Peroxisom) 2	1,166964	1,545985	-39,823268	-39,444247
KAN(Mikrozom) 1	-1,416816	-2,196329	-43,863527	-44,643040
KAN(Mikrozom) 2	1,180213	1,541690	-39,810019	-39,448542
KAN(Sitozol) 1	1,192227	1,144276	-39,798005	-39,845956
KAN(Sitozol) 2	-75,265643	-74,904874	-116,25587	-115,89511
KAN(Peroxisom) 1	-0,124061	-0,951852	-	-
KAN(Peroxisom) 2	1,180213	1,541690	-39,810019	-39,448542

⁽¹⁾ $\Delta G(298K) = \sum(E0 + Gcorr)_{ürünler} - \sum(E0 + Gcorr)_{girenler}$



Şekil 6.5. Etanol metabolizmasındaki moleküllerin gaz, su ve kan fazında DFT ve HF ile enzimsiz ve enzim eklenerek hesaplanmış serbest enerji değerleri

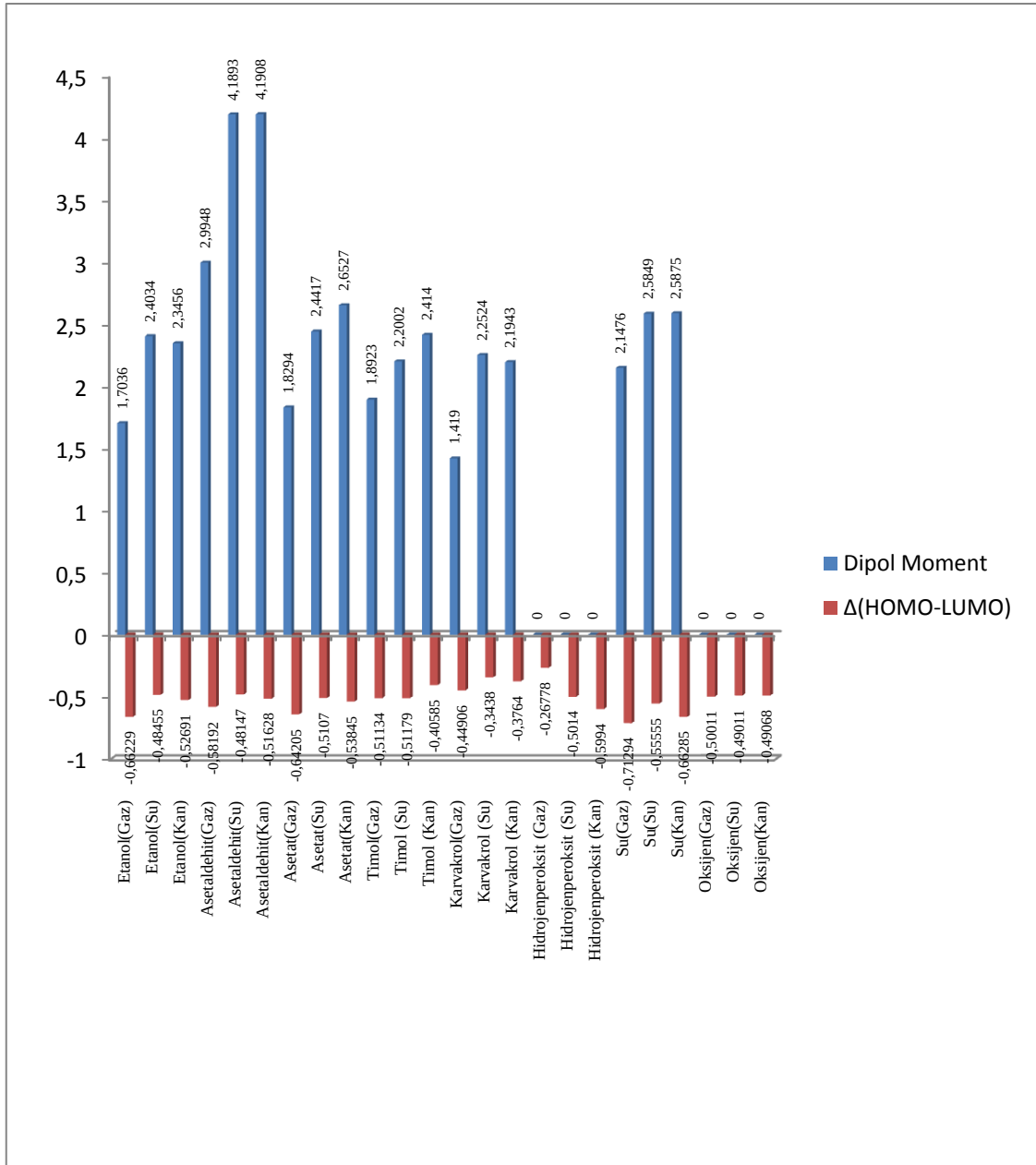
Çizelge 6.34 ve Şekil 6.5 e göre; DFT ve HF değerleri paralellik göstermektedir. Metabolizmada yer alan enzimler, serbest enerji değerlerinden anlaşıldığı üzere ürünler lehine etkili olmaktadır.

6.7. HF ile Yapılan HOMO-LUMO ve Dipol moment Hesaplarının Yorumu

Çizelge 6.35 ve Şekil 6.6 da etanol metabolizmasındaki moleküllerin gaz, su, kan fazında HF ile (HOMO-LUMO) farkı ve dipol moment değerleri verilmiştir.

Çizelge 6.35. Etanol metabolizmasındaki moleküllerin gaz, su, kan fazında HF ile HOMO- LUMO ve dipol moment değerleri

HF	Dipol Moment	$\Delta(\text{HOMO-LUMO})$
Etanol(Gaz)	1,7036	-0,66229
Etanol(Su)	2,4034	-0,48455
Etanol(Kan)	2,3456	-0,52691
Asetaldehit(Gaz)	2,9948	-0,58192
Asetaldehit(Su)	4,1893	-0,48147
Asetaldehit(Kan)	4,1908	-0,51628
Asetat(Gaz)	1,8294	-0,64205
Asetat(Su)	2,4417	-0,51070
Asetat(Kan)	2,6527	-0,53845
Timol(Gaz)	1,8923	-0,51134
Timol (Su)	2,2002	-0,51179
Timol (Kan)	2,4140	-0,40585
Karvakrol(Gaz)	1,4190	-0,44906
Karvakrol (Su)	2,2524	-0,34380
Karvakrol (Kan)	2,1943	-0,3764
Hidrojenperoksit (Gaz)	0	-0,26778
Hidrojenperoksit (Su)	0	-0,50140
Hidrojenperoksit (Kan)	0	-0,59940
Su(Gaz)	2,1476	-0,71294
Su(Su)	2,5849	-0,55555
Su(Kan)	2,5875	-0,66285
Oksijen(Gaz)	0	-0,50011
Oksijen(Su)	0	-0,49011
Oksijen(Kan)	0	-0,49068



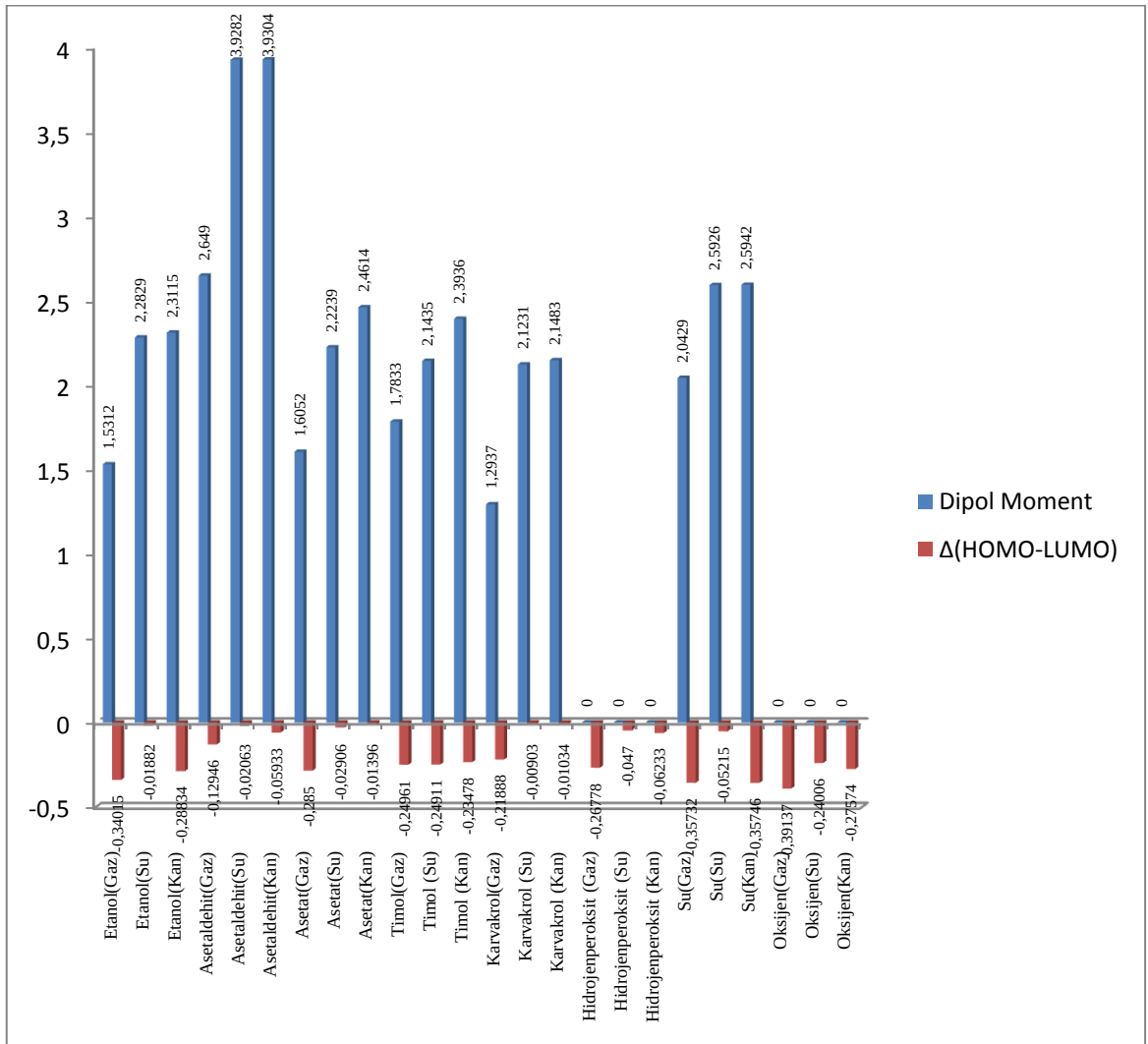
Şekil 6.6. Etanol metabolizmasındaki moleküllerin gaz, su, kan fazında HF ile (HOMO-LUMO) farkı ve dipol moment değerleri

6.8. DFT ile Yapılan HOMO-LUMO ve Dipol moment Hesaplarının Yorumu

Çizelge 6.36 ve Şekil 6.7 de etanol metabolizmasındaki moleküllerin gaz, su, kan fazında DFT ile HOMO-LUMO ve dipol momentleri verilmiştir.

Çizelge 6.36. Etanol metabolizmasındaki moleküllerin gaz, su, kan fazında DFT ile HOMO-LUMO ve dipol momentleri

DFT	Dipol Moment	$\Delta(\text{HOMO-LUMO})$
Etanol(Gaz)	1,5312	-0,34015
Etanol(Su)	2,2829	-0,01882
Etanol(Kan)	2,3115	-0,28834
Asetaldehit(Gaz)	2,6490	-0,12946
Asetaldehit(Su)	3,9282	-0,02063
Asetaldehit(Kan)	3,9304	-0,05933
Asetat(Gaz)	1,6052	-0,28500
Asetat(Su)	2,2239	-0,02906
Asetat(Kan)	2,4614	-0,01396
Timol(Gaz)	1,7833	-0,24961
Timol (Su)	2,1435	-0,24911
Timol (Kan)	2,3936	-0,23478
Karvakrol(Gaz)	1,2937	-0,21888
Karvakrol (Su)	2,1231	-0,00903
Karvakrol (Kan)	2,1483	-0,01034
Hidrojenperoksit (Gaz)	0	-0,26778
Hidrojenperoksit (Su)	0	-0,04700
Hidrojenperoksit (Kan)	0	-0,06233
Su(Gaz)	2,0429	-0,35732
Su(Su)	2,5926	-0,05215
Su(Kan)	2,5942	-0,35746
Oksijen(Gaz)	0	-0,39137
Oksijen(Su)	0	-0,24006
Oksijen(Kan)	0	-0,27574



Şekil 6.7. Etanol metabolizmasındaki moleküllerin gaz, su, kan fazında DFT ile HOMO-LUMO ve dipol momentleri

Sıdır ve arkadaşlarının çalışmasında; LUMO elektron kabul edici, HOMO elektron verici ve $E_g = \text{LUMO-HOMO}$. E_g değerinin küçük olması HOMO dan LUMO ya kolay elektron transferi olması anlamına gelir. Eğer büyükse kinetik olarak kararlı değildir. Dipol moment polaritesini yani çözünürlüğünü ifade eder. Eğer çözünen bulunduğu ortamın polaritesinden küçükse daha kolay çözünür. Mülken yüklerde ise – yükün fazlalığı iyi bir elektron verici, + yükün fazlalığı iyi bir elektron alıcı olduğunu ifade etmişlerdir (Sıdır ve ark., 2010).

Çizelge 6.35 ve Çizelge 6.36 ya göre; moleküllerin dipol moment değerleri kan fazında artmakta; yani polaritesi artmaktadır. HOMO-LUMO farkı azalmakta; yani kararlılığı azalmaktadır. Bunlar bize bu antioksidanların kanda iyi çözüldüklerini ve reaksiyon vermeye yatkın olduklarını gösterir.

6.9. Etanol Metabolizmasının Gaz Fazında DFT ile Serbest Enerji Hesaplarının Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çizelge 6. 37 de DFT ile etanol metabolizmasının gaz fazında serbest enerji değerleri Hartree olarak görülmektedir.

Çizelge 6.37. Etanol metabolizmasının gaz fazında DFT ile serbest enerji değerleri

DFT		Hartree ¹	Enzim (Hartree ¹)
A(GAZ)	$\Delta G1$	-1,374396	-43,821107
	$\Delta G2$	1,165007	-39,825225
Mikrozom	ΔG_{TOPLAM}	-0,209389	-83,646332
B(GAZ)	$\Delta G1$	1,186342	-39,848403
	$\Delta G2$	-75,251675	-115,884550
Sitazol	ΔG_{TOPLAM}	-74,065333	-157,502276
C(GAZ)	$\Delta G1$	1,186342	-
	$\Delta G2$	-75,251675	-39,467873
Peroksizom	ΔG_{TOPLAM}	1,056417	-39,933815

$$^{(1)}\Delta G(298K) = \sum(E0 + G_{corr})_{ürünler} - \sum(E0 + G_{corr})_{girenler}$$

Çizelge 6.37 de görüldüğü gibi ΔG_{TOPLAM} enerji değerlerine bakıldığında Sitazol: -98834,17446 kcal/mol, Mikrozom: -52488,86797kcal/mol, Peroksizom: -25058,84828 kcal/mol değerleri ile büyükten küçüğe sıralanmıştır. Yani etanol büyük oranda sitazolda, sonra mikrozomda ve az miktarda peroksizomda gerekli metabolitlere dönüştürülmek üzere elimine edilmektedir. Enzimlerin özellikle ADH in aktivasyon

enerji bariyerini düşürdüğü Xiaoying ve Changsheng yaptığı çalışmada belirtilmektedir (Xiaoying ve Changsheng, 2010). Bu bize kullandığımız metodun doğruluğu hakkında delil olmaktadır. Bundan sonra ekleyeceğimiz antioksidanların teoriksel değerleri deneysel ölçümler için yol gösterici olacaktır.

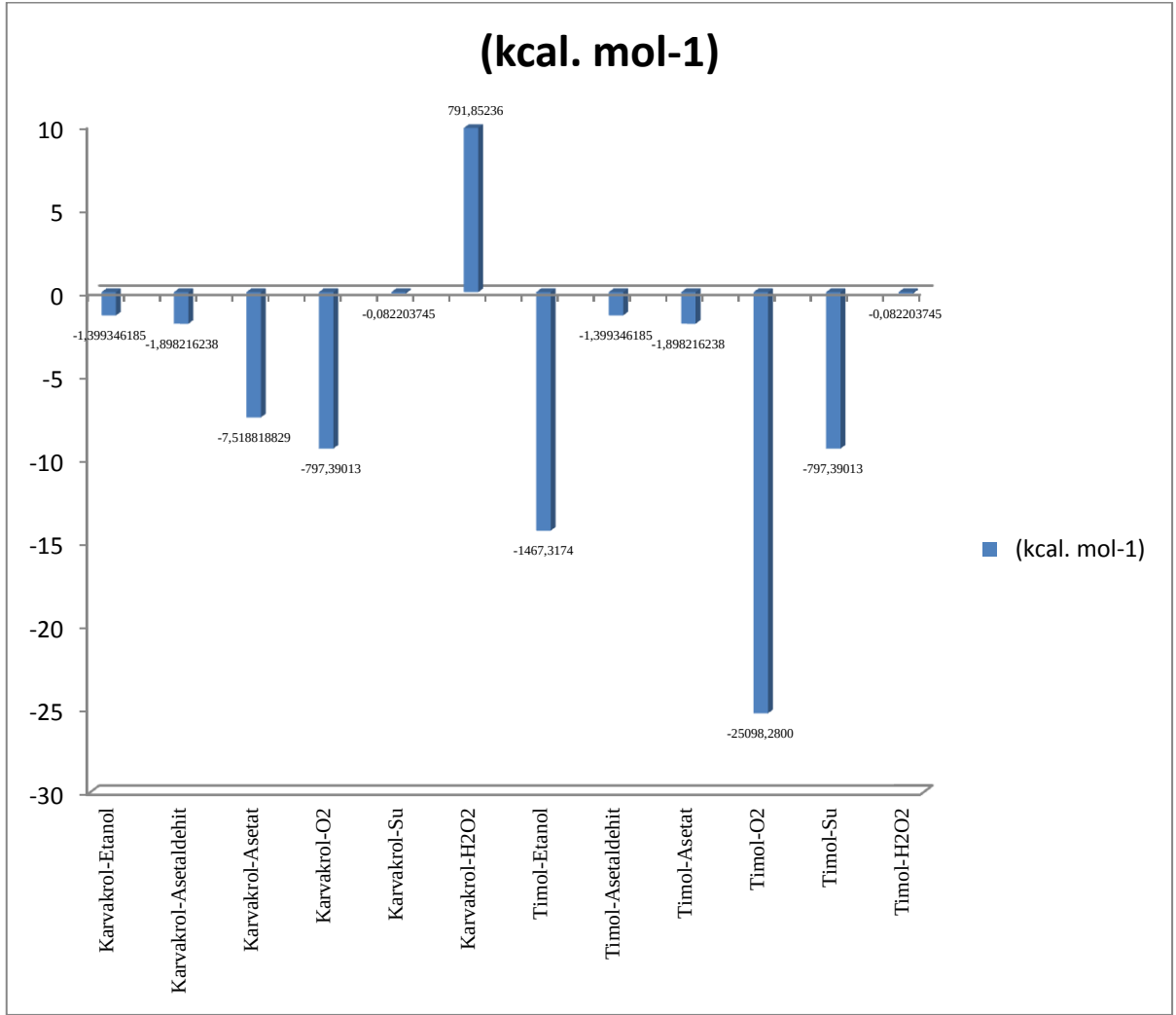
6.10. Etanol Metabolizmasına Gaz Fazında Karvakrol, Timol, Zn^{2+} ve Selenyum eklenmesiyle DFT ile Serbest Enerji Hesaplarının Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çizelge 6.38 ve Şekil 6.8 de etanol metabolizmasına gaz fazında karvakrol ve timol eklenmesiyle moleküler düzeyde mekanizmadaki her bir molekülün beraber oluşturduğu serbest enerji değerleri verilmiştir.

Çizelge 6.38. Etanol metabolizmasında yer alan moleküllere gaz fazında karvakrol ve timol eklenmesiyle DFT ile serbest enerji değerleri

DFT	a^1	b^2	$(a-b)^3$	$[(a-b)-(a+b)]^4$ (Hartree)	$[(a-b)-(a+b)]^4$ (kcal. mol ⁻¹)
Karvakrol-Etanol	-464,572617	-154,991431	-619,561818	-0,002230	-1,399346185
Karvakrol-Asetaldehit	-464,572617	-153,805089	-618,374681	-0,003025	-1,898216238
Karvakrol-Asetat	-464,572617	-229,056764	-693,617399	-0,011982	-7,518818829
Karvakrol-O ₂	-464,572617	-151,538432	-614,840327	-1,270722	-797,3901269
Karvakrol-Su	-464,572617	-76,416682	-540,989168	-0,000131	-0,082203745
Karvakrol-H ₂ O ₂	-464,572617	-150,272626	-616,107140	1,261897	791,852356
Timol-Etanol	-466,907843	-154,991431	-619,560955	-2,338319	-1467,317387
Timol-Asetaldehit	-466,907843	-153,805089	-618,373801	-0,002230	-1,399346
Timol-Asetat	-466,907843	-229,056764	-693,608651	-0,003025	-1,898216
Timol-O ₂	-466,907843	-151,538432	-614,838107	-39,996654	-25098,280350
Timol-Su	-466,907843	-76,416682	-540,988337	-1,270722	-797,390127
Timol-H ₂ O ₂	-466,907843	-150,272626	-616,107915	-0,000131	-0,082204

(1) a = Birinci molekül, (2) b = ikinci molekül, (3) $(a-b)$ = iki molekülün beraber yan yana iken toplamı, (4) $(a-b)-(a+b)$ = Beraber ve ayrı toplamının farkı



Şekil 6.8. Etanol metabolizmasına gaz fazında Karvakrol ve Timol eklenmesiyle DFT serbest enerji değerleri

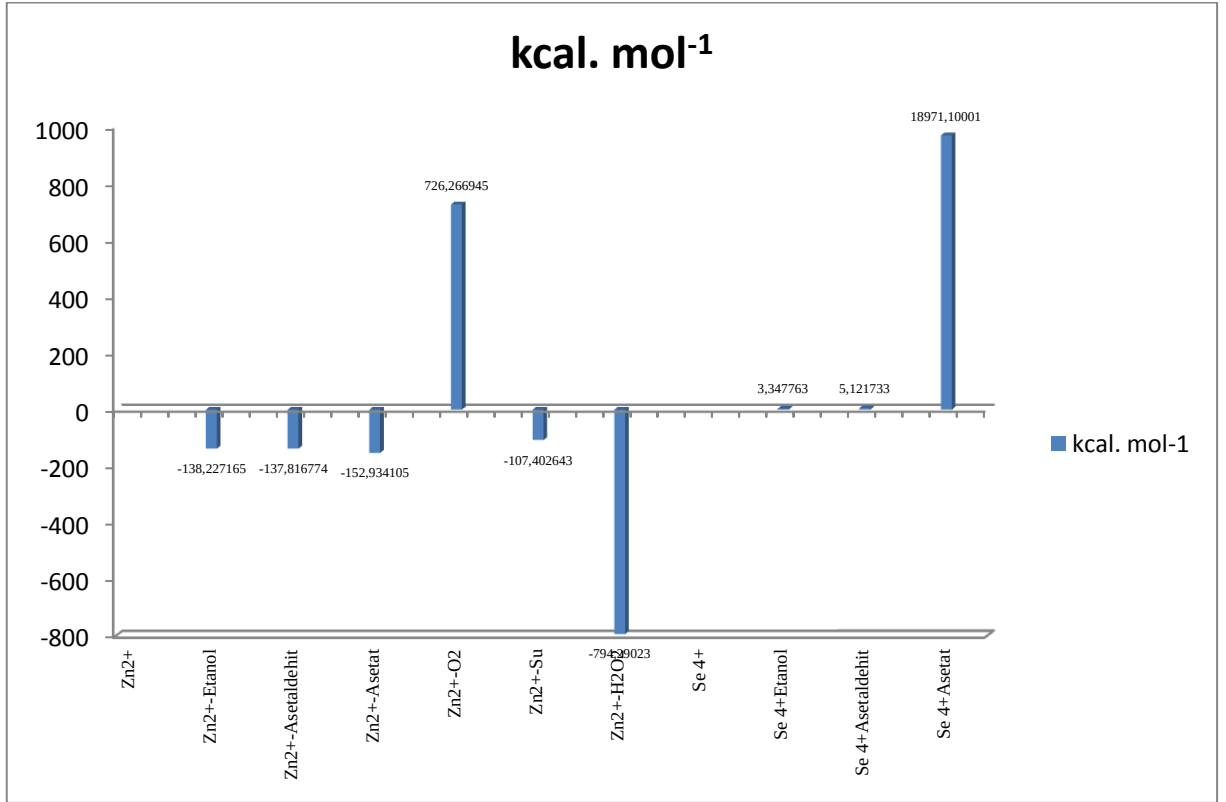
Çizelge 6.38 ve Şekil 6.8 de görüldüğü gibi; Timol-O₂ ve Timol-Etanol beraber ve ayrı ayrı enerji değerlerine bakıldığında belirgin bir enerji farkının ortaya çıktığı görülmektedir. Bu bize Timolün, etanol ve oksijenle etkileşiminin oldukça etkili olduğunu göstermektedir.

Çizelge 6.39 ve Şeki 6.9 da, etanol metabolizmasına gaz fazında Zn²⁺ ve Selenyum eklenmesiyle moleküler düzeyde mekanizmadaki her bir molekülün beraber oluşturduğu serbest enerji değerleri verilmiştir.

Çizelge 6.39. Etanol metabolizmasında yer alan moleküllere gaz fazında Zn^{2+} ve Selenyum eklenmesiyle DFT serbest enerji değerleri

DFT	a ¹	b ²	(a-b) ³ (Hartree)	[(a-b) - (a+b)] ⁴ (kcal. mol ⁻¹)
Zn^{2+}	-1778,122892	-	-	-
Zn^{2+} -Etanol	-1778,122892	-154,991431	-1933,334602	-138,227165
Zn^{2+} -Asetaldehit	-1778,122892	-153,805089	-1932,147606	-137,816774
Zn^{2+} -Asetat	-1778,122892	-229,056764	-2007,423372	-152,934105
Zn^{2+} -O ₂	-1778,122892	-151,538432	-1928,503944	726,266945
Zn^{2+} -Su	-1778,122892	-76,416682	-1854,710731	-107,402643
Zn^{2+} -H ₂ O ₂	-1778,122892	-150,272626	-1929,661300	-794,290230
Se^{4+}	-2400,584319	-	-	-
Se^{4+} -Etanol	-2400,584319	-154,991431	-2555,570415	3,347763
Se^{4+} -Asetaldehit	-2400,584319	-153,805089	-2554,381246	5,121733
Se^{4+} -Asetat	-2400,584319	-229,056764	-2554,381191	18971,100010

(1) a= Birinci molekül, (2) b = ikinci molekül, (3) (a-b) = iki molekülün beraber yan yana iken toplamı,
 (4) (a-b)- (a+b) = Beraber ve ayrı toplamının farkı



Şekil 6.9. Etanol metabolizmasına gaz fazında Zn^{2+} ve Selenyum eklenmesiyle DFT serbest enerji değerleri

Çizelge 6.39 ve Şekil 6.9 da; Zn^{2+} ile etanol metabolizmasında; etanol, asetaldehit, asetat, su, hidrojenperoksit ile serbest enerji değerleri ekzotermik iken sadece oksijen ile endotermik fakat Se^{4+} ile hesaplayabildiğimiz bütün serbest enerji değerleri endotermik olduğunu görmekteyiz.

Kaur ve arkadaşlarının, ebselendeki selenyumun antioksidan olarak önemi üzerine yaptığı çalışmada; ebselendeki selenyumun GSH ile katalitik reaksiyonlarının serbest enerji değerleri 2.basamakta endotermik olmasına rağmen diğer basamaklarda ekzotermik olduğu görülmüş ve selenyumun antioksidan olarak etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Kaur, et al., 2010). Bu bize selenyumun etanol metabolizmasında etkili olmadığını ancak antioksidan olarak serbest radikallerin etkisini azaltmada rol aldığını göstermektedir.

Çizelge 6.40. Etanol metabolizmasının gaz fazında Karvakrol eklenmesiyle DFT ile serbest enerji değerleri

DFT	Karvakrol ¹	Hartree	Enzim (Hartree ¹)
A(GAZ)	$\Delta G1$	-465,950872	-508,3975834
	$\Delta G2$	465,746450	424,7562184
Mikrozom	ΔG_{TOPLAM}	-0,204422	-83,6413649
B(GAZ)	$\Delta G1$	1,187137	-39,8030945
	$\Delta G2$	-75,242718	-116,2329496
Sitazol	ΔG_{TOPLAM}	-74,055581	-156,0360442
C(GAZ)	$\Delta G1$	-464,684059	-
	$\Delta G2$	465,746450	424,7562184
Peroksizom	ΔG_{TOPLAM}	1,062391	-39,9278406

$$^{(1)}\Delta G(298K) = \sum(E0 + G_{corr})_{ürünler} - \sum(E0 + G_{corr})_{girenler}$$

Çizelge 6.40 de görüldüğü gibi; karvakrol'ün eklenmesiyle Çizelge 6.37 de ki değerlerle karşılaştırıldığında; etanol metabolizmasının mikrozomda gerçekleşen 1. basamağı ekzotermik 2. basamağında endotermik etki sağlamaktadır. Mikrozom ve peroksizomda 1.basamakta etkili olmasına karşın diğer basamaklarda ve toplam değerlerde çok etkili olmadığı elde edilen sonuçlardan anlaşılmaktadır.

Pratul ve arkadaşlarının çalışmalarında; etanol metabolizmasında önemli rolü olan alkol dehidrogenaz ile ilgili anlatılanlar şunlardır; LADH (Liver alkol dehidrogenaz) koenzim NAD^+ (Nikotinamid dinükleotid) ile alkolün asetaldehit ve ketonlara oksidasyonunu kataliz eder.

Enzim 2 alt birimden oluşan dimer bir yapıdır. Her alt birim koenzimin bağlandığı aktif uç ve 2 çinko iyonu içerir.

Kabul edilen alkol oksidasyon mekanizması

1. NAD^+ koenzimin alkole bağlanması

2.Alkolün çinko ile koordinasyon oluşturması

3. Alkolün proton bırakarak çinko ile alkoksit iyonu oluşturmaları

4. Alkoksit iyonunun NAD^+ e H^+ transferi ile NADH oluşması ve çinko bağlı aldehit veya keton oluşması ve aldehit veya ketonun çinkodan ayrılmasıdır (Pratul, 2000). Bütün bunlar etanol metabolizmasının reaksiyon mekanizması hakkında bilgi vermektedir.

Çizelge 6.41-42 de; timol, çinko ve selenyum ile ilgili karvakrol de olduğu gibi reaksiyon mekanizmasına sitozol ve peroksizomun 1.basamağında daha etkili fakat toplam serbest enerji değerlerinde çok etkili olmadığı elde edilen verilerden anlaşılmaktadır. Sayısal değerler arasındaki farklar ve sıralamalar ayrıca aşağıda açıklanacaktır.

Çizelge 6.41. Etanol Metabolizmasının gaz fazında Timol eklenmesiyle DFT ile serbest enerji değerleri

DFT	Timol(1)	Hartree	Enzim (Hartree ¹⁾)
A(GAZ)	$\Delta G1$	-465,951413	-508,398124
	$\Delta G2$	465,753487	424,763256
Mikrozom	ΔG_{TOPLAM}	-0,197926	-83,634869
B(GAZ)	$\Delta G1$	1,187154	-39,803078
	$\Delta G2$	-75,234850	-116,225082
Sitazol	ΔG_{TOPLAM}	-74,047696	-156,028160
C(GAZ)	$\Delta G1$	-464,681605	
	$\Delta G2$	465,753487	424,763255
Peroksizom	ΔG_{TOPLAM}	1,071882	-39,918349

$$^{(1)}\Delta G(298K) = \sum(E0 + G_{\text{corr}})_{\text{ürünler}} - \sum(E0 + G_{\text{corr}})_{\text{girenler}}$$

Çizelge 6.42. Etanol Metabolizmasının gaz fazında Çinko eklenmesiyle DFT ile serbest enerji değerleri

DFT	Zn ²⁺ ⁽¹⁾	Hartree	Enzim(Hartree)
A(GAZ)	ΔG1	-1779,730522	-1822,177233
	ΔG2	1779,434965	1738,444733
	ΔG_{TOPLAM}	-0,295557	-83,732500
B(GAZ)	ΔG1	1,186996	-39,803236
	ΔG2	-75,275766	-116,265998
	ΔG_{TOPLAM}	-74,088770	-156,069233
C(GAZ)	ΔG1	-1778,573166	-
	ΔG2	1779,434965	1738,444733
	ΔG_{TOPLAM}	0,861799	-40,128433

$$^{(1)}\Delta G(298K) = \sum(E0 + G_{corr})_{\text{ürünler}} - \sum(E0 + G_{corr})_{\text{girenler}}$$

Çizelge 6. 40-41-42 de, özellikle mikrozomun ve peroksizomun 1. basamağında karvakrol, timol ve çinkonun serbest enerji değişimini ekzotermik yönde etkilediği diğer basamaklarda ise endotermik etkisi olduğu görülmektedir.

ΔG_{TOPLAM} değerlerin de ise ekzotermik olarak ürünler lehine sırasıyla büyükten küçüğe Zn²⁺ > Karvakrol > Timol şeklindedir. Enerji değerleri ise **-46136,084784** kcal/mol, **-45932,196907** kcal/mol, **-45917,217001** kcal/mol dür. Enzimlerle beraber hesapladığımızda ise; -175658,83850 kcal/mol, -175454,95047 kcal/mol, -175439,97109 kcal/mol dür.

Basmacıoğlu ve arkadaşlarının tespitlerine göre; karanfil ve kekik uçucu yağları yüksek eugenol ve karvakrol içeriklerine bağlı olarak en yüksek radikal süpürme aktivite (%98.32,70.67) ve antioksidan kapasite (421, 225 μ M troloks/100g) göstermiştir. Çalışmalarında; karanfil>kekik>defne>biberiye>kimyon>anason etkililik sırasında uçucu yağların antioksidan potansiyellerini göstermişlerdir. Özellikle, karanfil

ve kekik uçucu yağları yüksek antioksidan aktivitelerinden dolayı ilaç, gıda sanayisi ve hayvan beslemede doğal antioksidan ajanlar olarak kullanılabilir (Basmacıoğlu ve ark., 2011).

Terzi ve arkadaşları sıçanlarda *Urtica dioica*'nın karaciğer iskemi reperfüzyon hasarında antioksidan kapasiteyi arttırdığı, oksidatif stresi ve karaciğer enzim seviyelerini azalttığını tespit etmişlerdir (Terzi ve ark., 2004).

Çinko, organizma için esansiyel bir mineraldir. Hücrelerin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğü için kritik rol oynar. Gen ekspresyonu ve büyümede fonksiyonları vardır. UV radyasyondan korur, yara iyileşmesini kolaylaştırır, immün ve nöropsikiyatrik fonksiyonlara katkıda bulunur, kanser ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltır (Belgemen ve Akar,2004).

Hidrojenperoksidin aktivasyonu 2 şekilde olur

- 1.Geçiş metal kompleksleri ile katalitik aktivasyon
- 2.Serbest radikal oluşumu ile fenton reaksiyonu

Geçiş metalleri ile H_2O_2 nin oksidasyonunda; oksijen H_2O_2 den giren substrata transfer olur ve ürün olarak H_2O oluşur (Güneş,2005).

Yanishlieva ve arkadaşlarının çalışmada, ayçiçeği yağından elde edilen timol ve karvakrolün lipit oksidasyonunda timolün, karvakrolden daha etkili olduğu tespit edilmiştir (Yanishlieva, 1999).

Korlyukov ve arkadaşının çalışmasında; bazı organik moleküllerle DFT ile optimize yapılan çalışmalarda kristal formundaki bağ uzunluklarının gaz fazından kısa olmasına rağmen enerjilerinin yüksek olduğu görülmüştür (Korlyukov and Antipin, 2012).

Stanchev ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; dokuz biyolojik aktif theophylline türevleri ile DFT ile yapılan çalışmalarda deneysel enerji değerleri ile teorik değerler arasındaki farkın bu moleküllerin bulundukları çözücülerle yaptıkları H bağlarından olabileceği sonucuna varılmıştır (Stanchev et al., 2012). Yukarıda bahsedilen çalışmalar

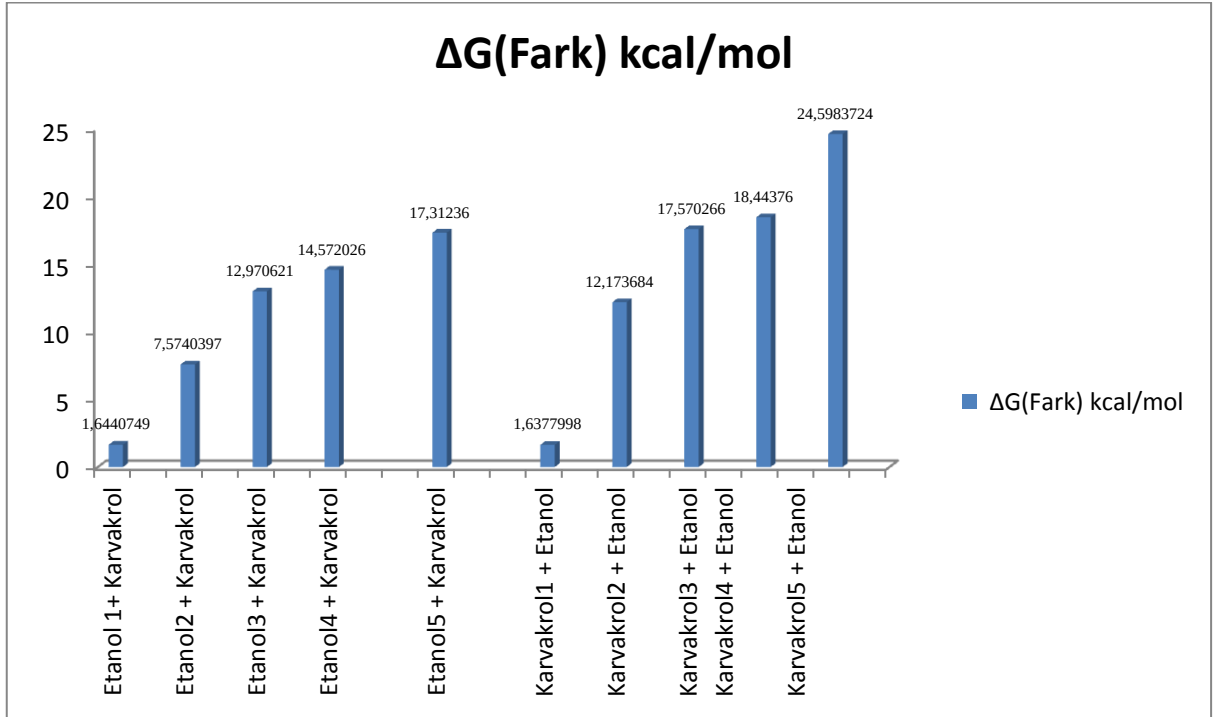
doğrultusunda; karvakrol, timol, çinko ve selenyumun antioksidan olarak nasıl etkili olduğunu teoriksel verilerle açıklamaya çalıştık.

6.11. Etanol Metabolizmasına DFT ile Gaz Fazında Etanol-Karvakrol Oranlarının Serbest Enerji Değişimlerine Etkisinin İncelenmesi

Çizelge 6.43 de Etanol-Karvakrol oranları ayrı ve beraber iken DFT ile gaz fazında hesaplamalar yapılmış ve sonuçları gösterilmiştir.

Çizelge 6.43. Etanol Metabolizmasının gaz fazında Etanol-Karvakrol oranlarının DFT ile serbest enerji değerleri

DFT (GAZ)(Ayrı)	ΔG Hartree	DFT (GAZ)(Beraber)	ΔG Hartree	ΔG Hartree	$\Delta G(\text{Fark})$ kcal/mol
Etanol 1+ Karvakrol	-619,56405	Etanol1- Karvakrol	-619,561428	0,00262	1,6440749
Etanol2 + Karvakrol	-774,55548	Etanol2- Karvakrol	-774,543414	0,01207	7,5740397
Etanol3 + Karvakrol	-929,54691	Etanol3- Karvakrol	-929,526238	0,02067	12,970621
Etanol4 + Karvakrol	-1084,53834	Etanol4 - Karvakrol	-1084,515118	0,02322	14,572026
Etanol5 + Karvakrol	-1239,52977	Etanol5 - Karvakrol	-1239,492181	0,02759	17,312360
Karvakrol1 + Etanol	-619,56405	Karvakrol1- Etanol	-619,561439	0,00261	1,637799
Karvakrol2 + Etanol	-1084,13670	Karvakrol2- Etanol	-1084,117317	0,01940	12,173684
Karvakrol3 + Etanol	-1548,70930	Karvakrol3- Etanol	-1548,681263	0,02800	17,570266
Karvakrol4 + Etanol	-2013,28190	Karvakrol4 - Etanol	-2013,252508	0,02939	18,443760
Karvakrol5 + Etanol	-2477,85452	Karvakrol5- Etanol	-2477,815320	0,03920	24,598372



Şekil 6.10. Etanol metabolizmasında, Etanol-Karvakrol beraber ve ayrı fark oranlarının DFT ile hesaplanmış serbest enerji değerleri

Çizelge 6.43 ve Şekil 6.10 da; sırasıyla $\Delta G(\text{Fark})$ değreleri 1.6440749 kcal/mol, 7.5740397 kcal/mol, 12.970621 kcal/mol, 1.6377998 kcal/mol, 12.173684 kcal/mol, 17.570266 kcal/mol şeklindedir. Karvakrol-Etanol ayrı ve beraber serbest enerji değreleri farkına baktığımızda:

Etanol oranlarını değiştirdiğimizde;

$$1) 7,5740397-1,6440749=5,929965 \text{ 2) } 12,970621-7,5740397= 5,396581$$

Karvakrol oranlarını değiştirdiğimizde;

$$1) 12,173684-1,6377998= 10,53588 \text{ 2) } 17,570266-12,173684= 5,396582$$

Karvakrol 2-Etanol 1(beraber) ile Karvakrol 2-Etanol 1(ayrı) serbest enerji değeri farkının diğerlere oranla daha yüksek olduğu görülmektedir. Yukarıdaki hesaplamada görüldüğü gibi; 1 Etanole 2 Karvakrol 10,53588 fark değeriyle maksimum etkili olduğu noktadır.

Aksoy'un yaptığı çalışmada; yaklaşık 230 ± 30 gr ağırlığında Sprague-Dawley cinsi dişi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar her grupta 5 hayvan olacak şekilde, kontrol grubu, etanol grubu, sham grubu, ve 3 adet karvakrol grubu olmak üzere 6 gruba ayrıldı. %56 lık etanolün intragastrik gavaj yoluyla, ilk dozu 6gr/kg olarak verildi ve her gün arttırılarak 1.haftanın sonunda 8 gr/kg' e çıkarıldı. Diğer haftalarda sabit olarak 8 gr/kg verildi. Bu uygulama 6 hafta boyunca devam etti. Karvakrol gruplarına ise 50, 100, 200 mg/kg karvakrol, alkol grubuyla aynı dozda etil alkolde üzülerek her gün intragastrik gavaj yoluyla 6 hafta süresince verildi. Alkol grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında karaciğer kesitlerinde, özellikle periportal alanlarda hepatositlerde yağlı dejenerasyon, inflamasyon, sinüzoidal dilatasyon ve konjesyon ile hipoksiden kaynaklandığını düşündükleri senrolobler hücre hasarı gözlendi. Ayrıca alkol grubuna portal alanlardaki mast hücre sayısında ve degranlasyonunda, AST ve ALT enzim değerlerinde artış tespit edildi. Karvakrol grupları alkol grubuyla karşılaştırıldığında hepatositlerde yağlı dejenerasyonda azalma olmasına karşın inflamasyon, sinüzoidal konjesyon ve sentrolobüler hipoksik hücre hasarı ile mast hücre sayısında ve degranlasyonunda karvakrol dozuna bağlı artış gözlendi. Serum AST ve ALT değerleri alkol grubuna göre yüksek bulundu. Araştırmasının sonuçlarına göre 50, 100, 200 mg/kg olarak saptanmış ve 6 hafta süre ile uyguladıkları karvakrol oranlarının hepatositlerdeki yağlı değişikliği önlemesine karşın, yüksek doza bağlı olarak hasarı tamamen ortadan kaldırmadığı gözlenmişlerdir. Sonuç olarak, karvakrolün 50

mg/kg'dan daha düşük dozlarda kullanıldığında alkolik karaciğer hasarını tamamen ortadan kaldıracılabileceği tespit edilmiştir (Aksoy,2007). Burada kan yoluyla karaciğere ulaşan ve etanol metabolizmasında yer alan karvakrol ve etanol miktarları bilinmemektedir. Çalışmamız bu noktada, yani etanol metabolizmasındaki birleşme oranlarının tespitinde önemlidir.

6.12. Etanol Metabolizmasına DFT ile Gaz Fazında Sitozolda Gerçekleşen Reaksiyon Mekanizmasının İncelenmesi

Etanol metabolizmasının büyük bir kısmı daha önce bahsettiğimiz literatürlerde belirtildiği, buraya kadar yapılan hesaplama sonuçlarından da anlaşıldığı gibi sitozolde gerçekleşmektedir. Burada Çizelge 6.44, 45, 46 ve Şekil 6.16, 17, 18 de görüldüğü üzere sitozolda yer alan moleküllerin karvakrol ve timol antioksidanları ile nasıl etkileşimler yaptığı bağlar, bağ uzunlukları, bağ açıları ve atomik yüklerine bakılarak tespit edildi.

Çizelge 6.38 ve Şekil 8 de; Karvakrol+Etanol ayrı ile beraber farkının 1.3993462 kcal/mol, Karvakrol+Asetaldehit ayrı ile beraber farkının 1.8982162 kcal/mol, Karvakrol+Asetatayrı ile beraber farkının 7.5188188kcal/mol. Timol+Etanol ayrı ile beraber farkının 1.264430 kcal/mol, Timol +Asetaldehit ayrı ile beraber farkının 11.775852kcal/mol, Timol+Asetat ayrı ile beraber farkının 12.33056kcal/mol olduğunu görmekteyiz.

Sadia ve Ismael'in yaptığı çalışmada, hidrojen bağı oluşumu ve uzunluğuna göre enerji değerleri farklılık göstermektedir. 1-heteroaryl-2-(1-methyl pyridinium-2-yl) nin H_2O , $CHCl_3$ ve $CHOH_3$ çözücülerıyla yaptığı hidrojen bağı ile oluşan enerji ve O atomunun yükü arasında doğrusal bir bağıntı olduğu saptanmıştır (Sadia and Ismael, 2012).

Pasalic ve arkadaşları yaptığı çalışmada, hidrojen bağ uzunluğu ile kararlı enerji değerleri arasında doğrusal orantı olduğu, asetik asitin gaz fazında 15.3 kcal/mol enerji değerinin bulunmasıyla saptanmıştır (Pasalic et al., 2010).

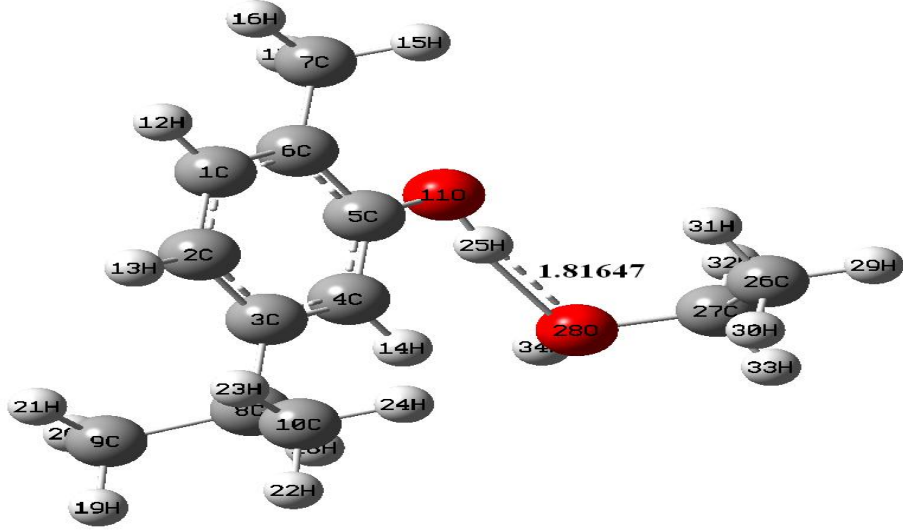
Çözücünün polaritesi arttıkça serbest enerji değeri artmaktadır. Bu çözünen ile çözücü arasında H bağı oluşmasından kaynaklandığını belirtmişlerdir.

Zoragoza ve arkadaşları Pletanyum (Pt) katalizörlüğünde etanol ve metanol moleküllerinin CH_3 ve OH uçlarının DFT ile optimize edilmiş geometrik yapılarından elde edilen enerji değerlerinde CH_3 ucunun Pt varlığında daha kolay dehidrojene olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmalar ışığında H bağı oluşumu ve etkilerini aşağıda göstermeye çalıştık (Zoragoza, 2009).

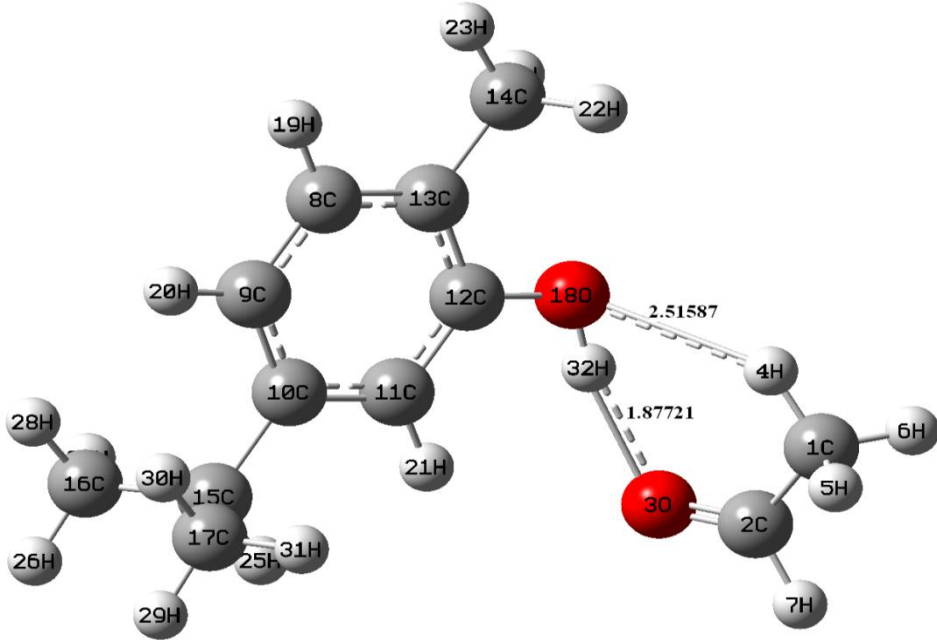
Karvakrolün etanol ve asetaldehitte, timolün ise asetatla beraber iken serbest enerji değerlerini düşürdüğü görülmektedir buda aşağıdaki şekil 6.11,12,13,14,15,16 da görülen H bağlarının oluşumu ve toplam yük farkından dolayı olduğu sonucuna varılabilir.

6.13. Etanol Metabolizmasına DFT ile Gaz Fazında Sitozolda Gerçekleşen Reaksiyon Mekanizmasında Moleküller Arası Etkileşimler

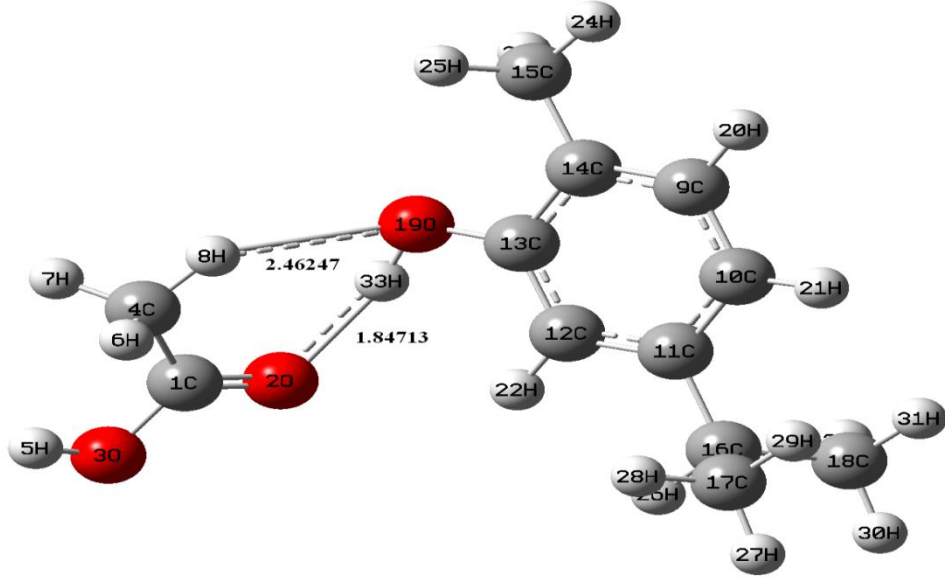
Şekil 6.11, 12, 13, 14, 15, 16 da moleküller arası etkileşimler; bağı uzunlukları, açıları ve atomik yükler verilerek gösterilmiştir. Enerji farklılığının, H bağları oluşmasıyla ortaya çıkacağı bahsedilen parametrelerle tespit edilmiştir.



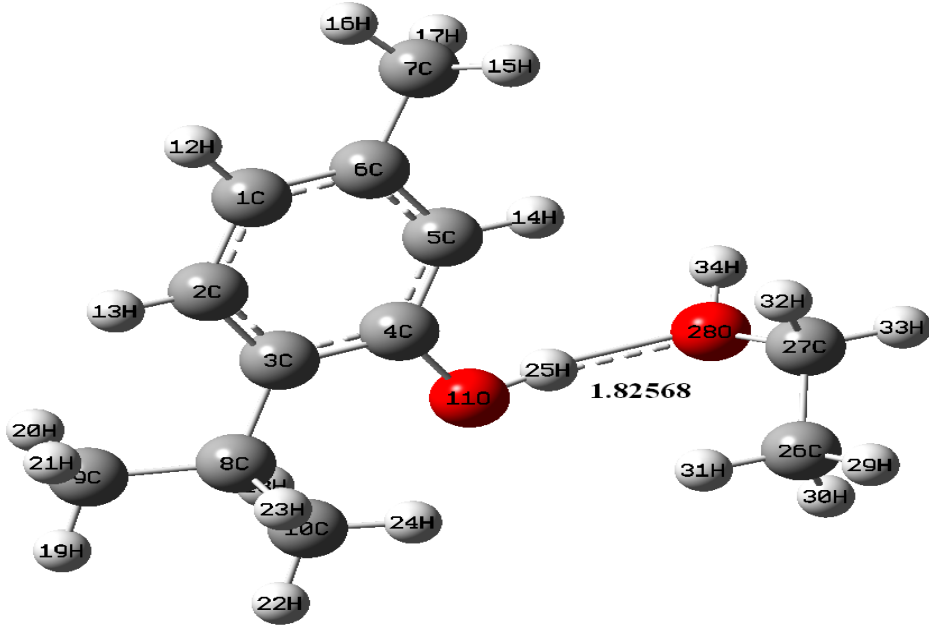
Şekil 6.11. Karvakrol-Etanol Arasındaki H bağları



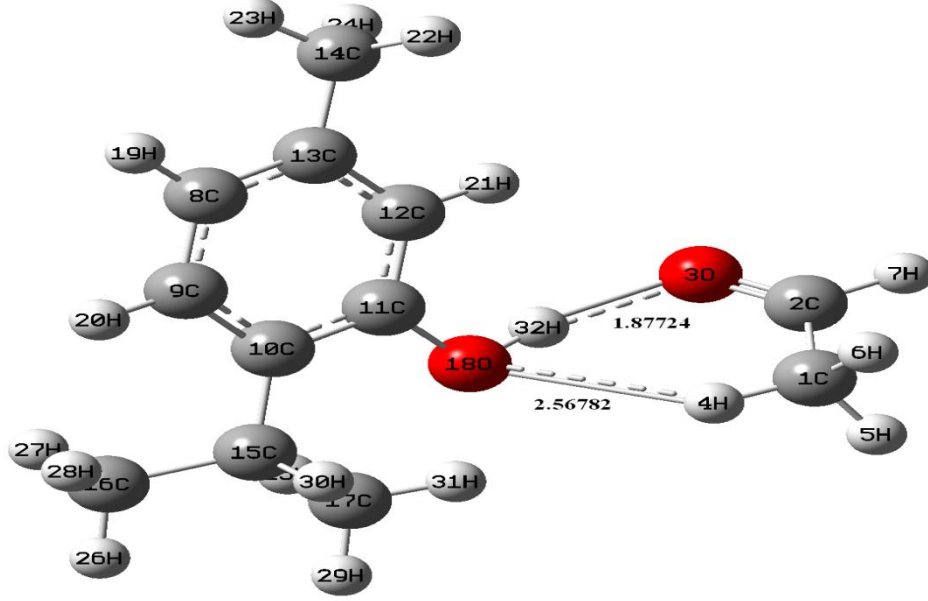
Şekil 6.12. Karvakrol-Asetaldehit Arasındaki H bağları



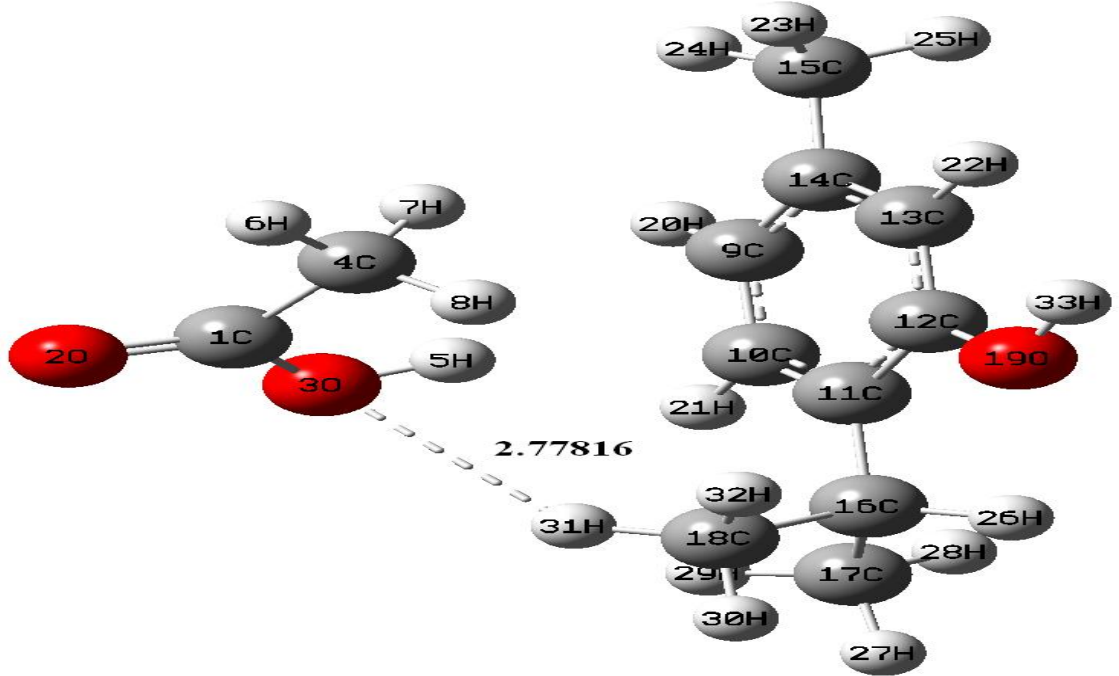
Şekil 6.13. Karvakrol-Asetat Arasındaki H bağları



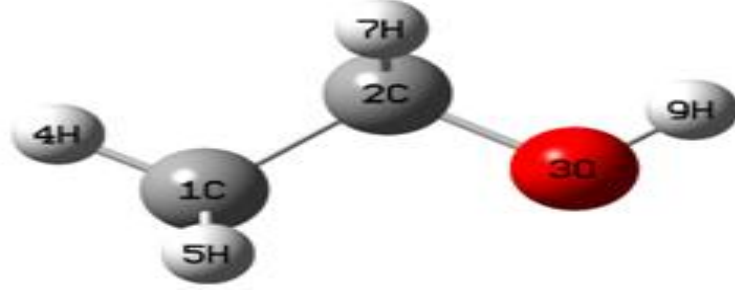
Şekil 6.14. Timol-Etanol Arasındaki H bağları



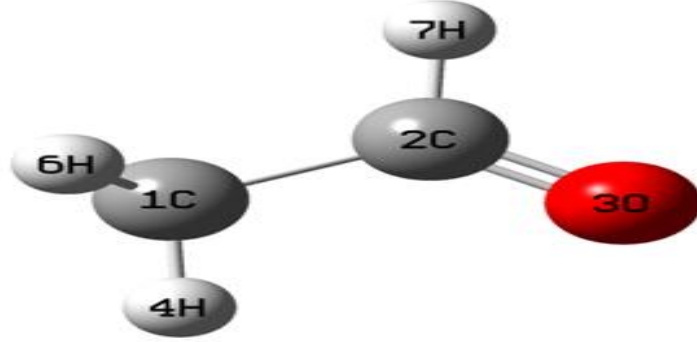
Şekil 6.15. Timol-Asetaldehit Arasındaki H bağları



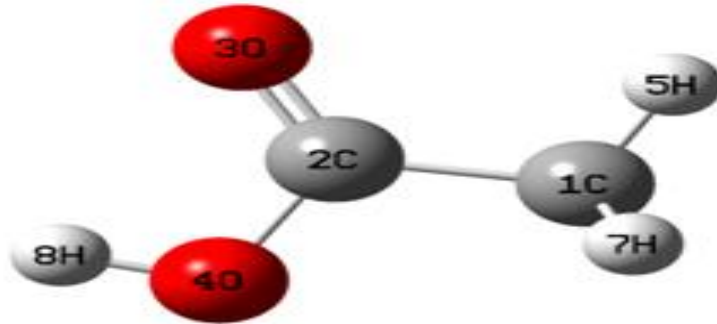
Şekil 6.16. Timol-Asetat Arasındaki H bağları



Etanol



Asetaldehit



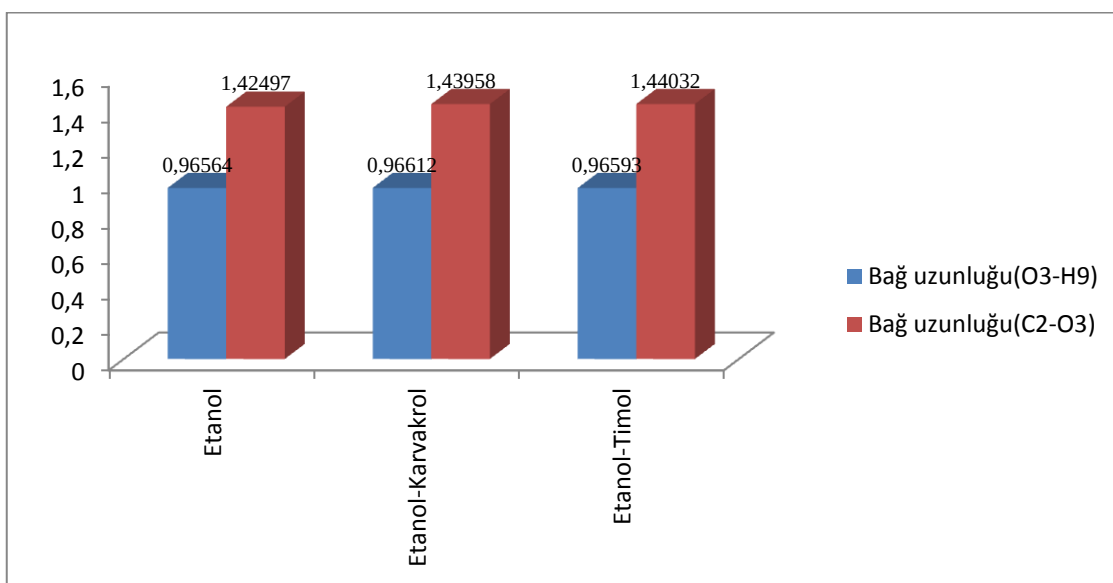
Asetat

Şekil 6.17. Etanol, Asetaldehit, Asetat'ın moleküler şekilleri

Şekil 6.11,12,13,14,15,16 da moleküllerin birbiriyle etkileşimleriyle oluşacak H bağları gösterilmiştir. Çizelge 6.44,45,46 ve Şekil 6.16,17,18 de bu moleküllerin etkileşimle birlikte; bağ uzunlukları, açıları ve atomik yüklerindeki değişimler verilecektir. Şeki 6.17 de etanol, asetaldehit, asetat'ın moleküler şekilleri ayrı ayrı gösterilmiştir.

Çizelge 6.44. Etanolün bağ açıları, uzunlukları ve yüklerindeki değişimler

DFT(Gaz)	Bağ uzunluğu(O3-H9)	Bağ uzunluğu(C2-O3)	Bağ açısı(C2-O3-H9)	Atomik yük(O3)	Atomik yük(H9)
Etanol	0,96564	1,42497	107,94385	-0,535	0,304
Et-Karvakrol	0,96612	1,43958	108,88577	-0,540	0,322
Et-Timol	0,96593	1,44032	108,88590	-0,542	0,322



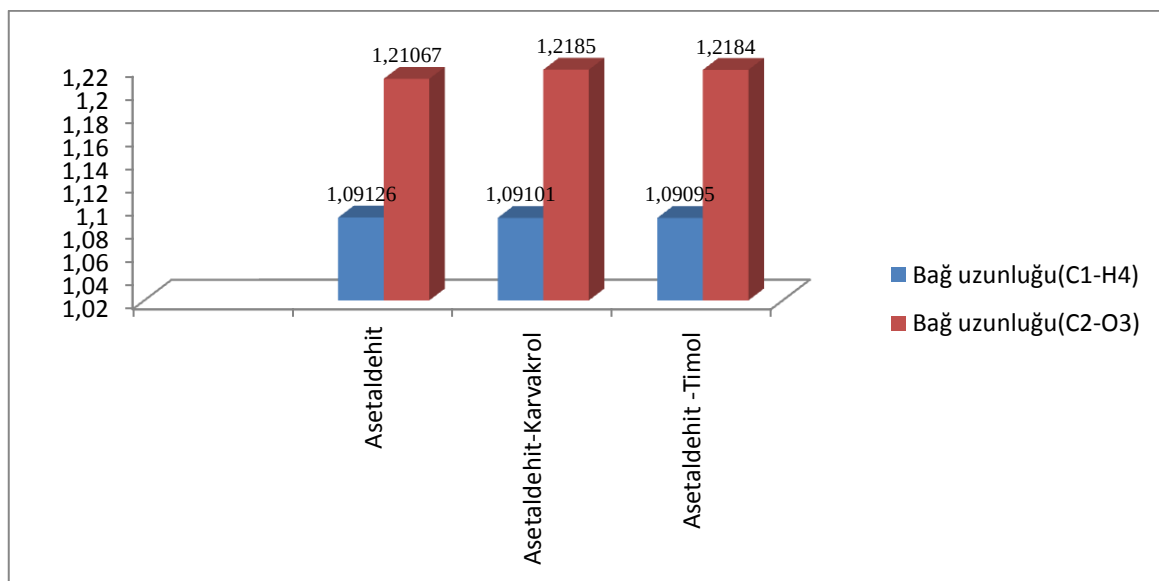
Şekil 6.18. Etanolün bağ uzunluklarındaki değişimler

Çizelge 6.44 ve şekil 6.16 da: etanolün karvakrol ile etkileşiminden 1.3993462 kcal/mol enerji farkı ortaya çıkmasını; etanolde ki O3-H9, C2-O3 arasındaki bağ uzunluğunun, C2-O3-H9 bağ açısının ve ayrıca O3 ile H9 üstündeki yükün artması göstermektedir.

Etanol-timol etkileşiminde ise; 1.264430 kcal/mol, enerji farkı ortaya çıkmaktadır. Bu değerin etanol-karvakrol etkileşiminden farklı olması etanolün O3-H9 arasındaki bağ uzunluğunun Çizelge 6.44 de görüldüğü gibi etanol-karvakrol de O3-H9 bağından daha kısa olmasından anlaşılmaktadır. Atomik yükler de ise; etanol-timol de etanoldeki O3 yükü daha fazla, H9 daki yükler eşittir.

Çizelge 6.45. Asetaldehitin bağ açıları, uzunlukları ve yüklerindeki değişimler

DFT(Gaz)	Bağ uzunluğu(C1-H4)	Bağ uzunluğu(C2-O3)	Bağ açısı (C2-O3-H7)	Atomik yük(O3)	Atomik yük(H7)	Atomik yük(H4)
Asetaldehit	1,09126	1,21067	120,58850	-0,383	0,063	0,141
Asetaldehit-Karv	1,09101	1,21850	119,10745	-0,403	0,092	0,167
Asetaldehit -Timol	1,09095	1,21840	119,14042	-0,401	0,092	0,167



Şekil 6.19. Asetaldehitin bağ uzunluklarındaki değişimler

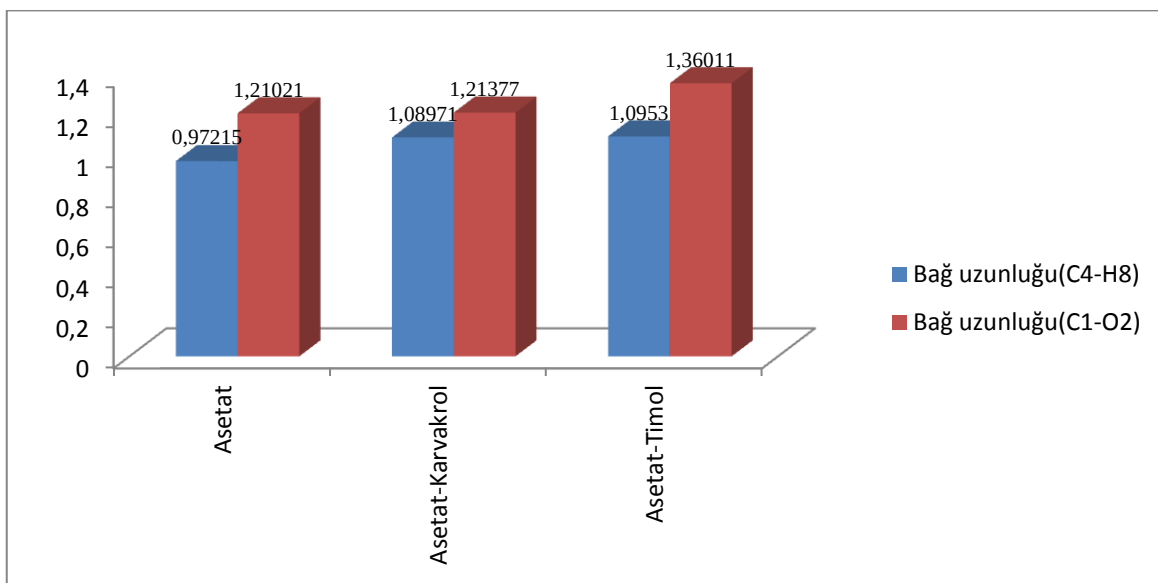
Çizelge 6.45 ve Şekil 6.17 de; asetaldehitin karvakrolle etkileşiminden 1.8982162kcal/mol, enerji farkı ortaya çıkmasını; asetaldehit de ki C1-H4, C2-O3 arasındaki bağ uzunluğunun, C2-O3-H7 bağ açısının ve ayrıca H7 ile H4 üstündeki yükün artması göstermektedir.

Asetaldehit-timol etkileşiminde ise; 7.5188188 kcal/mol enerji farkı ortaya çıkmaktadır. Bu değerin asetaldehit-karvakrol etkileşiminden farklı olması asetaldehitde

ki C1-H4, C2-O3 arasındaki bağ uzunluğunun, C2-O3-H7 bağ açısının ve ayrıca H7 ile H4 üstündeki yükün asetaldehit-karvakrolden daha az olması şeklinde düşünülebilir.

Çizelge 6.46. Asetatın bağ açıları, uzunlukları ve yüklerindeki değişimler

DFT(Gaz)	Bağ uzunluğu(C4-H8)	Bağ uzunluğu(C1-O2)	Bağ açısı(C4-C2-O2)	Atomik yük(O2)	Atomik yük(H8)	Atomik yük(C2)
Asetat	0,97215	1,21021	122,46940	-0,453	0,322	0,546
Asetat-Karvakrol	1,08971	1,21377	124,85209	-0,453	0,179	0,592
Asetat-Timol	1,09530	1,36011	115,28744	-0,488 (O3)	0,143	0,564



Şekil 6.20. Asetatın bağ uzunluklarındaki değişimler

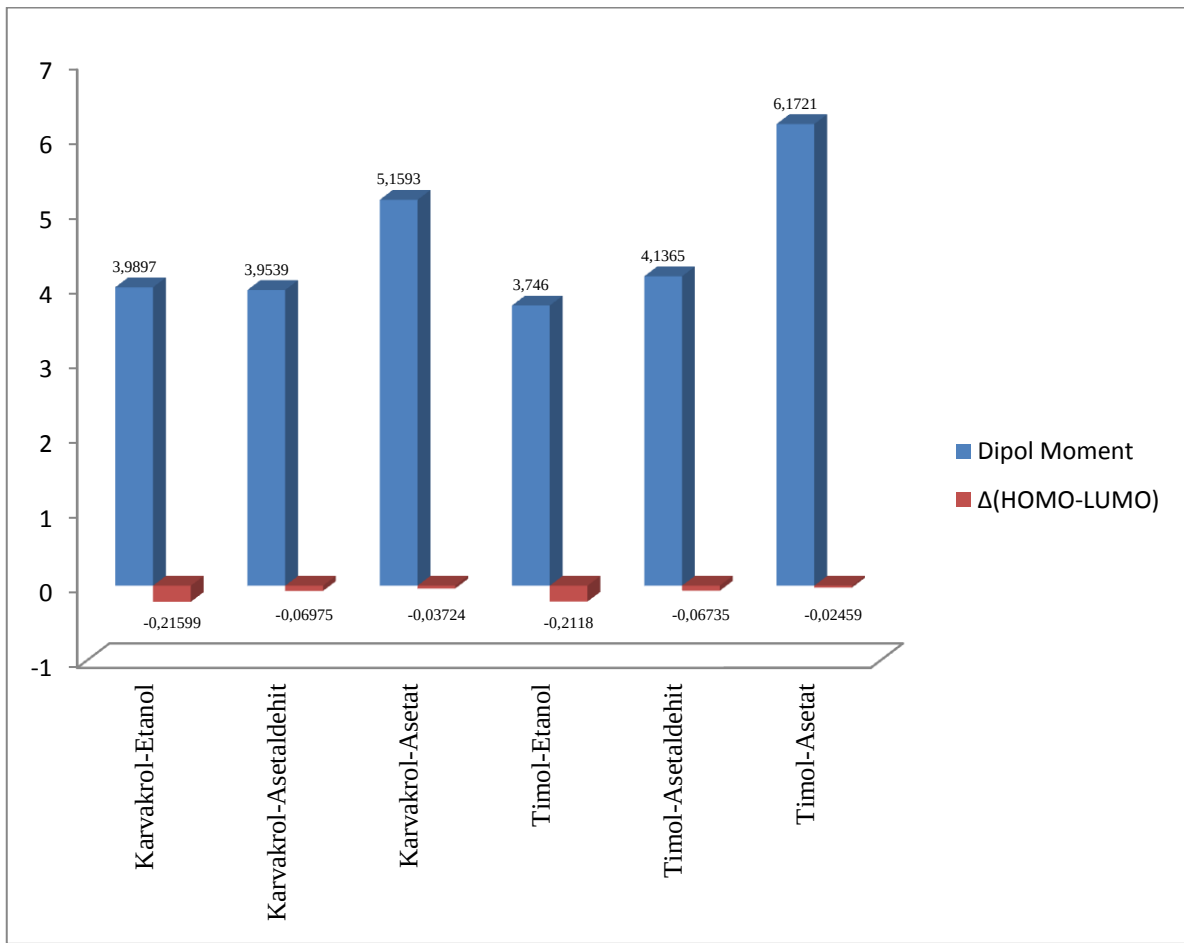
Çizelge 6.46 ve Şekil 6.18 de: asetatin karvakrolle etkileşiminden 7.5188188kcal/mol, enerji farkı ortaya çıkmasını; asetat da ki C4-H8, C1-O2 arasındaki bağ uzunluğunun, C4-C2-O2 bağ açısının ve ayrıca H8 ile H4 üstündeki yükün artması göstermektedir.

Asetat-timol etkileşiminde ise; 12.33056 kcal/mol enerji farkı ortaya çıkmaktadır. Bu değer asetat-karvakrol etkileşiminden farklı olması asetat da ki C4-H8, C1-O2 arasındaki bağ uzunluğunun, C4-C2-O2 bağ açısının ve ayrıca H8 ile H4 üstündeki yükün artması göstermektedir.

Alkil grubları indüktif etki ile elektron verme özelliğine sahiptir ve indüktif etkinin kuvveti bu etkiyi yapan gruptan uzaklaştıkça azalır. Bu nedenle, metil grubu, indüktif etki ile izosiyanat grubuna elektron vererek elektron yoğunluğunu artırmaktadır. Diğer bir deyişle pozitif yükünü azaltmaktadır. Orto pozisyonundaki metil grubu izosiyanata para konumuna göre daha yakın olduğundan dolayı bu durumdan daha fazla etkilenmektedir (Erdem ve ark., 2011). Çalışmamızda da yukarıdaki karşılaştırmalarda belirtildiği gibi, böyle bir etkiden söz edilebilir.

Çizelge 6.47. Karvakrol ve Timol antioksidanlarının etanol, asetaldehit, asetat etkileşimlerinin dipol moment, $\Delta(\text{HOMO-LUMO})$ değerleri

DFT	Dipol Moment	$\Delta(\text{HOMO-LUMO})$
Karvakrol-Etanol	3,9897	-0,21599
Karvakrol-Asetaldehit	3,9539	-0,06975
Karvakrol-Asetat	5,1593	-0,03724
Timol-Etanol	3,7460	-0,21180
Timol-Asetaldehit	4,1365	-0,06735
Timol-Asetat	6,1721	-0,02459



Şekil 6.21. Karvakrol ve Timol antioksidanlarının etanol, asetaldehit, asetat etkileşimlerinin dipol moment, $\Delta(\text{HOMO-LUMO})$ değerleri

Çizelge 6.47 ve Şekil 6.18 de; Karvakrol-Etanol, Timol-Etanol bileşiklerinin $\Delta(\text{HOMO-LUMO})$ farkı değerleri diğerlerine oranla daha yüksek bu bize etanol ile daha kararlı bileşikler oluşturduklarını göstermektedir. Serbest enerji değerlerinden de etanol ile etkileşimin daha fazla olduğu anlaşılmaktadır.

Oksidatif stres, serbest radikal artışı; hücre fosfolipit yapısının bozulması hücre organelleri ve özellikle mitokondrilerin zarar görmesi dolayısıyla etanol metabolizmasının gerçekleştiği hücre organellerini etkilemekte ve hücrelerde gerçekleşen metabolik yolların yeterince işlemediğinden bütün organizmayı etkilemektedir. Serbest radikallerin bu zararlı etkileri antioksidanlar ile ortadan

kaldırılabilir. Karvakrol, timol, çinko ve selenyum gibi etken maddeler bu noktadan oldukça etkili olduğu söylenebilir.

Bu sonuçlara bakıldığında: karaciğer mikrozomun da gerçekleşen etanol metabolizmasının birinci basamağında yani mikrozomda timolün karvakrolden daha etkin, sitozol ve peroksizomda ise karvakrolün daha etkin olduğu elde edilen verilerden anlaşılmaktadır. Ayrıca hesaplanan değerlerden çinkonun ekzotermik, selenyumun ise endotermik olarak olarak etkili olduğu yani selenyum etanol metabolizmasında ürünler lehine doğrudan etkili olmadığı ancak glutatyon peroksidazın yapısında bulunması ve serbest radikalleri toplayarak etkili olduğu söylenebilir. ΔG_{TOPLAM} değerlerine baktığımızda ise ekzotermik olarak ürünler lehine sırasıyla büyükten küçüğe $\text{Zn}^{2+} > \text{Timol} > \text{Karvakrol}$ şeklindedir.

Sonuç olarak; antioksidan etkinliği bilinen bileşikler yardımıyla yeni bulunan veya etkinliği bilinmeyen antioksidanlar için zaman ve madde kaybını önlemek amacıyla, hesaplamalı yöntemler kullanılarak deneysel çalışmalara yol gösterebileceği belirlenmiştir.

Karaciğerdeki Etil Alkol Metabolizmasıyla ilgili, HF ve DFT yöntemi kullanılarak yapılan bu teoriksel hesaplamalarda, etil alkol ile karvakrolün etkili olduğu oranlar belirlendiğinden; bununla ilgili deneysel çalışmalar yapılabileceği önerilebilir.

7. KAYNAKLAR DİZİNİ

- Aksoy, A., 2007, Alkolik Sıçan Karaciğeri Üzerine Karvakrolün Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Osmangazi Ü. Fen Bil. Ens., 108 s.
- Altınışik, M., 2006, Ders Notları, Karaciğer Ve Yağ Dokuda Metabolik Olaylar, 89-2-16.
- Aşıcioğlu, Y.T., 2005, Sıçanlardaki Kronik Alkolik Karaciğer Hasarına Likopenin Etkisi, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, 60 s.
- Azırac, S., 2007, Thymol ve Carvacrol'un In Vivo Genotoksik Etkilerinin Araştırılması, Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Biyoloji Anabilim Dalı, 122s.
- Basmacıoğlu-Malayoğlu, H., Aktaş, B. ve Yeşil-Çeliktas, Ö., 2011, Bazı Bitki Türlerinden Elde Edilen Uçucu Yağların Toplam Fenol İçerikleri ve Antioksidan Aktiviteleri, Ege Univ. Ziraat Fak. Derg., 48 (3): 211-215, ISSN 1018 – 8851.
- Başer, K.H.C., 2008, Biological and Pharmacological Activities of Karvakrol Bearing Essential Oils, Corr Pharm.Des, 14(29):3106-19.
- Belgemen, T.Akar, N., 2004, Çinkonun Yaşamsal Fonksiyonları ve Çinko Metabolizması ile İlişkili Genler, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Cilt 57, Sayı 3, 161-166.
- Benli, M., Yiğit, N., 2005, Ülkemizde Yaygın Kullanımı Olan Kekik (Thymus Vulgaris) Bitkisinin Antimikrobiyal Aktivitesi, Orta On-line Mikrobiyoloji Dergisi 3, 1-8. 5.
- Bordone, L., and Guarrente, L., 2005, Calorie restriction, SIRT1 and Metabolism: Understanding longevity, Naure, 6:298-305.
- Bosron, W.F., Ehrig, T., and Li, T.K., 1993, Genetic factors in alcohol metabolism and alcoholism, Seminars in Liver Diseases 13:126-135.
- Bouneva, I., 2003, Clinical Review Article, Alcoholic Liver Disease, Clinical Review Article, 31-38.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Canbek, M., Uyanoğlu, M., Bayramoğlu, G., Senturka, H., Erkasap, N., Kokenc, T., Uslu, S., Demirustu, C., Aral, E., ve Baser, K.H.C., 2008, Effects Of Karvacrol On Defects Of Ischemia-Reperfusion In The Rat Liver, *Phytomedicine*, 447-452.
- Canoruç, N., Canoruç, F., Aslan, Ç., Yılmaz, Ş., Turgut C., Dursun, M., Akkuş, Z., ve Kale E., 2006, Karaciğer Hastalıklarında (Siroz Veya Hepatit) Homosistein Ve Selenyum Düzeyleri, *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 5: 26-30.
- Çetin, T., ve Yıldız, G., 2004, Esansiyel Yağların Yem Katkı Maddesi Olarak Kullanım İmkânı, *Yem Magazin*, 38:41-47.
- Cross CE., Halliwell, B., Borish ET., 1987, Oxygen radicals and human disease, *Ann Intern Med.* Oct; 107 (4): 526-45.
- Demirci, F., Berber, H., ve Gökalp, G., 2008, Biyokatalizörler Yardımıyla P-Simen'den Timokinon Ve Benzeri Biyoaktif Metabolitlerin Üretimi, *Temel Bilimler Araştırma Grubu*, proje No: 106T117.
- Elik, M., Serdaroğlu G., Özkan R., 2007, Mirisetin Ve Kurusetin Bileşiklerinin Antioksidan Özelliklerinin Dft Yöntemi İle İncelenmesi, *Fen Bilimleri Dergisi*, 28-2.
- Fickert, P., Zatloukal, K., 2000, Pathogenesis of alcoholic liver disease, In *Handbook of Alcoholism*, FL: CRC Press, 317-323.
- Foresman, B., and Frisch, E., 1999, Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods, *J.Org.Chem.*, 64, 5867-5875.
- Foster L. H., Sumar S., 1997, Selenium in health and disease: a review, *Crit Rev Food Sci.*, 37: 211-228.
- Gülçin, I., 2012, Antioxidant activity of food constituents, *Arch Toxicol*, 86:345–391, DOI 10.1007/s00204-011-0774-2
- Günaldi, Ö., 2009, Selenyum'un Vazospastik Rat Femoral Arteri Üzerine Etkisinin Morfometrik Analizi, *Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi*, 52s.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Güneş, A., 2005, The production of thymoquinone from thymol and carvacrol by using zeolite catalysts, Master of Science Thesis, The Graduate School of Engineering and Sciences of İzmir Institute of Technology 73s, İzmir.
- Haseba, T. And Ohno, Y., 2010, A New View of Alcohol Metabolism and Alcoholism-Role of the High-Km Class III Alcohol Dehydrogenase, International Journal of Environmental Research and Public Health, 7, 1076-1092; doi:10.3390/ijerph7031076.
- Imai, S., Armstrong, C.M., Kaeberlein, M., and Guarente, L., 2000, Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD dependent histone deacetylase, Nature, 403:795-800.
- Joseph, A., 1973, Effects Of Ethanol On The Metabolism Of Free Fatty Acids In Isolated Liver Cells, Ontko, Journal Of Lipid Research, Volume 14.
- Kaur, D., Sharma, P., Bharatam, P.V., 2010, Importance of selenium in antioxidant behavior of ebselen: A theoretical study, Theochem, 939118-123.
- Karelson, Mati, Lobanov, V.S., and Katritzky, Alan R., 1996, Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies, Chem. Rew., 96, 1027-1043.
- Khachik, F., Spangler, C.J., Smith, J.C., Canfield, L.M., Steck, A., and Pfander, H., 1997, Identification, quantification, and relative concentrations of carotenoids and their metabolites in human milk and serum, Anal Chem, 15;69(10):1873-81.
- Korlyukov, A.A. and Antipin, M.Y., 2012, Russian Chemical Reviews, 81 (2) 105 ± 129 Russian Academy of Sciences and Turpion Ltd, 004213.
- Kumar, A., 2005, Biochemical Diagnosis of Alcoholism, Indian Journal of Biochemistry, 20(1), 35-42.
- Kumar, G, 2007, Biochemical Activity of Selenium and Glutathione on Country Made Liquor(CMC) Induced Hepatic Damage in Rats, Indian Journal of Biochemistry, 22(1), 105-108.
- Larson, R.A., 1988, The antioxidants of higher plants, Phytochemistry, 27(4); 969-978.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Lee, J., Jung, E., Yu, H., Kim, Y., Ha, J., Kim, Y.S., and Park, D., 2008, Mechanisms of karvakrol-induced expression of type I collagen gene, *Journal Of Dermatological Science*, 52,169.
- Lieber, CS., 1997, Cytochrome P-4502E1: Its physiological and pathological role, *Phsiol Rev.*, 77:517-544.
- Lundquist, F., Tygstrup, N., and Winkler, K., 1962, Ethanol Metabolism And Production Of Free Acetate In The Human Liver, *Journal Of Clinical Investigation*, 41, 5.
- Mascio, P., Murphy, M.E., Sies, H., 1991., Antioxidan defense system: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols., *Am. J. Clin. Nutr.*, 53; 194-200.
- Mastelic, J., Jerkovic, I., Poljak-Blazi, M., Borovic, S., Zarkovic, N., Ivancic, I., Smrecki, V., Kostic, K.,Vikic-Topic, D., and Müller, N., 2008, Comparative Study On The Antioxidant And Biological Activities Of Karvakrol, Timol, And Eugenol Derivatives, *J. Agric. Food Chem.*, 56 (11), pp 3989–3996.
- Nelson, D. L., and Cox, M. M., 2005, *Lehninger Principles of Biochemistry*. New York: W.H. Freeman and Company, p 180.
- Nedyalka V., Yanishlieva, Emma M. Marinova, Michael, H. Gordon, Violeta G. Reneva, 1999, Antioxidant Activity And Mechanism Of Action Of Thymol And Carvacrol İn Two Lipit Systems, 64, 54-66.
- Neumark, Y., Friedlander, Y., Connor, S., et al., 2001, The influence of alcohol dehydrogenase polymorphisms on alcohol metabolism among Jewish malesin Israel, *Alcoholism:Clinical and Experimental Research*, 25:126A.
- Norberg, A., Jones, A.W., Hahn, R.G., and Gabrielsson, J.L., 2003, Role of variability in explaining ethanol pharmacokinetics: research and forensic applications, *Clin Pharmacokinet*, 42(1): 1-31.
- Ontko, J., A., 1973, Effects Of Ethanol On The Metabolism Of Free Fatty Acids In Isolated Liver Cells, *The Journal of Lipid Research*, 14, 78-86.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Parrilla, R. and Goodman, M.N., 1974, Nitrogen Metabolism in the Isolated Perfused Rat Liver, *Biochem. J.*, 138, 341-348.
- Pasalic,H., Aquino, A.L.J.,Tunega, D., Haberhauer, G., Gerzabek, M.H., Georg, H.C., Moraes,T.F.,Coutinho, K.,Canuto, S. and Lischka,H., 2010, Thermodynamic Stability of Hydrogen-Bonded Systems in Polar and Nonpolar Environments, *Wiley Periodicals, Inc. J Comput Chem*, 31: 2046–2055.
- Poli, G., 2000, Pathogenesis of liver fibrosis: Role of oxidative stress, *Mol Aspects Med.*, 21:49-48.
- Pratul, K. A., 2006, Enzymes: An integrated view of structure, dynamics and function, *Microbial Cell Factories*, 1186/1475-2859-5-2.
- Reinke, L.A., Rau,J.M. and Mccay, 1994, *Free Rad. Biol. Med.*, 16: 485-492.
- Sadıg, M. And Ismael H., 2012, Study of the Hydrogen bonding between l-heteroaryl-2-1-methylpyridinium-2-yl)ethylene Cation (HME) and Some small molecules, www.basra-science.journal.org, ISSN 1817 2695.
- Sağ-Erdem, S., Altınbaş-Özpınar, G. ve Güngör, A., 2011, Diizosiyanatların Polimerleşme Aktivitelerinin Hesapsal Yöntemlerle İncelenmesi, *Fen Bilimleri Dergisi*, 23(1), 33-45.
- Sergent, A., 2005, Role for Membrane Fluidity in Ethanol Induced Oxidative Stress of Primary Rat Hepatocytes, *The Journal of Pharmacology and Environmental Toxicology*, 313(1).
- Schiffer, H. and Benkovic, S.J., 2006, Relating Protein Motion to Catalysis, *Annual Review of Biochemistry*, Vol. 75: 519-541
- Sıdır, İ., Sıdır, Y.G., Taşal, E., Öğretir, C., 2010, Ab initio Hartree-Fock and density functional theory investigations on the conformational stability,molecular structure and vibrational spectra of 3-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-oxoethyl)benzo[d]thiazol-2(3H)-one, *Journal of Molecular Structure*, 980230-244.
- Skrzydłowska, E., Ostrowska, J., Stankiewicz, A.,and Farbiszewski, R., 2002, Green Tea As A Potent Antioxidant In Alcohol Intoxication, *Addiction biology*, 7(3):307-14.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Sofer, W. and Martin, F. P., 1987, Analysis of Alcohol Dehydrogenase Gene Expression in *Drosophila*, Annual Reviews, 21:203-25.
- Stahl, W., Sies, H., 2005, Bioactivity and protective effects of natural carotenoids, BBA Molecular basis of disease, vol. 1740:2:101-107.
- Stanchev, S., Mitkov, J., Georgieva, M. and Zlatkov, A., 2012, International Journal of Quantum Chemistry, DOI: 10.1002/qua.24320.
- Sultatos, G.S., Pastino, G.M., Rosenfeld, C.A., and Flynn, E. J., 2004, Incorporation of the Genetic control of Alcohol Dehydrogenase into a Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Ethanol in Humans, Toxicological Sciences, 78(1):20-31.
- Taşal, S., 2008, Bazı Kinolin Türevleri Üzerine Kuantum Kimyasal Çalışmalar, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, 152s.
- Terzi, A., Yıldız, F., Çoban, S., Taşkın, A., Bitiren M. ve Aksoy, N., 2004, Karaciğer İskemi Reperfüzyon Hasarı Yapılan Sıçanlarda *Urtica dioica*'nın Karaciğer Üzerine Koruyucu Etkisi, Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi Mecmuası, Cilt 57, Sayı 3, 161-166
- Thomasson, H.R., Beard, J.D., and Li, T.K., 1995, ADH2 gene polymorphisms are determinants of alcohol pharmacokinetics, Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 19:1494-1499, PMID:8749816.
- Thulasiram, H. V., And Bryce, V., 2003, Formamides Mimic Aldehydes And Inhibit Liver Alcohol Dehydrogenases And Ethanol Metabolism, Vol. 278, No. 38, Issue Of September 19, Pp. 36699–36706.
- Tiftikçi, E.E., Yurtsever, M., 2009, Kumarin Taç Eterlerin Katyon Bağlama Özelliklerinin Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi ile İncelenmesi, itü dergisi, fen bilimleri, Cilt:7, Sayı:1, 54-66.
- Tsukamoto, H., and Xi, X.P., 1989, Incomplete compensation of enhanced hepatic oxygen consumption in rat with alcoholic centrilobular liver necrosis, Hepatology, 9:302-306.
- Tuma, D.J., and Casey, C.A., 2003, Dangerous by products of alcohol breakdown: Focus on adducts, Alcohol Research & Health, 27:285-290, PMID:15540799.
- Ülger, H. ve Coşkun, A., 2003, Çinko: Temel Fonksiyonları ve Metabolizması, Düzce Tıp Fakültesi, Düzce Tıp Fakültesi Dergisi, 5(2): 38-44.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Wall, T.L., Garcia-Andrade, C., Thomasson, H.R., et. al., 1996, Alcohol elimination in Native American Mission Indians: An investigation of interindividual variation, *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 20:1159-1164.
- Wallach, J., Interpretation of Diagnostic Tests, 2000, 8:199-235, 7th edition, Lippincott Williams Wilkins.
- Wu, d. and Cederbaum, A.I., 2003, Alcohol, Oxidative Stress, and Free Radical Damage, *Alcohol Research & Health*, Vol. 27, No. 4
- Xiaoying, L., Chansang, W., 2010, Theoretical Study on the Mechanism of Ethanol Oxidation to Acetaldehyde Catalyzed by Liver Alcohol, *Chin.J.Catal.*, 11:116/1171.
- Vernie L. N., Selenium in carcinogenesis, 1984, *Biochim Biophys Acta.*, 738:203-217.
- Yanbeyi, S., 1999, Aspirin ve antioksidan butylated hydroxyanisolanın tavşanlarda eritrosit toplam katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz üzerine etkileri, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, doktora tezi, biyoloji anabilim dalı, 88s.
- Yanishlieva, N.V., 1999, Antioxidant activity and Mechanism of Action of Timol and Karvakrol in Two Lipid Systems, *Food Chemistry*, 64, 59-66.
- Yenikaya, C., Öğretir, C., and Berber, H., 2005, Quantum Chemical Study on Structure of 1,2-Bis ethane and Hydroquinone cocrystal, *Journal of Molecular Structure, Theochem*, 725, 207.
- Yıldız, C. H., 2007, Karvakrol, Tymol Ve Rosmarinic Asit İçeren Bitki Ekstraktlarının Etlik Piliçlerde Performans, Sindirim Kanali Histomorfolojisi Ve Kan Parametreleri Üzerine Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 31 s.
- Zaragoza, I.,P., Salcedo, R., Vergara, J., 2009, DFT: A Dynamic Study Of Interaction Of Ethanol And Methanol With Platinum, *J. Mol Model*, 15:447-451.

ÖZGEÇMİŞ
FAİK GÖKALP

akgokalp@gmail.com

EĞİTİM;

2006-	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir Doktora Tez Çalışması Danışman; Yrd Doç. Dr. Temir Ali Demir
1999-2002	Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van Yüksek Lisans Tez Çalışması Danışman; Yrd Doç. Dr. Fevzi Kılıçel
1993-1999	Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Ankara Lisans Eğitimi
1989-1992	H.Süleyman Çakır Lisesi, Eskişehir Lise Eğitimi